



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 mars 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 23 janvier 2006 (JO du 13 juin 2007)

ALLERGODIL 0,127 mg/dose, solution pour pulvérisation nasale
B/1 flacon de 17 ml avec pompe doseuse (CIP : 338 305-9)

ALLERGODIL 0,05 %, collyre en solution
B/1 flacon de 6 ml avec compte-gouttes (CIP : 347 672-0)

chlorhydrate d'azélastine

MEDA Pharma

Liste I

Dates d'AMM (procédures nationales) :

ALLERGODIL 0,127 mg/dose, solution pour pulvérisation nasale : 17 mars 1993

ALLERGODIL 0,05 %, collyre en solution : 6 août 1998

Codes ATC (2010) :

ALLERGODIL 0,127 mg/dose, solution pour pulvérisation nasale : R01AC03

ALLERGODIL 0,05 %, collyre en solution : S01GX07

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

chlorhydrate d'azélastine

1.2. Indications (RCP)

- ALLERGODIL 0,127 mg/dose, solution pour pulvérisation nasale :
« Traitement symptomatique des rhinites saisonnières et per annuelles d'origine allergique.»
- ALLERGODIL 0,05 %, collyre en solution :
« Traitement symptomatique des conjonctivites allergiques de l'enfant de plus de 4 ans et de l'adulte.»

1.3. Posologie et mode d'administration (RCP)

- ALLERGODIL 0,127 mg/dose, solution pour pulvérisation nasale :
« Adulte et enfant de plus de 6 ans : 1 pulvérisation (0,14 ml) dans chaque narine, 2 fois par jour (correspondant à 0,56 mg de chlorhydrate d'azélastine).
La mise en route et la durée du traitement sont fonction de l'exposition allergénique. »
- ALLERGODIL 0,05 %, collyre en solution :
« La posologie usuelle est de 1 goutte, 2 fois par jour dans l'œil (ou les yeux) malade(s).
La posologie peut être augmentée à 1 goutte dans chaque œil malade, 4 fois par jour, pendant les périodes où l'exposition à l'allergène est importante. »

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION

Avis d'inscription du 7 juillet 1993

- ALLERGODIL 0,127 mg/dose, solution pour pulvérisation nasale

L'intérêt thérapeutique d'ALLERGODIL, voie locale, réside dans la substitution des antihistaminiques H1 par voie générale et/ou dans celle de la corticothérapie locale. Dans ce cadre, l'amélioration du service médical rendu est modeste de type III, en terme de tolérance par rapport aux antihistaminiques H1 par voie générale et en terme de rapidité d'action par rapport à la corticothérapie locale.

Avis d'inscription du 6 janvier 1999

- ALLERGODIL 0,05%, collyre en solution

SMR : La conjonctivite allergique est une maladie bénigne; les formes sévères et invalidantes sont rares. ALLERGODIL possède une efficacité partielle dans cette indication avec une bonne tolérance. Les alternatives thérapeutiques sont les autres collyres antiallergiques. La place d'ALLERGODIL est accessoire dans la stratégie thérapeutique du traitement des conjonctivites allergiques.

ASMR : Par rapport aux spécialités existantes dans le traitement de la conjonctivite allergique, ALLERGODIL 0,05% n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu.

Avis de renouvellement d'inscription du 25 octobre 2000

- ALLERGODIL 0,127 mg/dose, solution pour pulvérisation nasale

Réévaluation du service médical rendu :

L'affection concernée par cette spécialité est une affection bénigne n'entraînant pas de dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est moyen.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe de nombreuses alternatives.

Le niveau de service médical rendu par cette spécialité est modéré.

Stratégie thérapeutique recommandée :

Pour le traitement de la rhinite d'origine allergique, lorsque les symptômes à l'origine de la gêne ressentie sont limités à la sphère nasale, un traitement local doit être proposé en première intention.

Les antiallergiques efficaces par voie nasale sont une alternative favorable en terme de tolérance par rapport aux antihistaminiques par voie générale et en terme de rapidité d'action par rapport à la corticothérapie locale.

- ALLERGODIL 0,05%, collyre en solution

SMR : important

Avis du 19 octobre 2005

Réévaluation du service médical rendu des collyres antiallergiques

- ALLERGODIL 0,05%, collyre en solution

SMR modéré.

Avis de renouvellement d'inscription du 6 septembre 2006

- ALLERGODIL 0,127 mg/dose, solution pour pulvérisation nasale

SMR : modéré

- ALLERGODIL 0,05%, collyre en solution

SMR : modéré

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2010)

- ALLERGODIL 0,127 mg/dose, solution pour pulvérisation nasale
 - R système respiratoire
 - R01 préparations nasales
 - R01A décongestionnant et autres préparations nasales à usage topique
 - R01AC antiallergiques, corticoïdes exclus
 - R01AC03 azélastine
- ALLERGODIL 0,05 %, collyre en solution
 - S organe des sens
 - S01 médicaments ophtalmologiques
 - S01G décongestionnants et antiallergiques
 - S01GX autres antiallergiques
 - S01GX07 azélastine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit des antihistaminiques administrés par voie locale dans les mêmes indications qu'ALLERGODIL, figurant sur la liste des médicaments remboursables.

- ALLERGODIL 0,127 mg/dose, solution pour pulvérisation nasale
Sans objet.
- ALLERGODIL 0,05 %, collyre en solution
- ALERDUAL 0,05 POUR CENT, collyre en solution (chlorhydrate d'azelastine) (SMR modéré)
- PURIVIST 0,5mg/ml, collyre en solution (chlorhydrate d'épinastine) (SMR modéré)
- ZADITEN 0,25 mg/ml, collyre en solution (kétotifène) (SMR modéré)
- LEVOPHTA 0,05%, collyre (chlorhydrate de lévocabastine) (SMR modéré)
- OPATANOL 1 mg/ml, collyre en solution (olopatadine) (SMR modéré)

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres antiallergiques utilisés dans les mêmes indications qu'ALLERGODIL, figurant sur la liste des médicaments remboursables.

- ALLERGODIL 0,127 mg/dose, solution pour pulvérisation nasale
- Corticoïdes en pulvérisation nasale
 - AVAMYS 27,5 µg/pulvérisation, suspension pour pulvérisation nasale (furoate de fluticasone) (SMR modéré)
 - BECLO-RHINO 50 µg/dose, suspension pour pulvérisation nasale (dipropionate de béclométhasone) (SMR modéré)
 - BECONASE 50 µg/dose, suspension pour pulvérisation nasale (dipropionate de béclométhasone) (SMR modéré)
 - FLIXONASE 50 µg/dose, suspension nasale (propionate de fluticasone) (SMR modéré)
 - NASACORT 55 µg/dose, suspension pour pulvérisation nasale (acétonide de triamcinolone) (SMR modéré)
 - NASALIDE 25 µg/dose, solution nasale (hémihydrate de flunisolide) (SMR modéré)

NASONEX 50 µg/dose, suspension pour pulvérisation nasale (furoate de mométasone monohydratée) (SMR modéré)
PIVALONE 1%, suspension nasale (pivalate de tixocortol) (SMR modéré)
RHINOCORT 64 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale (budésonide) (SMR modéré)

- Cromones

LOMUSOL 4 pour cent, solution pour pulvérisation nasale (cromoglicate de sodium) (SMR faible)

- Anticholinergique

ATROVENT NASAL 0,03%, solution nasale en flacon pulvérisateur (bromure d'ipratropium) (SMR faible)

- Antihistaminiques par voie générale (les antihistaminiques par voie générale figurant sur la liste des médicaments remboursables ont un SMR modéré)

- ALLERGODIL 0,05 %, collyre en solution

- Acide n-acétylaspartylglutamique

NAABAK 4,9%, collyre en solution (SMR modéré)
NAAXIA 19,6 mg/0,4 ml, collyre (SMR modéré)
NAAXIAFREE 4,9%, collyre en solution (SMR modéré)

- Cromones

ALLERGOCOMOD 2 POUR CENT, collyre en solution (cromoglicate de sodium) (SMR modéré)
CROMABAK 20 mg/ml, collyre en solution (cromoglicate de sodium) (SMR modéré)
CROMADOSE 2 POUR CENT, collyre en solution (cromoglicate de sodium) (SMR modéré)
CROMEDIL 2%, collyre en solution (cromoglicate de sodium) (SMR modéré)
CROMOPTIC 2%, collyre en solution (cromoglicate de sodium) (SMR modéré)
MULTICROM 2%, collyre en solution (cromoglicate de sodium) (SMR modéré)
OPTICRON 2%, collyre (cromoglicate de sodium) (SMR modéré)
TILAVIST 2%, collyre (nédocromil sodique) (SMR modéré)

- Lodoxamide

ALMIDE 0,1 POUR CENT, collyre (lodoxamide trométamine) (SMR modéré)

- Corticoïdes

DEXAFREE 1 mg/ml, collyre en solution (phosphate de dexaméthasone) (SMR important)
FLUCON, collyre (fluorométholone) (SMR important)
MAXIDEX 0,1%, collyre (dexaméthasone) (SMR important)
VEXOL 1%, collyre (rimexolone) (SMR important)

4. ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité

Le laboratoire a déposé les résumés tabulés de quatre études, qui ont été complétés par une recherche bibliographique. Seules ont été retenues les études réalisées dans des conditions environnementales, versus placebo et/ou principe actif. Les études avec test de provocation allergénique ou en chambre d'exposition à l'allergène n'ont pas été prises en compte car elles ne reflètent pas les conditions habituelles d'utilisation.

➤ Rhinites d'origine allergique

Etude Lumry W.¹

Objectif : Evaluation de l'efficacité et de la tolérance (dans 2 études de protocole identique) de l'azélastine en pulvérisation nasale 2 fois par jour versus placebo chez des patients âgés d'au moins 12 ans avec antécédents de rhinite allergique saisonnière modérée à sévère depuis au moins 2 ans.

Méthode : 2 études randomisées, en double aveugle d'une durée de 2 semaines.

La posologie d'azélastine était de 1 pulvérisation (137 µg/pulv) dans chaque narine 2 fois par jour.

Etude 1 :

Groupe azélastine : n=139 ; analysés = 136

Groupe placebo : n=141 ; analysés = 136.

Etude 2 :

Groupe azélastine : n=137 ; analysés=137

Groupe placebo : n=137 ; analysés=133

Critère de jugement principal : Variation du TNSS (Total Nasal Symptom Score) entre J0 et J14.

Le TNSS représente la somme des scores (de 0 à 3) pour les symptômes suivants, enregistrés 2 fois par jour :

- Eternuements
- Prurit nasal
- Rhinorrhée
- Congestion nasale

Résultats : Dans les 2 études, l'amélioration du TNSS a été significativement plus importante dans les groupes traités par azélastine que dans les groupes sous placebo :

Etude 1 : amélioration moyenne : 2,69 vs 1,31 ; p=0,01

Etude 2 : amélioration moyenne : 3,68 vs 2,50 ; p=0,02

¹ Lumry W et al. Efficacy and safety of azelastine nasal spray at a dose of 1 spray per nostril twice daily. Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;99(3):267-72.

➤ Conjonctivites allergiques

Etude Torkildsen G. L.²

Objectifs : Comparaisons à court terme du confort oculaire et la sécheresse oculaire entre l'épinastine 0,05%, l'azélastine 0,05% et le ketotifène 0,025% à usage local chez des patients ayant des antécédents de conjonctivite allergique confirmés.

Méthode : Etude randomisée, en double aveugle, monocentrique, en cross-over réalisée chez 40 patients âgés de 18 à 73 ans.

L'étude s'étend sur 4 visites séparées de 7 ± 3 jours, au cours desquelles les patients ont été amenés à changer de traitement.

A la visite 1, les patients ont reçu une goutte d'épinastine dans 1 œil, et 1 goutte dans le second œil soit d'azélastine soit de ketotifène selon leur randomisation.

Critère de jugement principal : Les patients ont ensuite évalué eux-mêmes leur confort oculaire à t=0 ; 0,5 ; 1 ; 2 et 5 minutes sur une échelle standardisée de 11 points (allant de 0 = très confortable à 11 = très inconfortable).

Aux visites 2 à 4, les patients ont reçu une goutte de collyre identique dans chaque œil (selon randomisation). La sécheresse oculaire a été examinée (test de coloration à la fluorescéine) ainsi que la durée du film lacrymal (indice de protection oculaire).

Résultats : 36/40 patients ont terminé l'étude. Le confort oculaire après administration d'épinastine a été significativement supérieur en comparaison de l'azélastine : différence du score moyen de confort oculaire entre les traitements à 0,5 ; 1 ; 2 et 5 min après administration de 2,90 p<0,001 ; 1,85 p<0,001 ; 1,35 p=0,001 et 0,63 p=0,019.

Le confort oculaire après administration de kétotifène a été significativement supérieur en comparaison de l'azélastine : différence du score moyen de confort oculaire entre les traitements à 0,5 ; 1 ; 2 min après administration de 2,35 p=0,001 ; 1,35 p=0,023 ; 1,10 p=0,028.

Aucune différence significative n'a été observée sur la sécheresse oculaire.

4.2. Effets indésirables/sécurité

4.2.1 Données de tolérance issues des études cliniques

➤ Rhinites d'origine allergique

Etude Lumry W.

La perception d'un goût amer a été retrouvée chez 8,3% des patients traités par azélastine. 1 cas de somnolence (0,4%) a été rapporté sur les 276 patients traités par azélastine. Huit patients ont été atteints d'épistaxis au cours des études : 3 dans les groupes d'azélastine et 5 dans les groupes placebo. Dans le groupe azélastine, des maux de tête ont concernés 3 patients et des nausées ont été recensées chez 3 patients.

➤ Conjonctivites allergiques

Etude Torkildsen G. L.

Aucun événement indésirable sérieux n'a été rapporté, seules des modifications de goût, de légères sensations de brûlure et de piquûre ont été rapportées à l'instillation de l'azélastine.

² Torkildsen GL et al. Ocular comfort and drying effects of three topical antihistamine/mast cell stabilizers in adults with allergic conjunctivitis: a randomized, double-masked crossover study. Clin Ther. 2008 Jul;30(7):1264-71.

4.2.2 Données de pharmacovigilance fournies par le laboratoire

Le laboratoire a fourni des données de pharmacovigilance (PSURs couvrant la période du 1er janvier 2001 au 31 décembre 2008). Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance de ces spécialités.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon le panel IMS EPPM-DOREMA (cumul mobile annuel novembre 2010), ALLERGODIL, solution pour pulvérisation nasale a fait l'objet de 110 000 prescriptions principalement dans l'indication « rhinite allergique » (48%). ALLERGODIL collyre en solution a fait l'objet de 152 000 prescriptions, principalement dans l'indication « conjonctivite » (43%).

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du Service Médical Rendu :

- ALLERGODIL 0,127 mg/dose, solution pour pulvérisation nasale

L'affection concernée par cette spécialité est une affection bénigne n'entraînant pas de dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est moyen.

La première mesure est l'éviction de l'allergène. Lorsqu'un traitement est nécessaire, cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe de nombreuses alternatives.

Le service médical rendu par cette spécialité reste modéré.

- ALLERGODIL 0,05 %, collyre en solution

Les symptômes de la conjonctivite allergique sont habituellement légers à modérés. Les conjonctivites allergiques sont souvent associées à une rhinite. Cette affection peut parfois entraîner une dégradation de la qualité de vie.

La spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

La quantité d'effet apportée par l'azélastine sur la sévérité des symptômes est faible par rapport à l'effet du placebo. Les effets indésirables, sensation de brûlure oculaire après

l'instillation et de goût amer ne sont pas graves et sont transitoires. Par conséquent, le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

La première mesure est l'éviction de l'allergène. Lorsqu'elle n'est pas possible, l'allergène, de même que les médiateurs de l'allergie, peuvent être dilués ou éliminés à l'aide de solutions de lavage. Secondairement, on aura recours aux traitements médicamenteux locaux.

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité reste modéré.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

➤ ALLERGODIL 0,127 mg/dose, solution pour pulvérisation nasale³ :

Les mesures d'éviction sont indispensables, même si parfois difficilement réalisables, dès que l'allergène est identifié.

Outre l'éviction des allergènes identifiés, pour le choix d'un médicament, l'objectif thérapeutique doit être déterminé en fonction de l'étiologie et de la sévérité des symptômes cliniques les plus gênants. Diverses classes de médicaments peuvent être indiquées. Antihistaminiques et glucocorticoïdes nasaux constituent les classes thérapeutiques les plus efficaces pour le traitement des symptômes nasaux de la rhinite allergique saisonnière (dénommée maintenant intermittente, lorsque les symptômes durent moins de 4 j/sem ou moins de 4 semaines) et per annuelle (dénommée maintenant persistante lorsque les symptômes durent plus de 4 j/sem et plus de 4 semaines).

En cas de forme légère de rhinite allergique intermittente, on peut opter, au choix, pour un antihistaminique oral de deuxième génération, un antihistaminique nasal ou un vasoconstricteur (chez l'adulte) (Van Cauwenberge 2003 gB).

En cas de forme légère d'une rhinite allergique persistante ou de forme modérée à sévère de rhinite allergique intermittente, le choix peut se porter sur les médicaments précédemment cités ou les corticoïdes par voie nasale.

Le patient doit être réévalué quelques semaines (4 à 6) plus tard :

- s'il est amélioré, le traitement est poursuivi ;
- s'il n'est pas amélioré, on peut augmenter la posologie des corticoïdes par voie nasale ;
- si le symptôme dominant est le prurit nasal ou les éternuements, il faut donner la préférence aux antihistaminiques ;
- si le symptôme dominant est l'hydrorrhée, il faut essayer l'ipratropium ;
- et en cas d'obstruction nasale, on peut proposer une cure courte de quelques jours de vasoconstricteurs.

La désensibilisation ou immunothérapie spécifique est le seul traitement actuellement susceptible de modifier en profondeur le terrain atopique. Elle est indiquée chez les patients allergiques à un petit nombre d'allergènes et validée pour un nombre limité d'allergènes (acariens et pollens essentiellement).

➤ ALLERGODIL 0,05 %, collyre en solution

La première mesure est l'éviction de l'allergène. Lorsqu'elle n'est pas possible, l'allergène, de même que les médiateurs de l'allergie, peuvent être dilués ou éliminés à l'aide de solutions de lavage. Cette action de lavage, bien que mécanique, se traduit par une efficacité importante et le plus souvent suffisante sur la symptomatologie.

Secondairement, on aura recours aux traitements médicamenteux locaux. Différentes classes de produits sont disponibles :

³ Recommandation pour la Pratique Clinique. « Prise en charge des rhinites chroniques ». SFORL. 25 mai 2005.

- les antihistaminiques,
- les antidégranulants mastocytaires,
- les principes actifs ayant une double action antihistaminique et antidégranulante mastocytaire,

Le choix se fait au cas par cas en tenant compte de différents facteurs tels que la nature des symptômes, leur sévérité, l'état initial de l'œil, les caractéristiques du patient, le port éventuel de lentilles de contact et la réponse au traitement. Les antihistaminiques peuvent être utilisés seuls ou en association avec un antidégranulant mastocytaire.

Les formulations sans conservateur sont à privilégier.

Les antihistaminiques oraux sont employés lorsque la conjonctivite allergique est associée à une rhinite.

Lorsque ces traitements ne sont pas suffisants (il s'agit de cas très rares), on peut avoir recours à une corticothérapie locale en cure courte.

6.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement :

- ALLERGODIL 0,05 %, collyre en solution : 35 %
- ALLERGODIL 0,127 mg/dose, solution pour pulvérisation nasale : 35 %