



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 17 novembre 2021

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

CHLORHYDRATE D'AZELASTINE MYLAN MEDICAL 1,5 mg/ml* (azélastine (chlorhydrate d')) (CT-19342) MYLAN MEDICAL SAS Examen Inscription (CT)

M. COCHAT, Président.- On passe au CHLORHYDRATE D'AZELASTINE.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de pas de déport.

Un chef de projet pour la HAS.- Je reprends tous les documents parce que je pensais qu'on passerait un peu plus tard. Vous allez examiner aujourd'hui la demande d'inscription du CHLORHYDRATE D'AZELASTINE à 1,5 milligramme par millilitre. Excusez-moi, une seconde.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est bon, je peux prendre la relève si tu veux.

Un chef de projet pour la HAS.- Je veux bien, parce que je n'ai pas les documents ouverts sur les yeux.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est le CHLORHYDRATE D'AZELASTINE de MYLAN MEDICAL qui est donné à 1,5 milligramme par millilitre en solution pour pulvérisation nasale. Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste Sécurité sociale et collectivités. L'indication, c'est le traitement symptomatique des rhinites d'origine allergique pour adultes, adolescents et enfants de 6 ans et plus.

La particularité de ce dossier, c'est que c'est un nouveau dosage par rapport à ALLERGODIL qui est aussi à base de chlorhydrate d'azelastine, là dosé à 1,0 milligramme par millilitre, aussi en solution pour pulvérisation nasale.

Pour rappel, pour l'ALLERGODIL, la commission de la transparence a octroyé un SMR modéré en 2001. Ce SMR modéré a été maintenu au cours des différents renouvellements d'inscription en 2015. Pour restituer le contexte : les différences entre les deux spécialités, c'est le dosage, mais aussi le mode d'administration. C'est-à-dire que pour le CHLORHYDRATE D'AZELASTINE de MYLAN MEDICAL, on a deux pulvérisations dans chaque narine une fois par jour chez les adultes et adolescents de 12 ans et plus. Cependant, la dose quotidienne maximale recommandée selon le libellé de l'AMM peut aller jusqu'à deux pulvérisations dans chaque narine deux fois par jour. Alors qu'ALLERGODIL, selon le libellé de l'AMM, c'est une pulvérisation dans chaque narine deux fois par jour.

Les revendications du laboratoire, c'est un SMR modéré, une ASMR V versus ALLERGODIL. A l'appui de sa demande, le laboratoire a soumis huit études de phase III, randomisées en double aveugle, qui, pour la majorité d'entre elles, avaient pour objectif de comparer l'efficacité du spray nasal selon des schémas posologiques différents.

On a fait appel à Monsieur Kouzan pour avoir un rapport sur ce nouveau dosage. Je peux vous laisser la parole, Monsieur Kouzan ?

M. KOUZAN, membre de la CT.- D'accord. Est-ce que quelqu'un peut projeter les diapositives ?

Un chef de projet pour la HAS.- Je m'en occupe.

M. KOUZAN, membre de la CT.- En attendant, c'est un antihistaminique local avec une concentration un peu plus forte, ce qui autorise pour l'industriel le fait que l'on puisse l'administrer une fois par jour. Comme on n'a que 15 minutes, je ne vais pas m'appesantir sur la stratégie thérapeutique que j'avais mise dans le début du rapport. En gros pour les rhinites, on commence par des traitements locaux, que ce soit corticoïdes locaux qui sont plus efficaces qu'antihistaminiques. Ensuite, on peut combiner les deux. On adapte en fonction de l'importance des symptômes, sachant que c'est une pathologie extrêmement fluctuante.

Les antihistaminiques, ce sont des médicaments qui ont été développés, il y a une vingtaine, trentaines d'années, la plupart maintenant sont génériques. La recherche industrielle est quasi nulle. En plus, les essais dans la rhinite sont assez difficiles, nécessitent de la rigueur parce que les symptômes fluctuent et sont très variables, bien sûr en fonction des concentrations, de ce qui entraîne la rhinite, par exemple, les pollens, etc. Cela va varier selon le calendrier, cela va varier d'une année à l'autre.

L'autre difficulté, c'est que le critère principal est un critère subjectif. C'est un score de symptômes. Ces scores ne sont pas totalement standardisés. En général, on prend en compte l'écoulement nasal, l'écoulement oculaire, le prurit nasal, le prurit oculaire, l'obstruction nasale. En gros, les scores varient de 0 à 12, de 0 à 24. Il n'y a pas de standardisation complète.

Il y a un effet placebo majeur. Il n'y a pas de consensus sur quelle est la différence médicalement pertinente. Il y a quelques années, une agence américaine avait proposé que le MCID soit à 30 % du total du score. Après, il y a eu un certain nombre d'articles qui ont dit qu'avec une barre à cette hauteur, aucun traitement ne passerait cette barre. Après, des études ont proposé une variation de 0,56 point sur une échelle de 0 à 24, ce qui est par contre très faible. Cela fait 5 %, grosso modo.

En ce qui concerne les *guidelines* fournies aux industriels, que ce soit en Europe ou aux États-Unis, il y a un conseil qui est une MCID, mais il n'y a pas d'obligation.

Sur la diapo suivante, l'industriel présente huit études, la moitié dans la rhinite saisonnière, la moitié dans la rhinite pérenne. C'est une foultitude d'études qui est un peu un fourre-tout. Il y a des essais où les posologies de certains bras ne sont pas conformes aux AMM. Il y a des essais où il y a une fois par jour, deux fois par jour, une et deux fois par jour. Les comparaisons se font la plupart du temps versus placebo. Les seules comparaisons entre les deux doses actives, c'est soit que la dose est hors AMM pour les 0,10 %, soit qu'il n'y a pas de gestion de risque alpha. Il y

a une seule comparaison méthodologiquement correcte en pédiatrie qui est non significative. Il n'y a aucune gestion du risque alpha. Il n'y a aucune comparaison de non-infériorité, alors que c'est possible dans cette pathologie. Cela a déjà été publié plusieurs fois dans la littérature.

Sur la suivante. Par exemple, voilà les essais qui ont été faits dans la rhinite per annuelle. Il y a des études avec deux fois par jour, une fois par jour. Il y a différents bras. Il y a une étude pour laquelle la dose active n'est pas retenue, car l'objectif n'avait pas de pertinence vis-à-vis de l'AMM : c'était comparer le matin versus comparer le soir. Pour chacune de ces études, il y a des différences versus placebo qui sont en général au-dessus de cette barre très faible de 0,52 point.

Par contre, dans une étude où il y avait 0,15 versus 0,10, les deux ont une différence versus placebo. C'est l'étude la plus basse, la dernière case en bas à droite : 0,97, 0,89. Par contre, les différences entre les bras actifs, on ne peut pas méthodologiquement les accepter puisqu'il n'y avait pas de considération de non-infériorité. Ce sont les études dans la rhinite per annuelle.

Sur la diapo suivante, ce sont les études sur la rhinite saisonnière. C'est un peu la même chose. Vous avez des différences versus placebo qui sont ce qu'elles sont. Il y a aussi un bras dans lequel la posologie n'est pas conforme à l'AMM. Puis, encore une fois dans une étude où il y a les deux solutions actives 0,15, 0,10, les comparaisons entre ces deux bras ne sont pas valides sur le plan méthodologique, parce qu'il n'y a pas de test de non-infériorité.

Je vous montre sur la diapositive suivante ce que donne l'évolution des scores de symptômes. Si on prend le cadre de gauche, il y a deux courbes : la courbe supérieure c'est le placebo, la courbe inférieure c'est le bras actif de la nouvelle formulation une fois par jour. C'est supérieur sur le plan statistique au placebo.

Sur le cadre de droite, vous voyez une étude où il y a toutes les formulations. Vous voyez qu'il y a pas mal de bruits de fond. Il se trouve que la posologie du comparateur est non conforme à l'AMM. Il y a une fois par jour versus deux fois par jour. Le problème, c'est que comparé à la courbe supérieure du placebo, tout cela sort positif statistiquement, mais les comparaisons entre les différents bras, normalement, auraient dû faire appel à des tests de non-infériorité.

En gros, la conclusion sur la suivante, c'est que toutes les posologies testées ont un différentiel qui est supérieur à cette différence, pertinente ou pas, en tout cas percevable par le patient. Rien ne peut être affirmé concernant la comparaison de la nouvelle formulation versus l'ancienne. Si on était hyper rigoureux, on pourrait dire que la qualité de la démonstration est médiocre. De toute façon, elle l'est. Si on est hyper rigoureux, on tirerait la conclusion que le SMR, on l'estime faible. Mais personnellement, dans un domaine où le rapport efficacité tolérance est correct, le fait d'avoir la possibilité d'un traitement local une fois par jour ne doit pas être pénalisé. Je propose personnellement l'alignement sur l'évaluation de toute cette famille SMR modéré, ASMR V.

M. COCHAT, Président.- OK. Y a-t-il des commentaires ? Oui, Jean-Christophe Mercier.

Commission de Transparence

**CHLORHYDRATE D'AZELASTINE MYLAN MEDICAL 1,5 MG/ML*
(AZELASTINE (CHLORHYDRATE D')) (CT-19342) MYLAN MEDICAL SAS
EXAMEN INSCRIPTION (CT)**

M. MERCIER, membre de la CT.- Je suis un peu étonné. On sait bien que la voie nasale est une voie magique, en particulier chez l'enfant, parce que cela permet d'éviter les injections intraveineuses, intramusculaires, etc. Le gros problème, c'est que l'on ne reconnaît pas la posologie en termes de microgrammes, ou grammes, ou ce que tu veux.

En effet, tout dépend du temps de pulvérisation, du dispositif. En quelque sorte, on ne peut voir qu'un effet. La difficulté, c'est d'avoir une courbe dose/effet, c'est-à-dire dose en termes de quantitatif, et effet que l'on arrive à mesurer. Là, on a comparé finalement deux concentrations différentes. On ne sait rien du dispositif. Peut-être que le dispositif en mettait deux fois plus, ou au contraire une fois moins. On ne sait rien de cela.

Je suis un tout petit peu étonné de ce genre d'évaluation. Il y a un effet, c'est clair, mais bon.

M. KOUZAN, membre de la CT.- De toute façon, c'étaient des études en double aveugle. Le dispositif lui-même était identique pour les formulations.

M. MERCIER, membre de la CT.- Mais si l'on compare ce médicament, l'azelastine, avec l'ancien, est-ce le même dispositif ?

M. KOUZAN, membre de la CT.- Dans l'étude, oui.

M. MERCIER, membre de la CT.- Déjà, cela permet d'avoir une meilleure...

M. COCHAT, Président.- Cela permet de les comparer, mais cela ne permet pas de savoir ce qu'il en est sur le plan de la dose, tu as raison

M. KOUZAN, membre de la CT.- De toute façon, en termes de variabilité de dose, je te rejoins totalement. Il y a aussi le fait que l'orientation du flux peut être entre efficace et inefficace. On peut juste postuler que tout le monde a eu les mêmes instructions et les mêmes erreurs de manipulation se retrouvent de manière identique dans tous les bras.

M. MERCIER, membre de la CT.- Chacun d'entre nous ayant utilisé peu ou prou lorsqu'il y a de bons rhumes grâce au VRS, qui circule tous les ans. On a le nez bouché et effectivement, on sait qu'en fonction de la dose, de la façon dont on l'administre, il y a un effet qui est variable. Maintenant, pour ensuite systématiser cela dans une étude scientifique pour comparer deux effets, cela me paraît très aléatoire. C'était ma remarque.

M. COCHAT, Président.- Il faudrait une pharmacocinétique.

M. MERCIER, membre de la CT.- Oui, mais qui nous manque.

M. COCHAT, Président.- Oui. Le chef de projet avait un commentaire.

Un chef de projet pour la HAS.- Nous voulions juste préciser également qu'étant donné que c'était la même spécialité que l'ALLERGODIL, mais avec un dosage plus important, on s'était aussi beaucoup intéressés à la tolérance pour voir si l'augmentation de la dose ne s'accompagnait pas de plus d'effets indésirables ou d'effets indésirables qui auraient été bloquants. Dans l'ensemble, les principaux événements indésirables recensés ont été d'intensité légèrement modérée. C'était essentiellement des dysgueusies, de la gêne nasale, des céphalées, des épitaxies et des pyrexies. Le profil de tolérance ne nous semblait pas problématique pour cette augmentation de posologie.

M. MERCIER, membre de la CT.- Ils ont égalité de tolérance. Vous assumez que la posologie devait être à peu près similaire ?

M. KOUZAN, membre de la CT.- C'est-à-dire qu'on compare une posologie un peu plus faible, mais administrée matin et soir versus une posologie un peu plus forte, mais administrée qu'une fois par jour.

M. COCHAT, Président.- D'autres questions ou commentaires ? ALLERGODIL avait un SMR modéré déjà, et effectivement, le bureau rejoignait les propositions de Serge, à savoir un SMR modéré, ASMR V. On peut partir sur cette base. Pardon, Dominique.

M^{me} TREGOURES, membre de la CT.- ALLERGODIL est vendu sans ordonnance, en pharmacie, celui-ci, ce sera la même chose ? On le sait ? Y aura-t-il une prescription du fait que le dosage soit plus important ou pas ?

M. COCHAT, Président.- Cela va de notre verdict, mais a priori si on a un SMR modéré, oui.

M^{me} TREGOURES, membre de la CT.- D'accord. Cela veut dire que les personnes vont pouvoir se « surdoser », comme ce que tu disais tout à l'heure. C'est un peu l'inconnu.

Un chef de projet pour la HAS.- Après le chlorhydrate d'azelastine, le dossier d'aujourd'hui est sur la liste 1, il faudra une prescription.

Un chef de projet pour la HAS.- A ce stade, il n'est pas question qu'il soit sans prescription. Je voulais aussi apporter une précision. On s'est rapproché de l'ANSM justement pour savoir s'ils avaient eu des études de pharmacocinétique. Effectivement, pour évaluer le PR de l'AMM, il y a eu des études PK qui ont été soumises, mais qui n'ont pas été soumises dans notre dossier de demande d'inscription.

M. COCHAT, Président.- D'accord, mais que tu as vu ou pas ?

Un chef de projet pour la HAS.- Non. Par contre, l'ANSM nous a précisé qu'elles avaient été acceptables pour l'extension de gamme.

M. COCHAT, Président.- D'accord.

M. KOUZAN, membre de la CT.- J'avais jeté un petit coup d'œil, il n'y avait rien. Il n'y avait pas de différence substantielle en termes d'AUC sur 24 heures.

M. COCHAT, Président.- OK, on y va. Elisabeth ? Jacqueline.

M^{me} HADDAD.- Bonjour. ALLERGODIL, sauf erreur de ma part, c'est effectivement listé aussi.

M. COCHAT, Président.- Ce serait logique.

Un chef de projet pour la HAS.- Effectivement, en plus c'est un point qu'on avait vérifié.

Une intervenante.- Il y a un accès normalement sous un autre nom, qui s'appelle le PROALLERGODIL, qui est en accès libre, non ?

M. COCHAT, Président.- L'ALLERGODIL est SMR modéré et liste 1. On y va, Elisabeth.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous allons voter le SMR et l'ASMR. Concernant le SMR, le laboratoire demande un SMR modéré.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Merci. Nous allons passer à l'ASMR. Le laboratoire sollicitait une ASMR V versus ALLERGODIL.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons également 22 voix pour une ASMR V versus ALLERGODIL.

M. COCHAT, Président.- Très bien. On peut l'adopter sur table aussi peut-être ? Les chefs de projet sont d'accord ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui.

M. COCHAT, Président.- OK Très bien, ça marche.