

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 février 2014

DYMISTA 137 µg/50 µg, suspension pour pulvérisation nasale

Flacon de 23 g de suspension de 25 ml soit environ 120 doses (CIP : 34009 275 631 1 9)

Laboratoire MEDA PHARMA

DCI	Chlorhydrate d'azélastine, propionate de fluticasone
Code ATC (2013)	R01AD58 (corticoïde nasal en association)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière et perannuelle modérée à sévère lorsqu'une monothérapie par antihistaminique ou par glucocorticoïde intranasal n'est pas considérée comme suffisante. »

SMR	SMR modéré
ASMR	DYMISTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à la prise concomitante d'un antihistaminique (oral ou intranasal) et d'un corticoïde intranasal.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de seconde intention de la rhinite allergique saisonnière et perannuelle modérée à sévère lorsqu'une monothérapie par antihistaminique (oral ou intranasal) ou par glucocorticoïde intranasal n'est pas considérée comme suffisante.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	25 septembre 2013 (décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2013	
	R	Système respiratoire
	R01	Préparations nasales
	R01A	Décongestionnants et autres préparations nasales à usage topique
	R01AD	Corticoïde
	R01AD58	Association au propionate de fluticasone

02 CONTEXTE

DYMISTA est la première préparation nasale associant un corticoïde à un antihistaminique indiquée dans la rhinite allergique saisonnière et perannuelle. Elle est réservée aux formes modérées à sévères lorsqu'une monothérapie par antihistaminique ou par glucocorticoïde intranasal n'est pas considérée comme suffisante.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« Traitement de la rhinite allergique saisonnière et perannuelle modérée à sévère lorsqu'une monothérapie par antihistaminique ou par glucocorticoïde intranasal n'est pas considéré comme suffisante. »

04 POSOLOGIE

« Posologie

Pour un effet thérapeutique optimal, le traitement doit être administré de façon régulière. Éviter tout contact avec les yeux.

Adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus)

Une pulvérisation dans chaque narine deux fois par jour (matin et soir).

Enfants de moins de 12 ans

DYMISTA, suspension pour pulvérisation nasale n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 12 ans dans la mesure où la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette tranche d'âge.

Sujets âgés

Il n'y a pas lieu d'adapter la posologie chez les sujets âgés.

Insuffisance hépatique et rénale

Aucune donnée n'est disponible chez l'insuffisant rénal et hépatique.

Durée du traitement

La durée du traitement doit correspondre à la période d'exposition à l'allergène. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

D'après les **recommandations de l'Académie Européenne d'Allergologie (2000)**¹, la stratégie thérapeutique est fondée sur la classification des rhinites allergiques en rhinites allergiques saisonnières provoquées principalement par les pollens et rhinites allergiques perannuelles dues principalement aux acariens et aux phanères d'animaux.

La stratégie thérapeutique proposée dans ces recommandations est la suivante :

▪ Chez l'adulte :

- Dans la rhinite allergique saisonnière :

- *symptômes légers ou occasionnels* : antihistaminiques H1 ; les cromones peuvent être une alternative.
- *symptômes modérés ou fréquents* : corticoïde par voie nasale ; ajouter un antihistaminique H1 en cas de non contrôle des symptômes
- *symptômes sévères* : association d'un corticoïde intranasal à un antihistaminique H1 ; lorsque l'association ne permet pas le contrôle des symptômes, un corticoïde par voie orale à court terme ou un autre traitement symptomatique sera ajouté ou l'immunothérapie peut être envisagée.

- Dans la rhinite allergique perannuelle :

- éviction de l'allergène lorsque cela est possible
- *symptômes légers ou occasionnels* : antihistaminiques H1
- *symptômes modérés ou fréquents* : corticoïde par voie nasale, ajouter un antihistaminique H1 en cas de non contrôle des symptômes
- *symptômes sévères* : association d'un corticoïde intranasal à un antihistaminique H1 ; lorsque l'association ne permet pas le contrôle des symptômes, le choix thérapeutique se fera en fonction des symptômes qui persistent
- *obstruction nasale persistante* : décongestionnant local ou oral en traitement court ou corticoïde oral en traitement court ; en cas d'échec, une turbinectomie peut être envisagée
- *rhinorrhée persistante* : ipratropium intranasal ; l'immunothérapie peut être envisagée.

▪ Chez l'enfant :

L'éviction de l'allergène et le contrôle de l'environnement sont plus importants que chez l'adulte afin d'éviter de nouvelles sensibilisations ou l'implication d'autres tissus. Les antihistaminiques H1 constituent le traitement médicamenteux de première intention. Si le contrôle des symptômes est insuffisant, le traitement est poursuivi avec un corticoïde nasal, en adaptant la posologie en fonction de l'âge et de l'existence d'un traitement conjoint de l'asthme par corticoïde local. En cas d'échec, l'association d'un corticoïde local et d'un antihistaminique peut être essayée. En dernier recours, une immunothérapie peut être envisagée.

¹ Van Cauwenberge P et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 2000; 55:116-34.

Dans la stratégie thérapeutique issue des **recommandations ARIA** (actualisation en 2008² et 2010³) une autre classification des rhinites allergiques a été définie en fonction de la durée et l'intensité des symptômes. Ainsi, selon la durée, on distingue les rhinites allergiques intermittentes (symptômes durant moins de 4 jours par semaine et moins de 4 semaines par an) et les rhinites allergiques persistantes (symptômes plus de 4 jours par semaine et plus de 4 semaines par an). Deux stades de gravité sont retenus : avec symptômes légers et avec symptômes modérés à sévères. Environ 1/3 des rhinites allergiques saisonnières et perannuelles sont des rhinites allergiques persistantes.

Selon ces recommandations, les antihistaminiques H1 font partie du traitement de première intention des rhinites allergiques intermittentes légères et modérées-sévères et des formes persistantes légères. Les antihistaminiques H1 sont également recommandés en traitement de deuxième intention dans les formes persistantes sévères en association avec un corticoïde nasal après échec du corticoïde nasal seul.

L'actualisation des recommandations en 2010 précise l'intérêt plus important des antihistaminiques oraux de seconde génération par rapport aux antihistaminiques oraux de première génération et l'intérêt des antihistaminiques oraux de seconde génération par rapport aux antihistaminiques intranasaux. Les corticoïdes intranasaux sont à privilégier par rapport aux antihistaminiques oraux de seconde génération car ils sont plus efficaces (mais avec un niveau de preuve plus faible chez l'enfant). Toutefois les antihistaminiques oraux de seconde génération peuvent être utilisés en première intention si la voie orale est préférée à la voie nasale. Ces recommandations ne tiennent pas compte du niveau de sévérité des symptômes.

Chez l'enfant, les principes du traitement sont les mêmes avec les précautions nécessaires pour éviter les effets indésirables, notamment des corticoïdes.

² Bousquet et al. Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA²LEN and AllerGen). Allergy 2008;63(Suppl. 86):8-160.

³ Brozek J.L. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines. 2010 Revision. The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2010;126:466-476

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

DYMISTA est la seule association fixe d'un antihistaminique et d'un corticoïde administrés par voie intranasale. Cependant, l'association d'un antihistaminique intranasal à un corticoïde intranasal, administrés de façon concomitante peut être considérée comme un comparateur. Par ailleurs, selon la stratégie thérapeutique, les antihistaminiques H1 oraux peuvent également être associés à un corticoïde intranasal chez les patients ayant une rhinite allergique saisonnière ou perannuelle modérée à sévère lorsqu'un antihistaminique ou un corticoïde intranasal en monothérapie se sont avérés insuffisants. Par conséquent, les antihistaminiques H1 oraux en association avec un corticoïde intranasal peuvent être considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

Principe actif	NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
Corticoïdes intranasaux						
Béclométasone	BECLO-RHINO 50 µg/dose Viatris	Rhinites allergiques perannuelles ou saisonnières. Rhinites inflammatoires à éosinophiles.	05/07/2006 (réinscription)	Modéré	Sans objet	Oui
	BECONASE 50 µg/dose GlaxoSmithKline	Rhinites allergiques perannuelles ou saisonnières Rhinites inflammatoires, en particulier rhinites à éosinophiles	04/01/2012	Modéré	Sans objet	Oui
	RINOCLENIL 100 µg/dose Chiesi	Rhinites allergiques per annuelles ou saisonnières. Rhinites inflammatoires chroniques à éosinophiles.	10/12/2008 (inscription)	Modéré	ASMR V par rapport aux autres corticoïdes locaux administrés par voie intranasale.	Oui
Budésonide	RHINOCORT 64 µg/dose Astra Zeneca	Traitement de la rhinite allergique saisonnière ou perannuelle de l'adulte et de l'enfant de plus de 6 ans. Traitement symptomatique de la polypose nasale de l'adulte.	09/03/2011 (réinscription)	Modéré	Sans objet	Oui
Fluticasone (furoate)	AVAMYS 27,5 µg/pulvérisation GlaxoSmithKline	Traitement des symptômes de la rhinite allergique.	04/09/2013 (réinscription)	Modéré	Sans objet	Oui
Fluticasone (propionate)	FLIXONASE 50 µg/dose GlaxoSmithKline	Rhinite allergique saisonnière de l'adulte et de l'enfant de plus de 4 ans. Rhinite allergique per annuelle de l'adulte et de l'enfant de plus de 12 ans. Traitement symptomatique de la polypose nasosinusienne de l'adulte.	20/06/2012 (réinscription)	Modéré	Sans objet	Oui

Flunisolide	NASALIDE 25 µg/dose Teva Santé	Rhinites allergiques perannuelles. Rhinites allergiques saisonnières en particulier rhume des foins.	16/11/2011 (réinscription)	Modéré	Sans objet	Oui
Mométasone	NASONEX 50 µg/dose MSD France	Rhinite allergique, saisonnière ou per annuelle, de l'adulte et de l'enfant de plus de 3 ans. Traitement symptomatique de la polypose nasosinusienne de l'adulte.	18/07/2012 (réinscription)	Modéré	Sans objet	Oui
Tixocortol	PIVALONE 1000 µg/dose Pfizer	Manifestations inflammatoires et allergiques du rhino-pharynx : - rhinites allergiques - rhinites saisonnières - rhinites congestives aiguës et chroniques - rhinites vasomotrices.	18/01/2012 (réinscription)	Modéré	Sans objet	Oui
Triamcinolone	NASACORT 55 µg/dose Sanofi Aventis France	Rhinite allergique saisonnière de l'adulte et de l'enfant de plus de 6 ans. Rhinite allergique perannuelle de l'adulte.	16/11/2011 (réinscription)	Modéré	Sans objet	Oui
Antihistaminique intranasal						
Azélastine	ALLERGODIL 0,127 mg/dose Meda Pharma	Traitement symptomatique des rhinites saisonnières et per annuelles d'origine allergique.	23/03/2011 (réinscription)	Modéré	Sans objet	Oui
Antihistaminiques oraux						
bilastine	BILASKA 20 mg, comprimé A. Menarini Farmaceutica Internazionale SRL	Traitement symptomatique de la rhino-conjonctivite allergique (saisonnière et perannuelle) et de l'urticaire.	08/01/2011 (inscription)	Modéré	ASMR V	Oui
	INORIAL 20 mg, comprimé A. Menarini Farmaceutica Internazionale SRL					
Cétirizine	VIRLIX 10 mg, comprimé Sanofi-Aventis France	Traitement des symptômes nasaux et oculaires des rhinites allergiques saisonnières et perannuelles. Traitement des symptômes de l'urticaire chronique idiopathique.	07/09/2011 (réinscription)	Modéré	Sans objet	Oui
	VIRLIX 10 mg/ml, solution buvable en gouttes Sanofi-Aventis France					
	ZYRTEC 10 mg/ml, solution buvable UCB Pharma SA	Traitement des symptômes nasaux et oculaires des rhinites allergiques saisonnières et perannuelles. Traitement des symptômes de l'urticaire chronique idiopathique.	27/04/2011 (réinscription)	Modéré	Sans objet	Oui
Desloratadine	AERIUS 5 mg, comprimé pelliculé MSD France	Traitement symptomatique de : - la rhinite allergique	15/02/2012 (réinscription)	Modéré	Sans objet	Oui

	AERIUS 5 mg, comprimé orodispersible MSD France	- l'urticaire				
	AERIUS 0,5 mg/ml, sirop MSD France					
Ebastine	KESTIN 10 mg, comprimé Almirall SAS	Traitement symptomatique de : · la rhinite allergique saisonnière et perannuelle, · l'urticaire.	17 octobre 2012 (réinscription)	Modéré	Sans objet	Oui
	KESTINLYO 10 mg, lyophilisat oral Almirall SAS					
Loratadine	CLARITYNE 10 mg, comprimé Schering-Plough	Traitement symptomatique de la rhinite allergique et de l'urticaire chronique idiopathique.	16 novembre 2011 (réinscription)	Modéré	Sans objet	Oui
	CLARITYNE 10 mg, comprimé effervescent Schering-Plough					
	CLARITYNE 1 mg/ml, sirop et génériques Schering-Plough					
Lévocétirizine	XYZALL 5 mg, comprimé et génériques UCB Pharma SA	Traitement symptomatique de la rhinite allergique (incluant la rhinite allergique persistante) et de l'urticaire.	29 mai 2013 (réinscription)	Modéré	Sans objet	Oui
Mizolastine	MIZOLLEN 10 mg, comprimé à libération modifiée	Traitement symptomatique de la rhinoconjonctivite allergique saisonnière (rhume des foins), de la rhinoconjonctivite allergique perannuelle et de l'urticaire.	16 novembre 2011	Modéré	Sans objet	Oui
Rupatadine	WYSTAMM 10 mg, comprimé	Traitement symptomatique de la rhinite allergique et de l'urticaire chronique idiopathique chez l'adulte et l'adolescent (à partir de 12 ans).	16 avril 2008	Modéré	Sans objet	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui	
Danemark	Oui	
Estonie	Non	
Finlande	Non	
Irlande	Oui	
Italie	Non	
Lettonie	Non	
Lituanie	Oui	< 18 ans
Norvège	Oui	
Royaume-Uni	Oui	
Suède	Oui	
Suisse	Oui	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

L'évaluation de l'efficacité de DYMISTA repose sur 4 études randomisées en double aveugle chez des patients ayant une rhinite allergique saisonnière :

- 1 étude pivot ayant comparé DYMISTA aux spécialités commercialisées d'azélastine et de propionate de fluticasone (MP4001) ;
- 3 études ayant comparé DYMISTA à chacun de ses composants formulés dans une préparation contenant les mêmes excipients et administrée avec le même pulvérisateur (MP4002, MP4004 et MP4006 réalisées à la demande de la FDA).

8.1.1 DYMISTA versus azélastine et versus propionate de fluticasone (spécialités commercialisées)

	MP4001
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité de DYMISTA à celle du placebo et de chacun des principes actifs commercialisés séparément, l'azélastine et la fluticasone
Méthode	Etude comparative, randomisée en double aveugle, d'une durée de 14 jours.
Population étudiée	1. Hommes et femmes âgés de 12 ans et plus 2. <u>A la visite de sélection</u> : rTNSS \geq 8 jusqu'à 12 Score de congestion nasale de 2 ou 3 3. <u>A la randomisation</u> : rTNSS (matin ou soir) \geq 8 sur 3 scores composant le score total pendant la période d'adaptation Score de congestion nasale (matin ou soir) de 2 ou 3 4. Au moins un antécédent de RAS pendant la saison pollinique du cèdre (Texas Montain) 5. Prick test positif 6. Traitement stable \geq 30 jours avant la 1 ^e visite si une désensibilisation a été réalisée 7. Exclusion des patients ayant eu une immunothérapie sublinguale ou 6 mois de wash-out étaient nécessaires
Groupes de traitement	Association azélastine/fluticasone 137/50 μg par dose 1 pulvérisation par narine 2x/J Azélastine commercialisé (137 μg/dose) 1 pulvérisation par narine 2x/J Fluticasone commercialisée (50 μg/dose) 1 pulvérisation par narine 2x/J Placebo 1 pulvérisation par narine 2x/J
Critère de jugement principal	Variation du score rTNSS ⁴ entre J0 et J14
Parmi les critères de jugement secondaires	<u>Suite aux recommandations du CHMP</u> , une analyse en termes de répondeurs a été réalisée afin de déterminer : <ul style="list-style-type: none">• Délai jusqu'à \geq 50 % de réduction du score rTNSS par rapport à l'inclusion• Délai jusqu'à réduction complète (rTNSS final \approx 1 point pour chaque symptôme)

⁴ **Reflective Total Nasal Symptom Score (rTNSS)** : somme des scores de 4 principaux symptômes nasaux : congestion nasale, démangeaison nasale, éternuement et rhinorrhée.

Tous les symptômes sont évalués par les patients et répertoriés 2 fois par jour dans des cahiers et chaque symptôme est coté sur une échelle à 4 points de 0 (absence de symptômes) à 3 (symptômes gênants interférant avec les activités/le sommeil).

Les patients évaluent leurs symptômes nasaux sur les 12 dernières heures, le matin et le soir. Par conséquent, le score maximal pour le rTNSS est de 24, c'est-à-dire 4 (symptômes) x 3 (score maximum) x 2 (matin+soir).

Résultats :

Un total de 610 patients a été inclus (randomisation 1 :1 :1 :1), dont 607 ont été retenus pour l'analyse en ITT (patients randomisés et exposés à au moins une dose des produits de l'essai et avec au moins une mesure après inclusion).

Les patients étaient âgés de 39,3 ans en moyenne, étaient majoritairement des femmes (65,2 ans). La durée moyenne de l'histoire de la rhinite allergique saisonnière était de 19 ans.

Le score rTNSS à l'inclusion était de 18,8 dans le groupe DYMISTA, 18,1 dans le groupe azélastine, 18,3 dans le groupe fluticasone et 18,7 dans le groupe placebo.

Critère de jugement principal : variation du score rTNSS entre J0 et J14

La variation du score rTNSS à J14 par rapport à J0 a été de -5,31 avec DYMISTA, -3,25 avec l'azélastine, -3,84 avec la fluticasone et -2,20 avec le placebo.

DYMISTA a été supérieur au placebo, à l'azélastine et au propionate de fluticasone sur la variation du score rTNSS entre J0 et J14 avec une différence de :

- -3,11 versus placebo ($p < 0,001$)
- -2,06 versus azélastine ($p < 0,001$)
- -1,47 versus propionate de fluticasone ($p = 0,003$)

L'azélastine et le propionate de fluticasone ont été également supérieurs au placebo avec des différences versus placebo de -1,05 ($p = 0,00152$) et -1,64 ($p = 0,0005$) respectivement.

Analyses complémentaires :

Le pourcentage de patients ayant une réduction ≥ 50 % du rTNSS à J14 a été de 49,1 % avec DYMISTA, 37,4 % avec l'azélastine, 38,2 % avec la fluticasone et 28,3 % avec le placebo.

Les symptômes ont disparu ou complètement disparu chez 17,8 % des patients du groupe DYMISTA, 9,2 % du groupe fluticasone, 8,3 % du groupe azélastine et 7,8 % du groupe placebo.

Le soulagement des symptômes a été obtenu 7 jours plus tôt avec l'association azélastine/fluticasone qu'avec l'azélastine ($p = 0,0152$) et 8 jours plus tôt qu'avec la fluticasone ($p = 0,0262$) et le placebo ($p = 0,0094$).

8.1.2 DYMISTA versus l'azélastine et le propionate de fluticasone dans une formulation comportant les mêmes excipients que DYMISTA

MP4002 – MP4004 – MP4006	
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité de DYMISTA à celle du placebo et de chacun des principes actifs commercialisés séparément, l'azélastine et la fluticasone
Méthode	Etude comparative, randomisée en double aveugle, d'une durée de 14 jours.
Population étudiée	<p>MP4002 - MP4004 - MP4006</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hommes et femmes âgés de 12 ans et plus 2. Patients atteints de rhinite modérée à sévère définie par la présence ≥ 1 des symptômes suivants : <ul style="list-style-type: none"> - troubles du sommeil - difficulté à pratiquer les activités quotidiennes, loisirs et/ou sport - difficulté à l'école ou au travail - symptômes gênants 3. <u>A la visite de sélection</u> : rTNSS ≥ 8 jusqu'à 12 Score de congestion nasale de 2 ou 3 4. <u>A la randomisation</u> : rTNSS (matin ou soir) ≥ 8 sur 3 scores composant le score total pendant la période d'adaptation Score de congestion nasale (matin ou soir) de 2 ou 3 iTNS ≥ 8 5. Au moins un antécédent de RAS de 2 ans au moment de la saison pollinique 6. Prick test positif 7. Traitement stable ≥ 30 jours avant la 1^e visite si une désensibilisation a été réalisée 8. Exclusion des patients ayant eu une immunothérapie sublinguale où 6 mois de wash-out étaient nécessaires <p>MP4006</p> <p><u>A la randomisation</u> : Pour les 3 jours précédents la randomisation et le matin de la randomisation, la somme des 7 rTNSS consécutifs était ≥ 56 avec un score de congestion nasale ≥ 14. iTNS ≥ 8 et score de congestion ≥ 2</p>
Groupes de traitement	<p>Association azélastine/fluticasone 137/50 μg par dose 1 pulvérisation par narine 2x/J</p> <p>Azélastine (137 $\mu\text{g}/\text{dose}$) 1 pulvérisation par narine 2x/J</p> <p>Fluticasone (50 $\mu\text{g}/\text{dose}$) 1 pulvérisation par narine 2x/J</p> <p>Placebo 1 pulvérisation par narine 2x/J</p>
Critère de jugement principal	Variation du score rTNSS ⁵ entre J0 et J14

➤ **Résultats de l'étude MP4002 :**

Un total de 832 patients a été inclus (randomisation 1 :1 :1 :1) dont 831 ont été retenus pour la population d'analyse en ITT (patients randomisés et exposés à au moins une dose de produit et avec au moins une mesure après l'inclusion).

Les patients inclus avaient 37,4 ans en moyenne, étaient principalement des femmes (64 %).

⁵ **Reflective Total Nasal Symptom Score (rTNSS)** : somme des scores de 4 principaux symptômes nasaux : congestion nasale, démangeaison nasale, éternuement et rhinorrhée.

Tous les symptômes sont évalués par les patients et répertoriés 2 fois par jour dans des cahiers et chaque symptôme est coté sur une échelle à 4 points de 0 (absence de symptômes) à 3 (symptômes gênants interférant avec les activités/le sommeil).

Les patients évaluent leurs symptômes nasaux sur les 12 dernières heures, le matin et le soir. Par conséquent, le score maximal pour le rTNSS est de 24, c'est-à-dire 4 (symptômes) x 3 (score maximum) x 2 (matin+soir).

La durée moyenne de l'histoire de la maladie était de 21,5 ans.

Le score rTNSS à l'inclusion était de 18,3 dans le groupe azélastine/fluticasone, 18,2 dans le groupe azélastine, 18,2 dans le groupe fluticasone et 18,6 dans le groupe placebo.

Critère de jugement principal : variation du score rTNSS entre J0 et J14

La variation du score rTNSS à J14 par rapport à J0 a été de -5,61 avec l'association azélastine/fluticasone, -4,23 avec l'azélastine, -4,71 avec la fluticasone et -2,92 avec le placebo.

DYMISTA a été supérieur au placebo, à l'azélastine et au propionate de fluticasone sur la variation du score rTNSS entre J0 et J14 avec une différence de :

- -2,69 versus placebo (p < 0,001)
- -1,38 versus azélastine (p = 0,001)
- -0,90 versus propionate de fluticasone (p = 0,034)

L'azélastine et le propionate de fluticasone ont été également supérieurs au placebo avec des différences versus placebo de -1,31 (p < 0,001) et -1,79 (p < 0,001) respectivement.

➤ **Résultats de l'étude MP4004 :**

Un total de 779 patients a été inclus (randomisation 1 :1 :1 :1) dont 776 ont été retenus pour la population d'analyse en ITT (patients randomisés et exposés à au moins une dose de produit et avec au moins une mesure après l'inclusion).

Les patients inclus avaient 37,8 ans en moyenne, étaient principalement des femmes (64 %).

La durée moyenne de l'histoire de la maladie était de 21 ans.

Le score rTNSS à l'inclusion était de 18,2 dans le groupe azélastine/fluticasone, 18,5 dans le groupe azélastine, 18,6 dans le groupe fluticasone et 18,2 dans le groupe placebo.

Critère de jugement principal : variation du score rTNSS entre J0 et J14

La variation du score rTNSS à J14 par rapport à J0 a été de -5,54 avec l'association azélastine/fluticasone, -4,54 avec l'azélastine, -4,55 avec la fluticasone et -3,03 avec le placebo.

DYMISTA a été supérieur au placebo, à l'azélastine et au propionate de fluticasone sur la variation du score rTNSS entre J0 et J14 avec une différence de :

- -2,51 versus placebo (p < 0,001)
- -1,00 versus azélastine (p = 0,032)
- -0,99 versus propionate de fluticasone (p = 0,038)

L'azélastine et le propionate de fluticasone ont été également supérieurs au placebo avec des différences versus placebo de -1,51 (p < 0,001) et -1,52 (p < 0,001) respectivement.

➤ **Résultats de l'étude MP4006 :**

Un total de 1801 patients a été inclus (randomisation 1 :1 :1 :1) dont 1791 ont été retenus pour la population d'analyse en ITT (patients randomisés et exposés à au moins une dose de produit et avec au moins une mesure après l'inclusion).

Les patients inclus avaient 35,2 ans en moyenne, étaient principalement des femmes (61 %).

La durée moyenne de l'histoire de la maladie était de 20 ans.

Le score rTNSS à l'inclusion était de 19,4 dans le groupe azélastine/fluticasone, 19,5 dans le groupe azélastine, 19,4 dans le groupe fluticasone et 19,5 dans le groupe placebo.

Critère de jugement principal : variation du score rTNSS entre J0 et J14

La variation du score rTNSS à J14 par rapport à J0 a été de -5,53 avec DYMISTA, -4,82 avec l'azélastine, -4,89 avec la fluticasone et -3,40 avec le placebo.

L'association azélastine/fluticasone a été supérieure au placebo, à l'azélastine et au propionate de fluticasone sur la variation du score rTNSS entre J0 et J14 avec une différence de :

- -2,13 versus placebo (p < 0,001)

- -0,71 versus azélastine (p = 0,016)
- -0,64 versus propionate de fluticasone (p = 0,029)

L'azélastine et le propionate de fluticasone ont été également supérieurs au placebo avec des différences versus placebo de -1,42 (p < 0,001) et -1,49 (p < 0,001) respectivement.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études Cliniques

Etude pivot de tolérance à long terme (52 semaines)

La tolérance à long terme de l'association azélastine/fluticasone a été évaluée versus fluticasone dans une étude ouverte de 52 semaines chez des patients ayant une rhinite allergique chronique ou vasomotrice.

Le pourcentage d'événements indésirables liés au traitement a été de 9,4 % dans le groupe azélastine/fluticasone et de 11,1 % avec la fluticasone. Il s'agissait principalement de dysgueusie (2,5 % versus 0,5 %), épistaxis (1,2 % versus 0,5 %), céphalée (1,0 % versus 4,3 %) et toux (1,0 % versus 0,0 %).

Une élévation de la cortisolémie, une prise de poids et une diminution de la tolérance au glucose a été observée chacune chez 0,5 % des patients des deux groupes. Une acné, un vomissement et une rhinite ont été observés chacun chez 0,5 % des patients du groupe azélastine/fluticasone.

8.2.2 Données issues du RCP

Les effets indésirables les plus fréquents avec DYMISTA mentionnés dans le RCP sont épistaxis ($\geq 1/10$), dysgueusie et céphalée ($\geq 1/100$ à $< 1/10$).

Il est précisé que les corticoïdes par voie nasale peuvent avoir des effets systémiques, en particulier lorsqu'ils sont administrés à des fortes doses pendant des périodes prolongées.

Un retard de croissance a été observé chez des enfants recevant des corticoïdes par voie nasale.

Un retard de croissance est aussi possible chez l'adolescent.

Dans de rares cas, une ostéoporose a été observée après utilisation prolongée de glucocorticoïdes par voie nasale.

Ces points sont repris dans les mises en garde et précautions d'emploi :

Effets systémiques potentiels avec les corticoïdes administrés par voie nasale, en particulier en cas de prescription à fortes doses pendant des périodes prolongées :

- Syndrome de Cushing et tableau clinique cushingoïde
- Inhibition de la fonction surrénalienne
- Retard de croissance chez les enfants et les adolescents
- Cataracte
- Glaucome
- Effets psychologiques ou comportementaux, notamment hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant).

08.3 Résumé & discussion

Dans une étude randomisée en double aveugle, chez des patients ayant une rhinite allergique saisonnière, DYMISTA, association d'azélastine et de propionate de fluticasone 137µg/50 µg par dose, a montré sa supériorité en termes de variation de la sévérité des symptômes nasaux évaluée par le Reflective Total Nasal Symptom Score (rTNSS : échelle de score évaluant congestion nasale, démangeaison nasale, éternuement et rhinorrhée avec une cotation de 0 à 24 points) après 14 jours par rapport à l'azélastine 137 µg/dose (spécialité commercialisée), le propionate de fluticasone 50 µg/dose (spécialité commercialisée) et le placebo, chacun des produits étant administré à raison d'1 pulvérisation 2 fois/jour. Les différences de score rTNSS entre DYMISTA et ses comparateurs ont été de :

- -3,11 versus placebo ($p < 0,001$)
- -2,06 versus azélastine ($p < 0,001$)
- -1,47 versus propionate de fluticasone ($p = 0,003$)

L'azélastine et le propionate de fluticasone ont été également supérieurs au placebo avec des différences versus placebo de -1,05 ($p = 0,00152$) et -1,64 ($p = 0,0005$) respectivement.

Cette supériorité de DYMISTA par rapport à l'azélastine et au propionate de fluticasone a été confirmé dans 3 études complémentaires réalisées avec de l'azélastine et du propionate de fluticasone formulés avec les excipients de DYMISTA.

Aucune étude n'a été réalisée pour démontrer la non-infériorité de DYMISTA par rapport à l'association d'azélastine et de propionate de fluticasone administrés de façon concomitante et séparée.

Aucune étude n'a comparé DYMISTA à l'association d'un antihistaminique oral à un corticoïde intranasal, qui est une stratégie recommandée.

Les événements indésirables les plus fréquents observés dans une étude de tolérance à long terme (52 semaines) ouverte versus propionate de fluticasone, chez des patients ayant une rhinite allergique chronique ou vasomotrice, ont été : dysgueusie (2,5 % versus 0,5 %), épitaxis (1,2 % versus 0,5 %), céphalée (1,0 % versus 4,3 %) et toux (1,0 % versus 0,0 %).

Toutefois, le RCP précise que des effets indésirables systémiques peuvent survenir avec les corticoïdes administrés par voie nasale, en particulier en cas de prescription de fortes doses pendant des périodes prolongées, notamment : syndrome de Cushing et tableau clinique cushingoïde, inhibition de la fonction surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, cataracte, glaucome, effets psychologiques ou comportementaux (hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant)).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

DYMISTA est un traitement de seconde intention dans les rhinites allergiques saisonnières et perannuelles modérées à sévères lorsqu'une monothérapie par antihistaminique (oral ou intranasal) ou corticoïde intranasal n'est pas considérée comme suffisante pour contrôler les symptômes.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les rhinites allergiques sont des affections bénignes mais elles peuvent évoluer vers une dégradation de la qualité de vie.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est modéré.
- ▮ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.
- ▮ Cette spécialité est un traitement de seconde intention dans les rhinites allergiques saisonnières et perannuelles modérées à sévères lorsqu'une monothérapie par antihistaminique (oral ou intranasal) ou corticoïde intranasal n'est pas considérée comme suffisante pour contrôler les symptômes.
 - ▮ Intérêt de santé publique :
Il n'est pas attendu pour la spécialité DYMISTA d'intérêt de santé publique compte tenu des alternatives thérapeutiques existantes et de l'absence d'impact populationnel supplémentaire sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins..) par rapport à la prise en charge actuelle de la rhinite allergique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DYMISTA 137 µg/50 µg, suspension pour pulvérisation nasale, est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière et perannuelle modérée à sévère lorsqu'une monothérapie par antihistaminique ou par glucocorticoïde intranasal n'est pas considérée comme suffisante » et aux posologies de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 30 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

DYMISTA 137 µg/50 µg, suspension pour pulvérisation nasale, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à la prise concomitante d'un antihistaminique H1 et d'un corticoïde intranasal.

010.3 Population cible

La population cible de DYMISTA est définie par les patients enfants et adolescents (≥ 12 ans) et adultes atteints de rhinite allergique (saisonnière ou perannuelle).

Dans une étude épidémiologique réalisée en Europe de l'ouest en 2004⁶, la prévalence de la rhinite allergique confirmée par un examen clinique chez l'adulte (≥ 18 ans) a été estimée à 24,5 % et celle de la rhinite allergique traitée par médicament a été estimée à 11 %, soit 5,6 millions de patients en France (données INED 2012).

Si on extrapole ces résultats aux enfants de 12 à 17 ans, la rhinite allergique traitée par médicament concernerait environ 522.000 enfants de cette tranche d'âge. La population des patients adultes et enfants de 12 à 17 ans atteints de rhinite allergique serait de 6,1 millions de personnes.

Le pourcentage de patients atteints de rhinite allergique modérée à sévère et consultant un médecin serait de 61 %⁷ soit 3,7 millions de personnes. Ces données ne permettent pas de connaître la proportion de patients en échec à une monothérapie par antihistaminique ou corticoïde intranasal.

Selon les données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) extrapolées à la population française⁸, le nombre de patients ayant eu au moins une co-délivrance⁹ d'un corticoïde intranasal et d'un antihistaminique intranasal ou oral entre le 01 septembre 2012 et le 31 août 2013 est estimé à 2 486 999 (IC_{95%} = [2 455 021 ; 2 518 976]).

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

⁶ Bauchau V et Durham SR. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. *Allergy*, 2005 ; 60 :350-53

⁷ Bousquet PJ et al. Impact of allergic rhinitis symptoms on quality of life in primary care. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;160(4):393-400

⁸ L'EGB est un échantillon représentatif des assurés sociaux en France. Il contient des informations anonymes sur les prestations remboursées, les caractéristiques démographiques des bénéficiaires et les ALD depuis 2003. L'extrapolation des données de l'EGB à la population française a été effectuée en calculant un coefficient d'extrapolation. Ce coefficient d'extrapolation a été obtenu à partir du nombre de bénéficiaires présents dans l'EGB au 01/01/2012 (n = 602 199) rapporté à la population française au 01/01/2012 (n = 65 585 857). Le coefficient d'extrapolation obtenu est de 1/108,91.

⁹ La co-délivrance était définie comme la délivrance un même jour d'un corticoïde intranasal et d'un antihistaminique.