



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 17 NOVEMBRE 2021

chlorhydrate d'azélastine
**CHLORHYDRATE D'AZELASTINE MYLAN MEDICAL 1,5 mg/ml, solution pour
pulvérisation nasale**

Inscription

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement symptomatique des rhinites d'origine allergique pour adultes, adolescents et enfants de 6 ans et plus.

► Quel progrès ?

Pas de progrès du dosage à 1,5 mg/ml par rapport à ALLERGODIL (chlorhydrate d'azélastine 1,0 mg/ml).

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

En cas d'allergie, la première mesure à mettre en œuvre est l'éviction de l'allergène dans la mesure du possible, ce qui s'avère difficile en cas d'allergie aux pollens.
Le traitement médicamenteux de la rhinite allergique fait appel d'abord aux antihistaminiques oraux ou nasaux et aux cromones puis aux corticoïdes nasaux.
Le traitement de la rhinite allergique repose sur trois principes :

- L'éviction allergénique : Elle consiste à réduire au maximum la charge allergénique de l'environnement. Elle a surtout fait la preuve de son efficacité dans le domaine de l'allergie aux acariens.
- Le traitement médicamenteux : différentes alternatives existent, les principales sont les antihistaminiques oraux ou nasaux et les corticoïdes nasaux.
- La désensibilisation : elle a pour but de rendre le patient tolérant vis-à-vis de l'allergène responsable.

D'après les recommandations ARIA de 2020, le choix du traitement s'effectue en fonction de la sévérité des symptômes et de l'utilisation antérieure de traitement. La sévérité des symptômes est mesurée via une échelle visuelle analogique (VAS pour Visual Analogue Scale).

Place du médicament

CHLORHYDRATE D'AZELASTINE MYLAN MEDICAL 1,5 mg/ml (chlorhydrate d'azélastine), solution pour pulvérisation nasale est une option thérapeutique supplémentaire dans le traitement symptomatique des rhinites d'origine allergique, lorsque l'éviction de l'allergène n'est pas suffisante, comme les autres dosages déjà disponibles.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	Traitement symptomatique des rhinites d'origine allergique pour adultes, adolescents et enfants de 6 ans et plus.
SMR	MODERE
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration d'une supériorité du chlorhydrate d'azélastine 1,5 mg/ml, uniquement versus placebo, dans le traitement symptomatique de la rhinite saisonnière ou perannuelle, chez les adultes, adolescents et les enfants à partir de 6 ans, en termes d'amélioration du rTNSS (critère de jugement principal), avec une quantité d'effet modeste ; - de l'absence de donnée comparative robuste au dosage de 1,0 mg/ml ; <p>CHLORHYDRATE D'AZELASTINE MYLAN MEDICAL 1,5 mg/ml (chlorhydrate d'azélastine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à ALLERGODIL (chlorhydrate d'azélastine 1,0 mg/ml).</p>
ISP	CHLORHYDRATE D'AZELASTINE MYLAN MEDICAL 1,5 mg/ml (chlorhydrate d'azélastine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à ALLERGODIL (chlorhydrate d'azélastine 1,0 mg/ml).
Place dans la stratégie thérapeutique	CHLORHYDRATE D'AZELASTINE MYLAN MEDICAL 1,5 mg/ml (chlorhydrate d'azélastine), solution pour pulvérisation nasale est un traitement de 1ère intention dans le traitement symptomatique des rhinites d'origine allergique, lorsque l'éviction de l'allergène n'est pas suffisante, comme les autres dosages déjà disponibles.
Population cible	La population cible de CHLORHYDRATE D'AZELASTINE MYLAN MEDICAL 1,5 mg/ml (chlorhydrate d'azélastine) est estimée à au moins 16 300 000 patients.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité CHLORHYDRATE D'AZELASTINE MYLAN MEDICAL 1,5 mg/ml (chlorhydrate d'azélastine), solution pour pulvérisation nasale, 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 des rhinites d'origine allergique pour adultes, adolescents et enfants de 6 ans et plus ». L'autorisation de mise sur le marché de cette présentation a été accordée le 24/06/2019.

Pour rappel, une autre spécialité à base de chlorhydrate d'azélastine, ALLERGODIL 1,0 mg/ml (chlorhydrate d'azélastine), a obtenu son AMM en 1993 dans le traitement symptomatique des rhinites saisonnières et per annuelles d'origine allergique chez l'adulte et enfant de plus de 6 ans. La Commission de la transparence a octroyé un SMR modéré en 2001, qui a été maintenu lors des différents renouvellements d'inscription dont le dernier en 2015.¹

Les différences entre les 2 spécialités sont :

- Le dosage : CHLORHYDRATE D'AZELASTINE MYLAN MEDICAL 1,5 mg/ml (chlorhydrate d'azélastine) plus dosée qu'ALLERGODIL (chlorhydrate d'azélastine 1,0 mg/ml).
- Le mode d'administration :
 - o ALLERGODIL (chlorhydrate d'azélastine) 0,127 mg/dose (1,0 mg/ml) s'administre en **1 pulvérisation (0,14 ml) dans chaque narine, 2 fois par jour** (correspondant à 0,56 mg de chlorhydrate d'azélastine), chez l'adulte et enfant de plus de 6 ans.
 - o CHLORHYDRATE D'AZELASTINE MYLAN MEDICAL 1,5 mg/ml (chlorhydrate d'azélastine) peut s'administrer, **en 2 pulvérisations dans chaque narine, une seule fois par jour, chez les adultes et adolescents de 12 ans et plus. La dose quotidienne maximale recommandée est de 2 pulvérisations dans chaque narine, 2 fois par jour.**
A noter que chez les enfants de 6 à 11 ans, l'administration est 1 pulvérisation dans chaque narine 2 fois par jour.

02 INDICATIONS

« **Traitement symptomatique des rhinites d'origine allergique pour adultes, adolescents et enfants de 6 ans et plus** ».

03 POSOLOGIE

« CHLORHYDRATE D'AZELASTINE MYLAN MEDICAL 1,5 mg/ml, solution pour pulvérisation nasale est convenable pour un usage à long terme. La durée du traitement est fonction de la sévérité des symptômes, la sécurité et la durée d'exposition à l'allergène.

Adultes et adolescents de 12 ans et plus :

2 pulvérisations dans chaque narine, une fois par jour. Dans certains cas, 2 pulvérisations dans chaque narine, 2 fois par jour peuvent être nécessaires. La dose quotidienne maximale recommandée est de 2 pulvérisations dans chaque narine, 2 fois par jour.

Population pédiatrique

Enfants de 6 à 11 ans :

1 pulvérisation dans chaque narine 2 fois par jour.

L'efficacité et la sécurité après 4 semaines d'administration chez l'enfant de plus de 6 ans ont été démontrées au cours d'un essai clinique. Il n'existe pas de données disponibles au-delà de 4

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence ALLERGODIL (chlorhydrate d'azélastine 1,0 mg/ml) 9 juillet 2015.
HAS - Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation 4/29
Avis version définitive

semaines d'administration chez l'enfant de plus de 6 ans ; toutefois, des essais cliniques d'une durée maximale d'un an utilisant une dose quotidienne deux fois plus élevée ont montré la sécurité de CHLORHYDRATE D'AZELASTINE MYLAN MEDICAL 1,5 mg/ml (chlorhydrate d'azelastine), solution pour pulvérisation nasale chez les adultes et les adolescents.

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 6 ans compte-tenu de l'absence de données de sécurité et/ou d'efficacité.

L'utilisation pendant une durée supérieure à 4 semaines n'est pas recommandée chez les enfants de 6 à 11 ans en raison de l'absence de données cliniques. »

04 BESOIN MEDICAL

► La maladie

La rhinite allergique (RA) correspond à l'ensemble des manifestations fonctionnelles nasales engendrées par le développement d'une inflammation IgE-dépendante de la muqueuse nasale en réponse à une exposition à différents types d'allergènes.

Il existe une triade de symptômes, contemporains de l'exposition à l'allergène, tout à fait caractéristique : éternuements, rhinorrhée claire, obstruction / congestion nasale.

Des symptômes oculaires (démangeaison, larmolement, yeux rouges) s'ajoutent souvent à ce tableau clinique.

Ces symptômes sont variables dans le temps (apparition dans des circonstances particulières d'exposition allergénique).

La rhinite allergique est une des affections les plus répandues. Elle touche 5 à 50% de la population générale selon la tranche d'âge, le pays considéré, voire selon les régions pour un même pays. En France, la prévalence dans la population générale est de 25%.

Les rhinites allergiques peuvent être classées selon leur durée et leur intensité².

Une première classification distingue la rhinite saisonnière de la rhinite perannuelle.

Une deuxième classification, plus récente, issue des Recommandations ARIA^{3,4} et modifiée par Braun et al. (2010)², distingue la rhinite allergique intermittente (durée ≤ 4 semaines consécutives par an) de la rhinite allergique persistante (durée > 4 semaines).

Deux groupes de sévérité ont été retenus : les formes sévères responsables d'une altération de la qualité de vie (formes modérées à sévères pour le consensus ARIA) et les autres formes qualifiées de légères. La rhino-conjonctivite allergique, toutes causes confondues, affecte environ 17 % à 28,5 % de la population en Europe⁵. La moitié des rhino conjonctivites allergiques sont déclenchées par des expositions aux pollens. Elle est associée à un asthme allergique dans 10 à 40 % des cas⁶.

Sa prévalence a été multipliée par 3 en 25 ans dans la population française. Les hypothèses pour expliquer cette progression sont multiples : l'urbanisation, les conditions climatiques, la pollution atmosphérique, les taux élevés d'ozone, le stress, etc...

► La prise en charge

En cas d'allergie, la première mesure à mettre en œuvre est l'éviction de l'allergène dans la mesure du possible, ce qui s'avère difficile en cas d'allergie aux pollens.

Le traitement médicamenteux de la rhinite allergique fait appel d'abord aux antihistaminiques oraux ou nasaux et aux cromones puis aux corticoïdes nasaux.

² Braun J-J, Devillier P, Wallaert B, et al. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et physiopathologie exclues) – texte long. Rev Mal Respir 2010;2 :S79-S105

³ Bousquet et al. Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy 2008;63(Suppl. 86):8-160.

⁴ Brozek J.L. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines. 2010 Revision. The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2010;126:466-76

⁵ Brozek J.L., Bousquet J, Agache I et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines - 2016 revision. J Allergy Clin Immunol 2017;40:950-958

⁶ Bousquet : Enquête sur le poids de la rhinite allergique en France. A survey of the burden of allergic rhinitis in France. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 2008;48:382-389

Le traitement de la rhinite allergique repose sur trois principes :

- L'éviction allergénique : Elle consiste à réduire au maximum la charge allergénique de l'environnement. Elle a surtout fait la preuve de son efficacité dans le domaine de l'allergie aux acariens.
- Le traitement médicamenteux : différentes alternatives existent, les principales sont les antihistaminiques oraux ou nasaux et les corticoïdes nasaux.
- La désensibilisation : elle a pour but de rendre le patient tolérant vis-à-vis de l'allergène responsable.

D'après les recommandations ARIA de 2020⁷, le choix du traitement s'effectue en fonction de la sévérité des symptômes et de l'utilisation antérieure de traitement. La sévérité des symptômes est mesurée via une échelle visuelle analogique (VAS pour *Visual Analogue Scale*).

En cas de rhinite allergique modérée à sévère (VAS≥5), la première ligne de traitement est constituée de corticoïde intranasal ou de l'association d'un corticoïde intranasal et de l'azélastine intranasal (INCS + AZE).

Si les symptômes persistent trois jours après (VAS≥5), le traitement INCS+AZE peut être associé à une courte cure de corticoïde oral, ou si le premier traitement choisi était le corticoïde intranasal, l'association INCS+AZE doit être conseillée.

Chez les patients déjà sous traitement ayant une rhinite allergique légère (VAS<5), l'évaluation de la maladie est nécessaire afin de choisir le traitement le plus adapté :

- Chez les patients atteints de rhinite allergique intermittente et en l'absence d'une exposition à un agent allergène, un antihistaminique oral (non sédatif) ou un corticoïde intranasal ou bien l'arrêt du traitement est conseillé.
- Chez les patients atteints de rhinite allergique persistante ou s'il y a une exposition à un agent allergène, le traitement en cours doit être poursuivi ou changé par une autre alternative (INCS+AZE ou corticoïde intranasal en fonction du traitement en cours).

Si les symptômes persistent trois jours après, le traitement est poursuivi.

Si les symptômes persistent sept jours après (VAS≥5), le traitement INCS+AZE peut être associé à une courte cure de corticoïde oral, ou si le premier traitement choisi était le corticoïde intranasal, l'association INCS+AZE est conseillée.

Chez les patients déjà sous traitement et avec une rhinite allergique modérée à sévère (VAS≥5), l'utilisation d'un corticoïde intranasal ou de l'association INCS+AZE est conseillée.

Si les symptômes persistent sept jours après (VAS≥5), INCS+AZE peut être associé à une courte cure de corticoïde oral, ou si le premier traitement choisi était le corticoïde intranasal, l'association INCS+AZ est conseillée.

En cas d'échec de ces traitements, des corticoïdes oraux en cure courte peuvent être prescrits. Dans la rhinite sévère en échec à la corticothérapie, il est possible d'avoir recours à une immunothérapie allergénique.

La prise en charge des rhinites allergiques doit être adaptée en fonction de plusieurs paramètres dont notamment le niveau des symptômes observés et les préférences des patients en fonction de leur mode de vie.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles ALLERGODIL 1,0 mg/ml (chlorhydrate d'azélastine). Néanmoins, il persiste un besoin médical partiellement couvert de disposer de médicaments efficaces et bien tolérés qui améliorent de plus l'adhésion au traitement.

⁷Bousquet J. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020; 145: 70-80.e3.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de la spécialité CHLORHYDRATE D'AZELASTINE MYLAN MEDICAL 1,5 mg/ml (chlorhydrate d'azélastine), solution pour pulvérisation nasale sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de la rhinite allergique au même stade de la stratégie thérapeutique.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Antihistaminique intranasal						
ALLERGODIL 0,127 mg/dose (azélastine) <i>MYLAN MEDICAL SAS</i>	Oui	Traitement symptomatique des rhinites saisonnières et perannuelles d'origine allergique.	RI : 16/09/2015	Modéré	-	Oui
Antihistaminiques oraux						
BILASKA 20 mg, comprimé (bilastine) <i>MENARINI</i>	Oui	Traitement symptomatique de la rhino-conjonctivite allergique (saisonnière et perannuelle) et de l'urticaire.	08/01/2011 (inscription)	Modéré	-	Oui
INORIAL 20 mg, comprimé (bilastine) <i>MENARINI</i>	Oui	Traitement symptomatique de la rhino-conjonctivite allergique (saisonnière et perannuelle) et de l'urticaire.			-	Oui
VIRLIX 10 mg, comprimé (cétirizine) <i>SANOFI-AVENTIS FRANCE</i>	Oui	Traitement des symptômes nasaux et oculaires des rhinites allergiques saisonnières et perannuelles. Traitement des symptômes de l'urticaire chronique idiopathique.	RI : 07/09/2011	Modéré	-	Oui
VIRLIX 10 mg/ml, solution buvable en gouttes (cétirizine) <i>SANOFI-AVENTIS FRANCE</i>	Oui	Traitement des symptômes nasaux et oculaires des rhinites allergiques saisonnières et perannuelles. Traitement des symptômes de l'urticaire chronique idiopathique.			-	Oui
ZYRTEC 10 mg/ml, solution buvable (cétirizine) <i>UCB PHARMA SA</i>	Oui	Traitement des symptômes nasaux et oculaires des rhinites allergiques saisonnières et perannuelles.	RI : 27/04/2011	Modéré	-	Oui
AERIUS 5 mg, comprimé pelliculé (desloratadine) <i>MSD France</i>	Oui	Traitement symptomatique de : - la rhinite allergique - l'urticaire	RI : 15/02/2012	Modéré	-	Oui
AERIUS 5 mg, comprimé orodispersible	Oui	Traitement symptomatique de : - la rhinite allergique - l'urticaire	RI : 15/02/2012	Modéré	-	Oui

(desloratadine) MSD France						
AERIUS 0,5 mg/ml, sirop (desloratadine) MSD France	Oui	Traitement symptomatique de : - la rhinite allergique - l'urticaire	RI : 15/02/2012	Modéré	-	Oui
KESTIN 10 mg, comprimé (ébastine) Almirall SAS	Oui	Traitement symptomatique de : - la rhinite allergique saisonnière et perannuelle, - l'urticaire.	RI : 17/10/2012	Modéré	-	Oui
KESTINLYO 10 mg, lyophilisat oral (ébastine) Almirall SAS	Oui				-	Oui
CLARITYNE 10 mg, comprimé (loratadine) SCHERING-PLOUGH	Oui	Traitement symptomatique de la rhinite allergique et de l'urticaire chronique idiopathique.	RI : 16/11/2011	Modéré	-	Oui
CLARITYNE 1 mg/ml, sirop et génériques (loratadine) SCHERING-PLOUGH	Oui	Traitement symptomatique de la rhinite allergique et de l'urticaire chronique idiopathique.	RI : 16/11/2011	Modéré	-	Oui
XYZALL 5 mg, comprimé et génériques (lévocétirizine) UCB Pharma SA	Oui	Traitement symptomatique de la rhinite allergique (incluant la rhinite allergique persistante) et de l'urticaire.	RI : 29/05/2013	Modéré	-	Oui
MIZOLLEN 10 mg, comprimé (mizolastine)	Oui	Traitement symptomatique de la rhino conjonctivite allergique saisonnière (rhume des foins), de la rhino conjonctivite allergique perannuelle et de l'urticaire.	16/11/2011	Modéré	-	Oui
WISTAMM 10 mg, comprimé (rupatadine)	Oui	Traitement symptomatique de la rhinite allergique et de l'urticaire chronique idiopathique chez l'adulte et l'adolescent (à partir de 12 ans).	16/04/2008	Modéré	-	Oui
Corticoïdes						
BECLO-RHINO 50 µg/dose (béclométasone)) MEDA PHARMA	Non	Rhinites allergiques perannuelles ou saisonnières. Rhinites inflammatoires à éosinophiles.	RI : 04/11/2015	Modéré	-	Oui
BECONASE 50 µg/dose	Non	Rhinites allergiques perannuelles ou saisonnières.	RI : 08/02/2017	Modéré	-	Oui

(béclométasone)) <i>GLAXOSMITHKLINE</i>		Rhinites inflammatoires, en particulier rhinites à éosinophiles.				
RHINOMAXIL 100 µg/dose (béclométasone) <i>ZAMBON</i>	Non	Rhinites allergiques perannuelles ou saisonnières. Rhinites inflammatoires chroniques à éosinophiles.	RI : 10/02/2020	Modéré	-	Oui
RINOCLENIL 100 µg/dose (béclométasone) <i>CHIESI</i>	Non	Rhinites allergiques perannuelles ou saisonnières. Rhinites inflammatoires chroniques à éosinophiles.	RI: 12/12/2018	Modéré	-	Oui
RHINOCORT 64 µg/dose (budésonide) <i>ASTRAZENECA</i>	Non	Traitement de la RA saisonnière ou perannuelle de l'adulte et de l'enfant de plus de 6 ans. Traitement symptomatique de la polypose nasale de l'adulte.	RI : 16/09/2015	Modéré	-	Oui
AVAMYS 27,5 µg/pulvérisation (fluticasone (furoate)) <i>GLAXOSMITHKLINE</i>	Non	AVAMYS est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 6 ans). AVAMYS est indiqué dans le traitement des symptômes de la RA.	RI : 07/11/2018	Modéré	-	Oui
FIXORINOX 50 µg/dose (fluticasone) <i>THERABEL LUCIEN PHARMA</i>	Non	Rhinite allergique saisonnière de l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans.	RI : 16/05/2018	Modéré	-	Oui
FLIXONASE 50 µg/dose (fluticasone) (propionate) <i>GLAXOSMITHKLINE</i>	Non	RA saisonnière de l'adulte et de l'enfant de plus de 4 ans. RA perannuelle de l'adulte et de l'enfant de plus de 12 ans.	RI : 16/05/2018	Modéré	-	Oui
NASONEX 50 µg/dose (mométasone) <i>MSD</i>	Non	NASONEX, suspension pour pulvérisation nasale, est indiqué chez les adultes et les enfants à partir de 3 ans en traitement symptomatique de la RA saisonnière ou de la rhinite perannuelle.	RI : 16/05/2018	Modéré	-	Oui

		NASONEX, suspension pour pulvérisation nasale, est indiqué dans le traitement de la polypose nasale chez les adultes à partir de 18 ans.				
PIVALONE 1 POUR CENT (tixocortol (pivalate)) <i>PFIZER PFE FRANCE</i>	Non	Manifestations inflammatoires et allergiques du rhinopharynx : <ul style="list-style-type: none"> • rhinites allergiques • rhinites saisonnières • rhinites congestives aiguës et chroniques - rhinites vasomotrices. 	RI : 21/09/2016	Modéré		Oui
NASACORT 55 µg/dose (triamcinolone) <i>SANOFI AVENTIS FRANCE</i>	Non	NASACORT est indiqué dans le traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière et perannuelle de l'adulte et de l'enfant de 2 ans et plus. La demande d'inscription concerne l'extension d'indication suivante : <ul style="list-style-type: none"> • Traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière (RAS) de l'enfant âgé de 2 à 5 ans. • Traitement des symptômes de la rhinite allergique perannuelle (RAP), de l'enfant et de l'adolescent âgés de 2 à 17 ans. 	RI : 05/10/2016	Modéré	-	Oui
			El pédiatrique : 05/02/2020	Faible	ASMR V	
Corticoïde + antihistaminique						
DYMISTA 137/50 µg/dose (azélastine/fluticasone) <i>MEDA PHARMA</i>		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.	INS : 05/02/2014	Modéré	ASMR V	Oui
Cromone						
LOMUSOL 4 % (cromoglicatate de sodium) <i>SANOFI AVENTIS FRANCE</i>	Non	Traitement de la rhinite allergique saisonnière et apériodique.	RI : 07/09/2016	Faible	-	Oui

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Pour la rhinite allergique, la désensibilisation est une alternative. Elle a pour but de rendre le patient tolérant vis-à-vis de l'allergène responsable. L'effet protecteur de la désensibilisation se prolonge habituellement plusieurs années après l'arrêt de celle-ci.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de la spécialité CHLORHYDRATE D'AZELASTINE MYLAN MEDICAL 1,5 mg/ml (chlorhydrate d'azélastine), dans le traitement des rhinites d'origine allergique chez les adultes, les adolescents et les enfants sont les médicaments cités dans le tableau ainsi que la désensibilisation.

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

06.1 Efficacité

La demande d'inscription de la spécialité CHLORHYDRATE D'AZELASTINE MYLAN MEDICAL 1,5 mg/ml (chlorhydrate d'azélastine) repose sur 8 études cliniques réalisées chez des patients souffrant de rhinite allergique per annuelle ou saisonnière.

Il s'agit de huit études de phase III, randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles et contrôlées par un placebo dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance du spray nasal selon des schémas posologiques différents, **chez des adultes et adolescents de 12 ans et plus, excepté l'étude MP441 qui a été menée chez des enfants âgés de 6 à 11 ans** :

- Trois études réalisées chez des patients atteints de rhinite allergique per annuelle (RAP) :
 - **Deux pulvérisations par narine, deux fois par jour** : Etude MP434 comparant de l'azélastine 0,15% (matin et soir), et l'azélastine 0,10% (matin et soir) en spray nasal à un placebo (matin et soir) ;
A noter que la posologie du traitement à base d'azélastine 0,10% dans cette étude (deux pulvérisations par narine, deux fois par jour) n'est pas conforme à l'AMM (1 pulvérisation (0,14 ml) dans chaque narine, 2 fois par jour). Ainsi, les résultats de la comparaison avec ce groupe ne sera pas retenue dans cet avis.
 - **Deux pulvérisations par narine, une fois par jour** : Etude MP435 comparant de l'azélastine 0,15% (matin) à de l'azélastine 0,15% (soir), à un placebo (matin) ou un placebo (soir) ;
Cette étude ne sera pas retenue dans cet avis compte tenu de son objectif d'établir le schéma d'administration au cours de la journée (matin ou soir).
 - **Une pulvérisation par narine, deux fois par jour** : Etude MP441 comparant de l'azélastine 0,15% (matin et soir), à de l'azélastine 0,10% (matin et soir) ou un placebo (matin et soir).

- Cinq études réalisées chez des patients atteints de rhinite allergique saisonnière (RAS) :
 - **Deux pulvérisations par narine, une fois par jour** : Etudes MP439, MP440 et MP443 comparant l'azélastine 0,15% (matin) par rapport à un placebo (matin) ;
 - **Deux pulvérisations par narine, deux fois par jour** : Etude MP438 comparant l'azélastine 0,15% (matin et soir) et l'azélastine 0,10% (matin et soir) par rapport à un placebo (matin et soir) ;
A noter que la posologie du traitement à base d'azélastine 0,10% dans cette étude n'est pas conforme à l'AMM. Ainsi, les résultats de la comparaison avec ce groupe ne sera pas retenue dans cet avis.
 - **Deux pulvérisations par narine, deux fois par jour** : Etude MP433 comparant :
 - Azélastine 0,15% (matin) + placebo (soir),
 - Azélastine 0,15% (matin et soir),

- Azélastine 0,10% (matin et soir),
- Placebo (matin et soir).

A noter que la posologie du traitement à base d'azélastine 0,10% dans cette étude (deux pulvérisations par narine, deux fois par jour) n'est pas conforme à l'AMM (1 pulvérisation (0,14 ml) dans chaque narine, 2 fois par jour). Ainsi, les résultats de la comparaison avec ce groupe ne seront pas retenus dans cet avis.

Le laboratoire a également soumis des analyses groupées de ces études selon le schéma d'administration :

- Des études MP439, MP440 et MP443 avec une administration une fois par jour ;
- Des études MP433 et MP438 avec administration deux fois par jour.

Ces analyses ne seront pas détaillées dans cet avis du fait de leurs faible niveau de preuve méthodologique.

Pour rappel, conformément au libellé de l'AMM, la posologie chez les adultes et adolescents de 12 ans et plus est 2 pulvérisations dans chaque narine, une fois par jour. Dans certains cas, 2 pulvérisations dans chaque narine, 2 fois par jour peuvent être nécessaires. La dose quotidienne maximale recommandée est de 2 pulvérisations dans chaque narine, 2 fois par jour. Chez les enfants de 6 à 11 ans, elle est de 1 pulvérisation dans chaque narine 2 fois par jour.

6.1.1 Etudes conduites chez les patients avec une rhinite allergique perannuelle (RAP) : Etudes MP434 et MP441

► Méthodologie

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles et contrôlées par un placebo dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'azélastine 0,15% (matin et soir) en spray nasal, et l'azélastine 0,10% (matin et soir) en spray nasal à un placebo en administrant **deux pulvérisations par narine, deux fois par jour**, chez des adultes et adolescents de 12 ans et plus atteints de rhinite allergique per annuelle. La durée du traitement était de 4 semaines.

A noter que la posologie du traitement à base d'azélastine 0,10% dans cette étude (deux pulvérisations par narine, deux fois par jour) n'est pas conforme à l'AMM (1 pulvérisation (0,14 ml) dans chaque narine, 2 fois par jour). Ainsi, les résultats de la comparaison avec ce groupe ne seront pas retenus dans cet avis.

Afin d'ajuster la multiplicité sur l'analyse du critère principal, une stratégie de contrôle a été utilisée : la comparaison du groupe azélastine 0,10%, avec un placebo était réalisée seulement si la comparaison du groupe azélastine 0,15%, avec un placebo était significative au seuil de 0,05 ; aussi, la comparaison du groupe azélastine 0,15% au groupe azélastine 0,10%, était réalisée seulement si la comparaison du groupe azélastine 0,10% avec un placebo était significative.

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats du critère de jugement secondaires sont purement exploratoires et ne seront pas détaillés dans cet avis.

6.1.1.1 Etudes MP434

Critères d'inclusion

Lors de la visite d'inclusion, le score rTNSS⁸ devait être ≥ 6 jusqu'à 12 et un score de congestion nasale de 2 ou 3 à J-7. Lors de la randomisation, le rTNSS (matin ou soir) était ≥ 6 sur 3 scores

⁸ Le rTNSS « reflective Total Nasal Symptom Score » correspond à la somme des scores de 4 principaux symptômes nasaux : la congestion nasale, la démangeaison nasale, l'éternuement et la rhinorrhée, sur une échelle à 4 points : 0 (aucun) = absence de symptôme,

composant le score total pendant la période d'adaptation. Le score de congestion nasale (matin ou soir) devait être de 2 ou 3. Le patient devait avoir eu au moins un antécédent de RAP de 2 ans et un traitement stable \geq 30 jours avant la 1^e visite si une désensibilisation a été réalisée.

Critère de jugement

Le critère principal était la **variation du rTNSS** entre l'inclusion et J28 par rapport au placebo.

► Résultats

Au total, 581 patients ont été randomisés dont 197 patients dans le groupe azélastine 0,10%, 192 patients dans le groupe azélastine 0,15%, et 192 dans le groupe placebo.

Il n'y a pas eu de différence entre les groupes sur les caractéristiques des patients à l'inclusion. La durée moyenne de la RAP était d'environ 19 à 20 ans dans chaque groupe. Les patients randomisés dans le groupe azélastine 0,15% avaient des scores rTNSS totaux moyens à l'inclusion légèrement plus élevés (15,9) que les patients du groupe azélastine 0,10%, (15,6) mais plus élevés que les patients du groupe placebo (14,8).

La variation du rTNSS entre l'inclusion et J28 était de $-4,00$ pour le groupe azélastine 0,15%, de $-3,75$ pour le groupe azélastine 0,10% et de $-3,24$ pour le groupe placebo.

Après quatre semaines de traitement, seul le chlorhydrate d'azélastine 0,15% a montré une différence statistiquement significative par rapport au groupe placebo (la variation des scores était de $-0,76$; IC_{95%} $[-1,49; -0,04]$; p 0,0396). Les résultats des analyses suivantes n'étaient pas statistiquement significatifs.

Tableau - Variation du rTNSS entre l'inclusion et J28, **population ITT (MP434)**

Groupes de traitement	Score à l'inclusion Moyenne (ET)	Variation par rapport à l'inclusion Moyenne des moindres carrés (Erreur – Type)	
azélastine 0,15 % (n=192)	15,90 (3,89)	-4,00 (0,273)	
azélastine 0,10% (n=193)	15,63 (3,80)	-3,75 (0,252)	
Placebo (n=192)	14,82 (3,99)	-3,24 (0,273)	
Comparaison	≠ entre les traitements	P-value	IC 95%
azélastine 0,15 % vs placebo	-0,76	0,0396	-1,49 ; -0,04
azélastine 0,10%vs placebo	-0,51	0,1486	-1,19 ; 0,18
azélastine 0,15 % vs azélastine 0,10%	-0,26	0,4593	-0,94 ; 0,43

6.1.1.2 Etude MP441

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles et contrôlées par un placebo dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'azélastine 0,15% (matin et soir) en spray nasal, et l'azélastine 0,10% (matin et soir) en spray nasal et à un placebo en administrant **une pulvérisation par narine, deux fois par jour**, chez des enfants âgés de 6 à 12 ans atteints de rhinite allergique per annuelle. La durée de traitement était de 4 semaines.

Critères d'inclusion

Lors de la visite d'inclusion, le score rTNSS devait être ≥ 6 jusqu'à 12. Lors de la randomisation, le rTNSS (matin ou soir) était ≥ 6 sur 3 scores composant le score total pendant la période d'adaptation. Le score de rhinorrhée (matin ou soir) devait être de 2 ou 3. Le patient devait avoir eu au moins un antécédent de RAP de 1 an et un traitement stable ≥ 30 jours avant la 1^e visite si une désensibilisation a été réalisée.

Critère de jugement

1 (léger) = symptômes légers n'interférant pas avec l'activité au quotidien,

2 (modéré) = symptômes légèrement gênants pouvant interférer avec les activités/ le sommeil,

3 (sévère)= symptômes gênants interférant avec les activités/ le sommeil.

Avec le rTNSS, 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).

Le critère principal était la variation du rTNSS entre l'inclusion et J28 par rapport au placebo. Afin d'ajuster la multiplicité, une stratégie de hiérarchisation a été employée. Les comparaisons entre les traitements étaient hiérarchisées.

► Résultats

Au total, 489 patients ont été randomisés dont 166 patients dans le groupe azélastine 0,10%, 161 patients dans le groupe azélastine 0,15%, et 162 dans le groupe placebo.

Il n'y a pas eu de différence entre les groupes sur les caractéristiques des patients à l'inclusion. La durée moyenne de la RAP allait de 1 à 11 ans. La moyenne des scores rTNSS à l'inclusion était de 16,7 dans le groupe azélastine 0,15%, 16,5 dans le groupe azélastine 0,10% et 16,3 dans le groupe placebo.

La différence du rTNSS entre l'inclusion et J28 était de - 3,45 pour le groupe azélastine 0,15%, de - 3,37 pour le groupe azélastine 0,10% et de - 2,48 pour le groupe placebo.

Après quatre semaines de traitement, **le chlorhydrate d'azélastine 0,15% a montré une supériorité statistiquement significative par rapport au groupe placebo** (la variation des scores était de -0,97; IC_{95%} [-1,65; -0,29] ; p 0,005).

Il en est de même pour le chlorhydrate d'azélastine 0,10% par rapport au groupe placebo (la variation des scores était de -0,89; IC_{95%} [-1,61; -0,17] ; p 0,015).

Aucune conclusion ne peut être retenue entre le groupe azélastine 0,10% et le groupe azélastine 0,15%.

Tableau - Variation du rTNSS entre l'inclusion et J28, population ITT (MP441)

Groupes de traitement	Score à l'inclusion Moyenne (ET)	Variation par rapport à l'inclusion Moyenne des moindres carrés (Erreur – Type)	
		P-value	IC 95%
azélastine 0,15 % (n=159)	16,68 (3,39)		-3,45
azélastine 0,10 % (n=166)	16,53 (3,40)		-3,37
Placebo (n=161)	16,27 (3,09)		-2,48
Comparaison	≠ entre les traitements	P-value	IC 95%
azélastine 0,15 % vs placebo	-0,97	0,005	-1,65 ; -0,29
azélastine 0,10 % vs placebo	-0,89	0,015	-1,61 ; -0,17
azélastine 0,15 % vs azélastine 0,10 %	-0,08	0,820	-0,76 ; 0,60

6.1.2 Etudes conduites chez les patients avec une rhinite allergique saisonnière (RAS)

6.1.2.1 Deux pulvérisations par narine / une fois par jour : Etudes MP439, MP440 et MP443

► Méthodologie

Il s'agit de 3 études de phase III, randomisée, en double aveugle dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de **l'azélastine 0,15% (matin) en spray nasal, à un placebo (matin) en administrant deux pulvérisations par narine, une fois par jour**, chez des adultes et adolescents de 12 ans et plus atteints de RAS. La durée du traitement était de 2 semaines.

Critères d'inclusion

Lors de la visite d'inclusion, le score rTNSS devait être ≥ 6 jusqu'à 12 et un score de congestion nasale 2 ou 3 à J-7. Lors de la randomisation, le rTNSS (matin ou soir) était ≥ 8 sur 3 scores composant le score total pendant la période d'adaptation. Le score de congestion nasale (matin ou soir) devait être de 2 ou 3. Le patient devait avoir eu au moins un antécédent de RAP de 2 ans et un traitement stable ≥ 30 jours avant la 1^{ère} visite si une désensibilisation a été réalisée.

Critères de jugement

Le critère principal était la variation du rTNSS entre l'inclusion et J14 par rapport au placebo. En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats du critère de jugement secondaires sont purement exploratoires et ne seront pas détaillés.

► Résultats

Etude MP439

Au total, 481 patients ont été randomisés dont 239 patients dans le groupe azélastine 0,15% et 242 dans le groupe placebo. Il n'y a pas eu de différence entre les groupes sur les caractéristiques des patients à l'inclusion. La durée moyenne de la RAS était d'environ 19 dans chaque groupe. Le score TNSS total moyen à l'inclusion était d'environ 17,7.

La différence du rTNSS entre l'inclusion et J14 était de - 3,48 pour le groupe azélastine 0,15% et de - 2,42 pour le groupe placebo.

Après deux semaines de traitement, le chlorhydrate d'azélastine 0,15% a montré une différence statistiquement significative par rapport au groupe placebo (la variation des scores était de -1,05 ; IC95% [-1,70 ; -0,40] ; p 0,0017).

Tableau - Variation du rTNSS entre l'inclusion et J14, population ITT (MP439)

Groupes de traitement	Score à l'inclusion Moyenne (ET)	Variation par rapport à l'inclusion Moyenne des moindres carrés (Erreur – Type)	
Azélastine 0,15 % (n=238)	17,74 (3,54)	-3,48 (0,259)	
Placebo (n=241)	17,73 (3,31)	-2,42 (0,246)	
Comparaison	≠ entre les traitements	P-value	IC 95% ^b
Azélastine 0,15 % vs placebo	-1,05	0,0017	-1,70 ; -0,40

Etude MP440

Au total, 536 patients ont été randomisés dont 268 patients dans le groupe azélastine 0,15% et 268 dans le groupe placebo. Il n'y a pas eu de différence entre les groupes sur les caractéristiques des patients à l'inclusion. La durée moyenne de la RAS était d'environ 18,3 dans chaque groupe. Le score TNSS total moyen à l'inclusion était d'environ 18,5 dans le groupe azélastine 0,15% et de 18,0 dans le groupe placebo.

La différence du rTNSS entre l'inclusion et J14 était de - 3,35 pour le groupe azélastine 0,15% et de - 1,85 pour le groupe placebo.

Après deux semaines de traitement, le chlorhydrate d'azélastine 0,15% a montré une différence statistiquement significative par rapport au groupe placebo (la variation des scores était de -1,50; IC95% [-2,10 ; -0,91] ; p <0,0001).

Tableau - Variation du rTNSS entre l'inclusion et J14, population ITT (MP440)

Groupes de traitement	Score à l'inclusion Moyenne (ET)	Variation par rapport à l'inclusion Moyenne des moindres carrés (Erreur – Type)	
Azélastine 0,15 % (n=266)	18,50 (3,283)	-3,35 (0,243)	
Placebo (n=266)	18,00 (3,334)	-1,85 (0,205)	
Comparaison	≠ entre les traitements	P-value	IC 95% ^b
Azélastine 0,15 % vs placebo	-1,50	<0,0001	-2,10 ; -0,91

Etude MP443

Au total, 506 patients ont été randomisés dont 251 patients dans le groupe azélastine 0,15% et 255 dans le groupe placebo. Il n'y a pas eu de différence entre les groupes sur les caractéristiques des patients à l'inclusion. La durée moyenne de la RAS était d'environ 18,3 dans chaque groupe. Le score TNSS total moyen à l'inclusion était d'environ 17,7 ans dans le groupe azélastine 0,15% et de 18,7 ans dans le groupe placebo. Le score TNSS total moyen à l'inclusion était de 18,5 dans le groupe MP03-36 et de 18,0 dans le groupe placebo.

La différence du rTNSS entre l'inclusion et J14 était de - 3,48 pour le groupe azélastine 0,15% et de - 2,17 pour le groupe placebo.

Après deux semaines de traitement, le chlorhydrate d'azélastine 0,15% a montré une différence statistiquement significative (p<0,0001) par rapport au groupe placebo (la variation des scores était de -1,32; IC95% [-1,95 ; -0,68] ; p <0,0001).

Tableau - Variation du rTNSS entre l'inclusion et J14, population ITT (MP443)

Groupes de traitement	Score à l'inclusion Moyenne (ET)	Variation par rapport à l'inclusion Moyenne des moindres carrés (Erreur – Type)	
Azélastine 0,15 % (n=251)	18,48 (3,23)	-3,48 (0,259)	
Placebo (n=254)	18,76 (3,30)	-2,17 (0,211)	
Comparaison	≠ entre les traitements	P-value	IC 95% ^b
Azélastine 0,15 % vs placebo	-1,32	<0,0001	-1,95 ; -0,68

6.1.2.2 Deux pulvérisations par narine / deux fois par jour : Etudes MP438 et MP433

► Etude MP438

Méthode

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'azélastine 0,15% (matin et soir) et l'azélastine 0,10% (matin et soir) par rapport à un placebo (matin et soir) en administrant deux pulvérisations par narine, deux fois par jour, chez des adultes et adolescents de 12 ans et plus atteints de RAS. La durée du traitement était de 2 semaines.

A noter que la posologie du traitement à base d'azélastine 0,10% dans cette étude n'est pas conforme à l'AMM. Ainsi, les résultats de la comparaison avec ce groupe ne seront pas retenus dans cet avis.

Critères d'inclusion

Lors de la visite d'inclusion, le score rTNSS devait être ≥ 6 jusqu'à 12 et un score de congestion nasale 2 ou 3 à J-7. Lors de la randomisation, le rTNSS (matin ou soir) était ≥ 8 sur 3 scores composant le score total pendant la période d'adaptation. Le score de congestion nasale (matin ou soir) devait être de 2 ou 3. Le patient devait avoir eu au moins un antécédent de RAP de 2 ans et un traitement stable ≥ 30 jours avant la 1^{ère} visite si une désensibilisation a été réalisée. De plus, le score iTNSS devait être de ≥ 8 et la prise du traitement étudié était de 10 doses.

Critères de jugement

Le critère principal était la variation du rTNSS entre l'inclusion et J14 par rapport au placebo. Afin d'ajuster la multiplicité, une stratégie a été employée afin de hiérarchiser les comparaisons entre les traitements.

Résultats

Au total, 526 patients ont été randomisés dont 178 patients dans le groupe azélastine 0,15%, 178 patients dans le groupe azélastine 0,10% et 178 dans le groupe placebo. Il n'y a pas eu de différence entre les groupes sur les caractéristiques des patients à l'inclusion. La durée moyenne de la RAS était d'environ 20 ans dans chaque groupe. Le score TNSS total moyen à l'inclusion était d'environ 18.

La différence du rTNSS entre l'inclusion et J14 était de - 5,23 pour le groupe azélastine à 0,15%. Après deux semaines de traitement, le chlorhydrate d'azélastine à 0,15% a montré une différence statistiquement significative par rapport au groupe placebo (la variation des scores était de -2,89; IC_{95%} [-3,77 ; -2,02] ; p <0,0001). **Le chlorhydrate d'azélastine à 0,10% a montré une différence statistiquement significative par rapport au groupe placebo** (la variation de score était de : -2,07 (IC95 % [-2,88 ; -1,26] ; p <0,0001) ; les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs entre le groupe chlorhydrate d'azélastine à 0,15% et le groupe chlorhydrate d'azélastine à 0,10% (-0,83 (IC95 % [-1,78 ; 0,12] ; p <0,0869). Seuls les résultats concernant la comparaison du chlorhydrate d'azélastine 0,15 % au placebo et la comparaison du chlorhydrate d'azélastine 0,10 % au placebo ont été statistiquement significatifs.

Tableau - Variation du rTNSS entre l'inclusion et J14, population ITT (MP438)

Groupes de traitement	Score à l'inclusion Moyenne (ET)	Variation par rapport à l'inclusion Moyenne des moindres carrés (Erreur – Type)	
Azélastine 0,15 % (n=176)	17,86 (3,28)	-5,23 (0,369)	
Azélastine 0,10 % (n=169)	18,28 (3,23)	-4,41 (0,324)	
Placebo (n=177)	17,90 (3,30)	-2,34 (0,273)	
Comparaison	≠ entre les traitements	P-value	IC 95%
Azélastine 0,15 % vs placebo	-2,89	<0,0001	-3,77 ; -2,02
Azélastine 0,10 % vs placebo	-2,07	<0,0001	-2,88 ; -1,26
Azélastine 0,15 % vs Azélastine 0,10 %	-0,83	0,0869	-1,78 ; 0,12

Etude MP433

Méthode

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'azélastine 0,15% (matin) + placebo (soir), l'azélastine 0,15% (matin et soir) et azélastine 0,10% (matin et soir) par rapport au placebo (matin et soir) en administrant deux pulvérisations par narine, deux fois par jour, chez des adultes et adolescents de 12 ans et plus atteints de RAS. La durée du traitement était de 2 semaines.

A noter que la posologie du traitement à base d'azélastine 0,10% dans cette étude (deux pulvérisations par narine, deux fois par jour) n'est pas conforme à l'AMM (1 pulvérisation (0,14 ml) dans chaque narine, 2 fois par jour). Ainsi, les résultats de la comparaison avec ce groupe ne seront pas retenus dans cet avis.

Critères d'inclusion

Lors de la visite d'inclusion, le score rTNSS devait être ≥ 6 jusqu'à 12 et un score de congestion nasale 2 ou 3 à J-7. Lors de la randomisation, le rTNSS (matin ou soir) était ≥ 8 sur 3 scores composant le score total pendant la période d'adaptation. Le score de congestion nasale (matin ou soir) devait être de 2 ou 3. Le patient devait avoir eu au moins un antécédent de RAP de 2 ans et un traitement stable ≥ 30 jours avant la 1^e visite si une désensibilisation a été réalisée. De plus, le score iTNSS devait être de ≥ 8 et la prise du traitement étudié était de 10 doses.

Critère de jugement

Le critère principal était la variation du rTNSS entre l'inclusion et J14 par rapport au placebo. Afin d'ajuster la multiplicité, une stratégie a été employée afin de hiérarchiser les comparaisons entre les traitements.

Résultats

Au total, 617 patients ont été randomisés dont 158 patients dans le groupe azélastine 0,15% OD⁹, 153 patients dans le groupe azélastine 0,15% BD¹⁰, 153 patients dans le groupe azélastine 0,10% BD et 153 dans le groupe placebo. Il n'y a pas eu de différence entre les groupes sur les caractéristiques des patients à l'inclusion. La durée moyenne de la RAS était d'environ 19,6 ans dans chaque groupe. Le score TNSS total moyen à l'inclusion était d'environ.

La différence du rTNSS entre l'inclusion et J14 était de - 4,32 pour le groupe azélastine 0,15% deux fois par jour (p=0,002 vs placebo) et de - 3,97 pour le groupe azélastine 0,15% une fois par jour (p=0,022 vs placebo).

Après deux semaines de traitement, le chlorhydrate d'azélastine 0,15% a montré une différence statistiquement significative par rapport au groupe placebo (-1,29 (IC 95 % [-2,11 ; -0,48] ; p =0,002). La différence entre le groupe azélastine 0,15 % une fois par jour et le groupe placebo n'a pas été statistiquement significative (-0,95 (IC95 % [-1,76 ; -0,14] ; p=0,022).

Tableau - Variation du rTNSS entre l'inclusion et J14, population ITT (MP433)

⁹ Une fois par jour

¹⁰ Deux fois par jour

Groupes de traitement	Score à l'inclusion Moyenne (ET)	Variation par rapport à l'inclusion Moyenne des moindres carrés (Erreur – Type)	
azélastine 0,15 % BID (n=150)	18,28 (2,82)	-4,32 (0,294)	
azélastine 0,15 % OD (n=158)	18,70 (2,99)	-3,97 (0,283)	
azélastine 0,10 % (n=152)	18,00 (2,81)	-3,91 (0,347)	
Placebo (n=152)	18,18 (3,01)	-3,02 (0,317)	
Comparaison	≠ entre les traitements	P-value	IC 95%
azélastine 0,15 % BID vs placebo	-1,29	0,002	-2,11 ; -0,48
azélastine 0,15 % OD vs placebo	-0,95	0,022	-1,76 ; -0,14

*OD = une fois par jour ; BID = deux fois par jour

06.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude de tolérance en ouvert (MP436) dans des analyses exploratoires à l'aide de du questionnaire de qualité de vie RQLQ (Standardized Rhino-conjunctivitis Quality of Life Questionnaire). De ce fait, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

06.3 Tolérance

6.3.1 Données issues des études cliniques

6.3.1.1 Etudes conduites chez les patients avec une rhinite allergique perannuelle (RAP)

► Etude MP436

Méthodologie

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, ouverte, en groupes parallèles, comparative versus un comparateur actif, le furoate de mométasone en spray nasal, dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et la tolérance du chlorhydrate d'azélastine sur une période d'un an chez des patients atteints de rhinite allergique perannuelle. Des patients des études MP343 et MP435 pouvaient participer à cette étude, ainsi que des patients nouvellement inclus.

Exposition au traitement

Au total, 703 patients ont été inclus dans cette étude, dont 466 dans le groupe chlorhydrate d'azélastine, et 237 dans le groupe NASONEX (furoate de mométasone), l'âge moyen des patients à l'inclusions était de 39,2 ans. La durée moyenne d'exposition était de 270,7 jours dans le groupe chlorhydrate d'azélastine et de 313,3 jours dans le groupe NASONEX (furoate de mométasone). Les arrêts de traitement pour cause d'EI ont concerné 11,6 % des patients du groupe chlorhydrate d'azélastine, et 7,2 % des patients du groupe NASONEX (furoate de mométasone)

Résultats

Après un an de suivi de traitement, 74,9 % des patients du groupe chlorhydrate d'azélastine ont présenté des EI, et 68,8 % des patients du groupe NASONEX (furoate de mométasone), parmi lesquels 41 % et 25,3 % respectivement ont été considérés comme liés au traitement et d'intensité majoritairement modérée. Aucun patient n'est décédé au cours de l'étude.

Les principaux EI survenus au cours de l'étude ont été, respectivement chez les patients du groupe chlorhydrate d'azélastine et le groupe NASONEX (furoate de mométasone) :

- dysgueusie chez 13,3 % et 1,3 % des patients,
- une gêne nasale chez 9,9 % et 8 % des patients,
- des cas de sinusite chez 9,4 % et 8 % des patients,
- des infections des voies respiratoires hautes chez 9,2 % et 11,8 % des patients,
- des épistaxis chez 9,2 % et 10,1 % des patients,
- des nasopharyngites chez 9,2 % et 8,4 % des patients,
- des céphalées chez 8,8 % et 12,7 % des patients,

- des douleurs pharyngolaryngées chez 4,7 % et 5,9 % des patients,
- de la toux chez 3,2 % et 5,1 % des patients.

► Etude MP434

Exposition au traitement

Dans cette étude, les patients ont été exposés en moyenne pendant 27,5 jours, et avec en moyenne 52,8 administrations durant cette période. Au total, 7 patients du groupe chlorhydrate d'azélastine 1,5 mg/ml, 2 patients du groupe chlorhydrate d'azélastine 1 mg/ml et 3 patients du groupe placebo ont interrompu le traitement pour cause d'EI. Sur les 16 EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, 2 ont été considérés comme possiblement liés au traitement, 7 comme étant probablement liés au traitement et 7 comme n'étant probablement pas liés au traitement. Aucun décès n'est survenu au cours de l'étude et aucun EI n'a été considéré comme grave.

Principaux événements indésirables

Au total, 24 % des patients du groupe chlorhydrate d'azélastine 1,5 mg/ml, 24,4 % des patients du groupe chlorhydrate d'azélastine 1 mg/ml et 20,3 % des patients du groupe placebo ont présenté un événement indésirable.

Les principaux EI survenus au cours de l'étude ont été, respectivement dans le groupe chlorhydrate d'azélastine 1,5 mg/ml, chlorhydrate d'azélastine 1,0 mg/ml et placebo :

- une gêne nasale, chez 6,8 %, 3,6 % et 3,6 % des patients,
- la dysgueusie, survenue chez 4,7 %, 5,6 % et 0,5 % des patients,
- des céphalées chez 0,5 %, 2 % et 3,1 % des patients,
- des épistaxis chez 1 %, 2 % et 1,6 % des patients,
- des infections des voies respiratoires hautes chez 1 %, 0,5 % et 2,1 % des patients,
- des éternuements chez 2,6 % des patients du groupe chlorhydrate d'azélastine 1,5 mg/ml,
- des affections de la muqueuse nasale chez 1 %, 0,5 % et 1 % des patients.

► Etude MP441

Exposition au traitement

Dans cette étude, les patients ont été exposés en moyenne pendant 27,7 jours avec en moyenne 108,3 administrations durant cette période. Au total, 2 patients du groupe chlorhydrate d'azélastine 1 mg/ml et 6 patients du groupe placebo ont interrompu le traitement pour cause d'EI. Aucun décès n'est survenu au cours de l'étude et la majorité des EI étaient de gravité légère à modérée.

Principaux événements indésirables

Au total, 25,9 % des patients du groupe chlorhydrate d'azélastine 1,5 mg/ml, 23,6 % des patients du groupe chlorhydrate d'azélastine 1 mg/ml et 23,5 % des patients du groupe placebo ont présenté un événement indésirable.

Les principaux EI survenus au cours de l'étude ont été, respectivement dans le groupe chlorhydrate d'azélastine 1,5 mg/ml, chlorhydrate d'azélastine 1,0 mg/ml et placebo :

- des épistaxis chez 4,8 %, 4,3 % et 3,1 % des patients,
- une gêne nasale, chez 0,6 %, 4,3 % des patients traités par chlorhydrate d'azélastine et chez aucun des patients du groupe placebo,
- une sensation de dysgueusie, survenue chez 2,4 %, 3,7 % et 0,6 % des patients,
- des infections des voies respiratoires supérieures chez 2,4 %, 2,5 % et 1,9 % des patients,
- des éternuements chez 1,8 %, 2,5 % et 1,2 % des patients,
- des douleurs oropharyngées chez 0,6 %, 1,9 % et 1,2 % des patients,
- des cas de fièvre chez 1,2 %, 1,2 % et 1,9 % des patients,
- une nasopharyngite chez 3 %, 0,6 % et 1,9 % des patients,
- des céphalées chez 1,8 %, 0,6 % et 2,5 % des patients.

6.3.1.2 Etudes conduites chez les patients avec une rhinite allergique saisonnière

► Etude MP439

Exposition au traitement

Dans cette étude, les patients ont été exposés en moyenne pendant 14,5 jours, et avec en moyenne 14,2 administrations durant cette période. Deux patients du groupe chlorhydrate d'azélastine ont présenté des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement contre 1 patient du groupe placebo. Sur les 7 EI rapportés ayant conduit à l'arrêt du traitement, 2 ont été considérés comme probablement liés au médicament étudié et 1 comme possiblement lié. Les 4 autres ont été considérés comme non liés au traitement étudié.

Principaux événements indésirables

Au total, 23,9 % des patients du groupe traités, et 14,5 % des patients du groupe placebo ont présenté un événement indésirable. Parmi ces EI, 15,5 % ont été considérés comme liés au traitement dans le groupe chlorhydrate d'azélastine, contre 6,6 % dans le groupe placebo. Aucun décès n'est survenu dans cette étude et aucun EI n'a été considéré comme grave.

Les principaux EI ont été :

- la dysgueusie, survenue chez 3,3 % des patients du groupe chlorhydrate d'azélastine et 0,8 % des patients du groupe placebo,
- une gêne nasale, chez 2,5 % et 1,7 % des patients du groupe traité et du groupe placebo respectivement,
- des céphalées chez 1,3 % et 2,1 % des patients,
- des douleurs pharyngolaryngées chez 1,3 et 1,7 % des patients respectivement,
- des douleurs sinusales chez 1,7 % et 0,4 % des patients respectivement,
- des épistaxis chez 1,3 % et 0,8 % des patients respectivement,
- une augmentation de la pression sanguine, chez 1,3 % des patients du groupe chlorhydrate d'azélastine uniquement.

► Etude MP440

Exposition au traitement

Dans cette étude, les patients ont été exposés en moyenne pendant 14,1 jours, et avec en moyenne 14 administrations durant cette période. Quatre patients du groupe chlorhydrate d'azélastine ont présenté des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement contre trois patients du groupe placebo. Sur les EI ayant conduit à un arrêt de l'étude, un seul a été considéré comme lié au traitement.

Principaux événements indésirables

Au total, 21,3 % des patients du groupe traités, et 12,3 % des patients du groupe placebo ont présenté un événement indésirable. Parmi ces EI, 15,7 % ont été considérés comme liés au traitement dans le groupe chlorhydrate d'azélastine, contre 4,1 % dans le groupe placebo. Aucun décès n'est survenu dans cette étude et aucun EI n'a été considéré comme grave.

Les principaux EI ont été :

- la dysgueusie, survenue chez 4,5 % des patients du groupe chlorhydrate d'azélastine
- une gêne nasale, chez 4,5 % des patients du groupe chlorhydrate d'azélastine
- des épistaxis chez 1,9 % et 2,2 % des patients du groupe chlorhydrate d'azélastine et du groupe placebo respectivement,
- des cas de sinusite chez 1,9 % et 0,4 % des patients de chaque groupe respectivement,
- des nausées chez 1,5 % et 0,4 % des patients de chaque groupe respectivement,
- une pyrexie chez 1,1 % et 0,4 % des patients de chaque groupe respectivement,

► Etude MP443

Exposition au traitement

Dans cette étude, les patients ont été exposés en moyenne pendant 14,2 jours, et avec en moyenne 14,1 administrations durant cette période. Cinq patients du groupe chlorhydrate d'azélastine ont présenté des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement contre quatre patients du groupe placebo. Sur

les 11 EI rapportés, 2 ont été considérés comme possiblement liés au traitement étudié, 2 comme probablement liés et 7 comme peu probablement liés.

Principaux événements indésirables

Au total, 17,1 % des patients du groupe traités, et 11 % des patients du groupe placebo ont présenté un événement indésirable. Parmi ces EI, 10,8 % ont été considéré comme liés au traitement dans le groupe chlorhydrate d'azélastine, contre 3,9 % dans le groupe placebo. Aucun décès n'est survenu dans cette étude et aucun EI n'a été considéré comme grave.

Les principaux EI ont été :

- la dysgueusie, survenue chez 2,4 % et 0,8 % des patients du groupe chlorhydrate d'azélastine et du groupe placebo respectivement,
- une gêne nasale, chez 3,6 % des patients du groupe chlorhydrate d'azélastine
- des épistaxis chez 1,6 % des patients du groupe chlorhydrate d'azélastine et du groupe placebo,
- des céphalées chez 2 % des patients du groupe chlorhydrate d'azélastine,

6.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR du CHLORHYDRATE D'AZELASTINE MYLAN MEDICAL 1,5 mg/ml (chlorhydrate d'azélastine) (version 3.1) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	-	Aucun
Risques importants potentiels	-	Aucun
Informations manquantes	-	Aucun

La gêne nasale et la somnolence, classées comme risques importants identifiés, et l'anosmie, classée comme risque important potentiel dans la version 1 du PGR, ont été retirées de la liste des problèmes de sécurité comme le recommande le rapport d'évaluation PRAC PSUR pour le chlorhydrate d'azélastine (Procédure n° : PSUSA/00000277/201412).

Les risques restants (hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients) et les informations manquantes (exposition au médicament pendant la grossesse et l'allaitement, surdosage, interactions, utilisation chez les enfants de moins de 6 ans) ont été supprimées car aucune recommandation n'a été proposée ou imposée pour caractériser ou minimiser davantage ces risques, comme le recommande le PVAR pour ALLERGODIL 1,0 mg/ml (chlorhydrate d'azélastine) lors de la procédure EE/H/xxxx/WS/008 datée du 27 novembre 2018.

6.3.3 Données issues des PSUR

Durant la période allant du 1^{er} janvier 2018 au 31 décembre 2020, parmi les événements indésirables rapportés, les SOC et les EI les plus représentés ont été :

- Les affections du système nerveux : dysgueusie, maux de tête et somnolence
- Les affections respiratoires thoraciques et médiastinales : gêne nasale, éternuement et épistaxis
- Les troubles généraux et anomalies au site d'administration : médicament inefficace
- Les affections oculaires : irritations oculaires, hyperémie oculaire
- Les affections gastro-intestinales : nausées, sécheresse buccale, vomissements

Aucune mesure supplémentaire n'est proposée pour évaluer plus avant la balance bénéfices-risques de l'azélastine. Il a été conclu que la balance bénéfices-risques de l'azélastine reste inchangée pour ses indications approuvées et qu'aucun changement n'a été apporté à la recommandation actuelle.

6.3.4 Données issues du RCP

« La dysgueusie (amertume) peut être communément éprouvée après administration (le plus souvent en raison d'une méthode d'administration inadéquate telle que, pencher la tête trop en arrière au cours de l'administration) ce qui peut, dans de rares cas, provoquer des nausées. »

06.4 Résumé & discussion

► Efficacité (dont qualité de vie)

Au total, huit études cliniques (n= 3892 patients) randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles et contrôlées par un placebo ont été réalisées afin d'évaluer l'efficacité de la spécialité CHLORHYDRATE D'AZELASTINE MYLAN MEDICAL 1,5 mg/ml (chlorhydrate d'azélastine) administrée une ou deux fois par jour.

Les études MP433, MP434, et MP438 ont évalué un schéma d'administration avec deux pulvérisations par narine, deux fois par jour. Les études MP435, MP439, MP440 et MP443 ont évalué un schéma d'administration avec deux pulvérisations par narine, une fois par jour.

Seule l'étude MP441 a été réalisée chez des enfants de 6 à 11 ans avec un schéma d'administration, une pulvérisation par narine, deux fois par jour.

Conformément au libellé de l'AMM, la posologie de la spécialité CHLORHYDRATE D'AZELASTINE MYLAN MEDICAL 1,5 mg/ml (chlorhydrate d'azélastine) chez les adultes et adolescents de 12 ans et plus est 2 pulvérisations dans chaque narine, une fois par jour. Dans certains cas, 2 pulvérisations dans chaque narine, 2 fois par jour peuvent être nécessaires. Chez les enfants de 6 à 11 ans, elle est de 1 pulvérisation dans chaque narine 2 fois par jour.

A noter que la posologie de la spécialité ALLERGODIL 1,0 mg/ml (chlorhydrate d'azélastine) est d'une pulvérisation (0,14 ml) dans chaque narine, 2 fois par jour.

Résultats des études conduites chez les patients avec une rhinite allergique perannuelle (RAP)

L'étude **MP434** de phase III, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de **deux pulvérisations par narine** d'azélastine 0,15% (matin et soir), et l'azélastine 0,10% (matin et soir) par rapport à un placebo, chez des adultes et adolescents de 12 ans et plus atteints de rhinite allergique per annuelle.

La posologie du traitement à base d'azélastine 0,10% dans cette étude (deux pulvérisations par narine, deux fois par jour) n'était pas conforme à l'AMM (1 pulvérisation (0,14 ml) dans chaque narine, 2 fois par jour). Ainsi, les résultats de la comparaison avec ce groupe n'ont pas été retenue dans cet avis.

Au total, 581 patients ont été randomisés dont 197 patients dans le groupe azélastine 0,10%, 192 patients dans le groupe azélastine 0,15%, et 192 dans le groupe placebo.

La variation du rTNSS entre l'inclusion et J28 était de - 4,00 pour le groupe azélastine 0,15%, de - 3,75 pour le groupe azélastine 0,10% et de - 3,24 pour le groupe placebo.

Après quatre semaines de traitement, le chlorhydrate d'azélastine 0,15% a montré une différence statistiquement significative par rapport au groupe placebo (la variation des scores était de -0,76 ; IC_{95%} [-1,49; -0,04] ; p 0,0396).

L'étude **MP441** de phase III, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de l'azélastine 0,15% (matin et soir), à l'azélastine 0,10% (matin et soir) et à un placebo, en les administrant une pulvérisation par narine, deux fois par jour, chez des enfants âgés de 6 à 12 ans atteints de rhinite allergique per annuelle.

Au total, 489 patients ont été randomisés dont 166 patients dans le groupe azélastine 0,10%, 161 patients dans le groupe azélastine 0,15%, et 162 dans le groupe placebo.

La différence du rTNSS entre l'inclusion et J28 était de - 3,45 pour le groupe azélastine 0,15%, de - 3,37 pour le groupe azélastine 0,10% et de - 2,48 pour le groupe placebo.

Après quatre semaines de traitement, le chlorhydrate d'azélastine 0,15% a montré une supériorité statistiquement significative par rapport au groupe placebo (la variation des scores était de -0,97 ; IC_{95%} [-1,65; -0,29] ; p 0,005). Il en a été de même pour le chlorhydrate d'azélastine 0,10% par rapport au groupe placebo (la variation des scores était de -0,89 ; IC_{95%} [-1,61; -0,17] ; p 0,015). Aucune conclusion ne peut être retenue entre le groupe azélastine 0,10% et le groupe azélastine 0,15%.

Résultats des études conduites chez les patients avec une rhinite allergique saisonnière (RAS)

Trois études de phase III, randomisée, en double aveugle avaient pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance d'**une pulvérisation par narine, une fois par jour** d'azélastine 0,15% (matin) à un placebo (matin) en administrant, chez des adultes et adolescents de 12 ans et plus atteints de RAS :

- Dans l'étude **MP439**, au total, 481 patients ont été randomisés dont 239 patients dans le groupe azélastine 0,15% et 242 dans le groupe placebo. Après 14 jours de traitement, la différence de score rTNSS a été de -1,05 (IC95 % [-1,70 ; -0,40] p=0,0017) entre le groupe azélastine 0,15 % et le groupe placebo.
- Dans l'étude **MP440**, au total, 536 patients ont été randomisés dont 268 patients dans le groupe azélastine 0,15% et 268 dans le groupe placebo. Après 14 jours de traitement, la différence de score rTNSS a été de -1,50 (IC95% [-2,10 ; -0,91] ; p <0,0001) entre le groupe azélastine 0,15 % et le groupe placebo.
- Dans l'étude **MP443**, au total, 506 patients ont été randomisés dont 251 patients dans le groupe azélastine 0,15% et 255 dans le groupe placebo. Après 14 jours de traitement, la différence de score rTNSS a été de -1,32 (IC95% [-1,95 ; -0,68] ; p <0,0001) entre le groupe azélastine 0,15 % et le groupe placebo.

Deux études de phase III, randomisées, en double aveugle, chez des adultes et adolescents de 12 ans et plus atteints de RAS selon le schéma de **deux pulvérisations par narine, une fois par jour** d'azélastine :

- L'étude **MP438** a comparé l'efficacité et la tolérance de l'azélastine 0,15% (matin et soir) et l'azélastine 0,10% (matin et soir) par rapport à un placebo (matin et soir). La posologie du traitement à base d'azélastine 0,10% dans cette étude n'était pas conforme à l'AMM. Ainsi, les résultats de la comparaison avec ce groupe n'ont pas été retenus dans cet avis. Au total, 526 patients ont été randomisés dont 178 patients dans le groupe azélastine 0,15%, 178 patients dans le groupe azélastine 0,10% et 170 dans le groupe placebo. La différence du rTNSS entre l'inclusion et J14 était de - 5,23 pour le groupe azélastine 0,15%. Après deux semaines de traitement, le chlorhydrate d'azélastine 0,15% a montré une différence statistiquement significative par rapport au groupe placebo (la variation des scores était de -2,89; IC_{95%} [-3,77 ; -2,02] ; p <0,0001).
- L'étude **MP433** a comparé l'efficacité et la tolérance de l'azélastine 0,15% (matin) + placebo (soir), et l'azélastine 0,15% (matin et soir) et azélastine 0,10% (matin et soir) par rapport au placebo (matin et soir). La posologie du traitement à base d'azélastine 0,10% dans cette étude (deux pulvérisations par narine, deux fois par jour) n'était pas conforme à l'AMM (1 pulvérisation (0,14 ml) dans chaque narine, 2 fois par jour). Ainsi, les résultats de la comparaison avec ce groupe n'ont pas été retenus dans cet avis. Au total, 617 patients ont été randomisés dont 158 patients dans le groupe azélastine 0,15% OD, 153 patients dans le groupe azélastine 0,15% BD, 153 patients dans le groupe azélastine 0,10% BD et 153 dans le groupe placebo. La différence du rTNSS entre l'inclusion et J14 était de - 4,32 pour le groupe azélastine 0,15% deux fois par jour (p=0,002 vs placebo) et de - 3,97 pour le groupe azélastine 0,15% une fois par jour (p=0,022 vs placebo). Après deux semaines de traitement, le chlorhydrate d'azélastine 0,15% a montré une différence statistiquement significative par rapport au groupe placebo.

► Tolérance

Les principaux événements indésirables retrouvés dans les études ont été des cas de dysgueusies, de gêne nasale, de céphalées et d'épistaxis majoritairement. La majorité des EI recensés ont été d'intensité légère à modérée.

► Discussion

Les données issues des études cliniques de phase III réalisées dans la rhinite saisonnière ou perannuelle chez les adultes et les enfants à partir de 6 ans, ont démontré une amélioration du rTNSS, le critère de jugement principal, avec une quantité d'effet modeste par rapport au placebo.

Les principales données de tolérance n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux et le profil reste similaire aux événements indésirables connus pour cette molécule.

Selon les libellés des résumés des caractéristiques du produit (RCP), chez les adultes et adolescents de 12 ans et plus, ce nouveau dosage à 1,5 mg/ml a la particularité de simplifier le mode d'administration, avec deux pulvérisations dans chaque narine seulement une fois par jour, en comparaison au dosage à 1,0 mg/ml qui nécessite une pulvérisation dans chaque narine deux fois par jour.

Cependant, il est à noter que pour ce dosage, dans certains cas, 2 pulvérisations dans chaque narine, 2 fois par jour peuvent être nécessaires, sachant que la dose quotidienne maximale recommandée est de 2 pulvérisations dans chaque narine, 2 fois par jour.

De plus, la portée des résultats est limitée par les points suivants :

- Malgré le nombre conséquent d'études cliniques, aucune étude clinique n'a démontré la supériorité en termes d'efficacité, de qualité de vie ou d'observance du chlorhydrate d'azélastine dosé à 1,5 mg/ml par rapport au dosage connu à 1,0 mg/ml selon la posologie définie par l'AMM.
- Dans certaines études (MP434 ; MP438 et MP433), les posologies du dosage connu à 1,0 mg/ml n'étaient pas conformes à l'AMM.
- Les résultats en comparaison au dosage connu à 1,0 mg/ml (étude MP439) restent exploratoires en l'absence de gestion de l'inflation du risque.
- Faute de données, il n'est donc actuellement pas possible d'apprécier la quantité d'effet de la nouvelle formulation 0,15% par rapport au dosage 0,10%.

Les données de tolérance montrent un profil acceptable de ce dosage par rapport à ALLERGODIL (chlorhydrate d'azélastine 1,0 mg/ml).

Compte tenu des données d'efficacité et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de CHLORHYDRATE D'AZELASTINE MYLAN MEDICAL 1,5 mg/ml (chlorhydrate d'azélastine) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

En conséquence, CHLORHYDRATE D'AZELASTINE MYLAN MEDICAL 1,5 mg/ml (chlorhydrate d'azélastine) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En cas d'allergie, la première mesure à mettre en œuvre est l'éviction de l'allergène dans la mesure du possible, ce qui s'avère difficile en cas d'allergie aux pollens.

Le traitement médicamenteux de la rhinite allergique fait appel d'abord aux antihistaminiques oraux ou nasaux et aux cromones puis aux corticoïdes nasaux.

Le traitement de la rhinite allergique repose sur trois principes :

- L'éviction allergénique : Elle consiste à réduire au maximum la charge allergénique de l'environnement. Elle a surtout fait la preuve de son efficacité dans le domaine de l'allergie aux acariens.
- Le traitement médicamenteux : différentes alternatives existent, les principales sont les antihistaminiques oraux ou nasaux et les corticoïdes nasaux.
- La désensibilisation : elle a pour but de rendre le patient tolérant vis-à-vis de l'allergène responsable.

Selon les recommandations ARIA de 2020, le choix du traitement s'effectue en fonction de la sévérité des symptômes et de l'utilisation antérieure de traitement. La sévérité des symptômes est mesurée via une échelle visuel analogique (VAS pour *Visual Analogue Scale*).

Dans ces recommandations, les traitements symptomatiques sont classés en 5 strates (T) :

- T₁ : Antihistaminique-H1 non sédatif (oral ou intranasal ou oculaire) ou cromones (intranasal ou oculaire),
- T₂ : Corticoïde intranasal,
- T₃ : Association d'un corticoïde intranasal avec l'azélastine intranasal (INCS + AZE),
- T₄ : Corticoïde oral en cure courte et en association au traitement,
- T₅ : Envisager l'orientation vers un spécialiste et l'immunothérapie allergénique.

En fonction de l'évolution des symptômes et de la sévérité de la pathologie, le traitement peut être accentué, en passant d'une thérapie T_x à une thérapie T_{x+1} ; ou bien réduit, en passant d'une thérapie T_x à une thérapie T_{x-1}.

D'après ces recommandations, en instauration de traitement, la première ligne est différente en fonction du type de la rhinite allergique et de la sévérité :

- En cas de rhinite allergique intermittente avec un score VAS ≥ 5 ou, en cas de rhinite allergique intermittente ou perannuelle avec un score VAS < 5 : la 1^{ère} ligne de traitement est constituée d'antihistaminique-H1, de corticoïde intranasal ou de l'association d'un corticoïde intranasal avec l'azélastine intranasal (INCS + AZE) ;
- En cas de RA perannuelle avec un score VAS ≥ 5 : la 1^{ère} ligne de traitement est constituée de corticoïde intranasal ou de l'association INCS + AZE.

Si les symptômes persistent trois jours après, le traitement est poursuivi.

Si les symptômes s'aggravent et persistent (VAS≥5), l'association INCS+AZE ou un corticoïde intranasal sont conseillés.

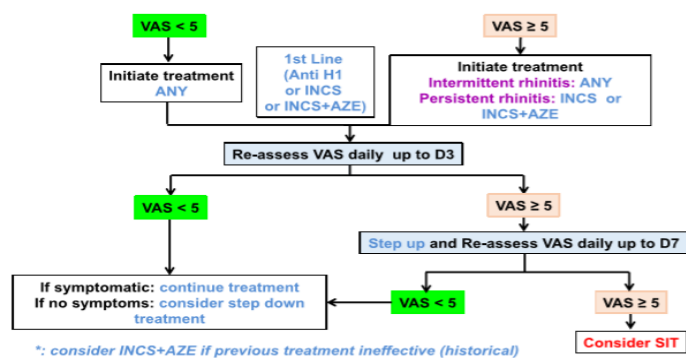
Si les symptômes persistent sept jours après (VAS≥5), une association INCS+AZE peut être associée à une courte cure de corticoïde oral, ou si le premier traitement choisi était le corticoïde intranasal, l'association INCS+AZ est conseillée. Une réévaluation de la sévérité des symptômes doit être effectuée quotidiennement.

Chez les patients déjà sous traitement et ayant une RA modérée à sévère (VAS≥5), l'utilisation d'un corticoïde intranasal ou de INCS+AZE est conseillée.

Si les symptômes persistent après sept jours de traitement (VAS≥5), un renforcement thérapeutique est envisagé, l'association INCS+AZE peut être associée à une courte cure de corticoïde oral, ou si le premier traitement choisi était le corticoïde intranasal, l'association INCS+AZ est conseillée. Une réévaluation de la sévérité des symptômes doit être effectuée quotidiennement.

L'algorithme permettant la sélection du traitement est présenté ci-dessous :

A Assessment of control in untreated symptomatic patient



B Assessment of control in treated symptomatic patient

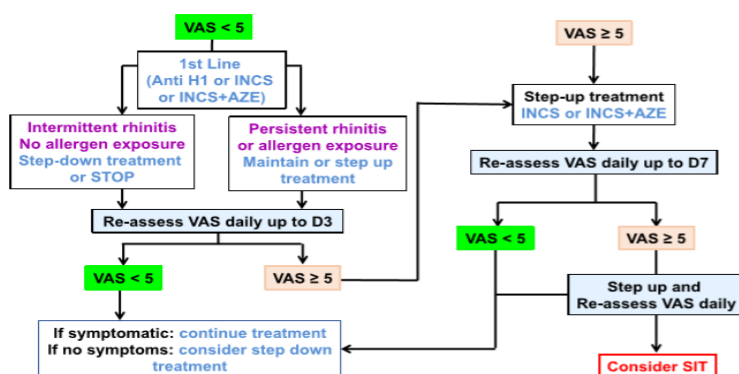


Figure 1 - Recommandation ARIA 2020 sur la prise en charge de la rhinite allergique (Source : Figure 3 des recommandations ARIA 2020)

Place de CHLORHYDRATE D'AZELASTINE MYLAN MEDICAL 1,5 mg/ml (chlorhydrate d'azélastine) dans la stratégie thérapeutique :

CHLORHYDRATE D'AZELASTINE MYLAN MEDICAL 1,5 mg/ml (chlorhydrate d'azélastine), solution pour pulvérisation nasale est une option thérapeutique supplémentaire dans le traitement symptomatique des rhinites d'origine allergique, lorsque l'éviction de l'allergène n'est pas suffisante, comme les autres dosages déjà disponibles.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

08.1 Service Médical Rendu

► Les rhinites allergiques saisonnières et perannuelles sont des affections bénignes, cependant leurs symptômes peuvent altérer la qualité de vie, notamment dans les formes sévères.

► La spécialité CHLORHYDRATE D'AZELASTINE MYLAN MEDICAL 1,5 mg/ml (chlorhydrate d'azélastine) est un médicament à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est moyen.

► Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.

► CHLORHYDRATE D'AZELASTINE MYLAN MEDICAL 1,5 mg/ml (chlorhydrate d'azélastine), solution pour pulvérisation nasale est une option thérapeutique supplémentaire dans le traitement symptomatique des rhinites d'origine allergique, lorsque l'éviction de l'allergène n'est pas suffisante, comme les autres dosages déjà disponibles.

Intérêt de santé publique

CHLORHYDRATE D'AZELASTINE MYLAN MEDICAL 1,5 mg/ml (chlorhydrate d'azélastine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à ALLERGODIL (chlorhydrate d'azélastine 1,0 mg/ml).

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CHLORHYDRATE D'AZELASTINE MYLAN MEDICAL 1,5 mg/ml (chlorhydrate d'azélastine) 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 et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité du chlorhydrate d'azélastine 1,5 mg/ml, uniquement versus placebo, dans le traitement symptomatique de la rhinite saisonnière ou perannuelle, chez les adultes, adolescents et les enfants à partir de 6 ans, en termes d'amélioration du rTNSS (critère de jugement principal), avec une quantité d'effet modeste ;
- de l'absence de donnée comparative robuste au dosage de 1,0 mg/ml ;

CHLORHYDRATE D'AZELASTINE MYLAN MEDICAL 1,5 mg/ml (chlorhydrate d'azélastine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à ALLERGODIL (chlorhydrate d'azélastine 1,0 mg/ml).

08.3 Population cible

Selon les données de l'INSERM publiées en 2017¹¹, environ 25 % de la population française serait atteinte de rhinite allergique.

Dans une enquête réalisée en Europe¹² en population générale, dont la France, en 2004, 24,5 % des Français avaient une RA, parmi lesquels 55,4 % avaient une RAP, permettant d'estimer le pourcentage de la population française atteinte de RAP à environ 13,6 %.

Dans une autre enquête, réalisée en France en 2006¹³ également en population générale chez des patients âgés de 18 à 50 ans, 33 % des Français avaient une RA. Dans 37 % des cas, cette rhinite n'était pas rattachable à une exposition pollinique, ce qui permettait d'estimer à environ 12,2 % le pourcentage de la population générale atteinte de RAP.

¹¹ <https://www.inserm.fr/dossier/rhinite-allergique/> consulté le 21/10/2021

¹² Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. Eur Respir J 2004;24:758-64.

¹³ Demoly P, Didier A, Mathelier-Fusade P, et al. Physician and patient survey of allergic rhinitis in France: perceptions on prevalence, severity of symptoms, care management and specific immunotherapy. Allergy. 2008;63:1008-1014.

En extrapolant cette estimation à la population française âgée de 6 ans et plus en 2021¹⁴, la population cible de CHLORHYDRATE D'AZELASTINE MYLAN MEDICAL 1,5 mg/ml (chlorhydrate d'azélastine) est estimée à au moins 16 300 000 patients.

09 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

010 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 11/06/2021 Date d'examen et d'adoption : 17/11/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	Chlorhydrate d'azélastine MYLAN MEDICAL 1,5 mg/ml, solution pour pulvérisation nasale 1 flacon en verre de 20 ml (CIP : 34009 301 855 3 7)
Demandeur	VIATRIS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure nationale) : 17/03/1993 Date AMM complément de gamme : 24/06/2019
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	R01AC03

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

¹⁴ Pyramides des âges – Bilan démographique 2020 | Insee [Internet]. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5007688?sommaire=5007726>