

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone

RYALTRIS 600µg/25µg/dose,
suspension pour pulvérisation nasale

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 31 août 2022

- Rhinite allergique
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, pour le traitement des symptômes nasaux modérés à sévères de la rhinite allergique, en deuxième intention, lorsqu'une monothérapie par anti-histaminique ou par corticoïde intranasal n'est pas considérée comme suffisante.

Avis défavorable dans les autres situations cliniques : chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pour lesquels une monothérapie par antihistaminique (oral ou intra-nasal) ou corticoïde intranasal est considérée comme suffisante.

Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport aux associations d'un anti-histaminique et d'un corticoïde intranasal dans la prise en charge des symptômes nasaux modérés à sévères de la rhinite allergique, en deuxième intention, lorsqu'une monothérapie par antihistaminique ou par corticoïde intranasal n'est pas considérée comme suffisante.

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

RYALTRIS (association de chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone), suspension pour pulvérisation nasale, est une option thérapeutique supplémentaire, en deuxième intention pour le traitement des symptômes nasaux modérés à sévères de la rhinite allergique saisonnière et pérennuelle, chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, lorsque qu'une monothérapie par antihistaminique ou par corticoïde intranasal n'est pas considérée comme suffisante.


Synthèse des conclusions

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	<p>Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, pour le traitement des symptômes nasaux modérés à sévères de la rhinite allergique, en deuxième intention, lorsqu'une monothérapie par antihistaminique ou par corticoïde intranasal n'est pas considérée comme suffisante, la commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.</p> <p>– Indication de l'AMM :</p> <p>« RYALTRIS est indiqué, chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, pour le traitement des symptômes nasaux modérés à sévères de la rhinite allergique »</p>
SMR	<p>MODÉRÉ chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, pour le traitement des symptômes nasaux modérés à sévères de la rhinite allergique, en deuxième intention, lorsqu'une monothérapie par antihistaminique ou par corticoïde intranasal n'est pas considérée comme suffisante.</p> <p>SMR insuffisant chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pour lesquels une monothérapie par antihistaminique (oral ou intra-nasal) ou par corticoïde intranasal est considérée comme suffisante.</p>
ASMR	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none">– la démonstration d'une supériorité de RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) <i>versus</i> placebo et au chlorhydrate d'olopatadine, dans le traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière, chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans, en termes d'amélioration sur le critère de jugement principal ayant évalué les principaux symptômes nasaux (score rTNSS), avec une quantité d'effet modeste ;– la démonstration d'une supériorité de RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) <i>versus</i> furoate de mométasone, dans le traitement symptomatique de la rhinite saisonnière associées aux allergènes automnaux , chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans, en termes d'amélioration sur le critère de jugement principal ayant évalué les principaux symptômes nasaux (score rTNSS), avec une quantité d'effet modeste ;– l'absence de comparaison versus la prise concomitante d'un antihistaminique H1 et d'un corticoïde intranasal ;– l'absence de donnée d'efficacité dans la rhinite allergique perannuelle ;– l'absence de données de qualité de vie ;– la pertinence clinique des critères de jugement principaux ;– des risques en termes de ralentissement de la croissance des enfants et d'effets indésirables liés au passage systémique dans le cas d'un traitement prolongé.

	<p>la commission de la Transparence considère que RYALTRIS (chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux associations d'un anti-histaminique et d'un corticoïde intranasal dans la prise en charge des symptômes nasaux modérés à sévères de la rhinite allergique, en deuxième intention, lorsqu'une monothérapie par antihistaminique ou par corticoïde intranasal n'est pas considérée comme suffisante.</p>
ISP	<p>RYALTRIS (chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) n'est pas susceptible d'avoir d'intérêt supplémentaire de santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) constitue une alternative thérapeutique dans le traitement des rhinites allergiques saisonnières et perannuelles d'intensité modérée à sévère lorsque l'éviction de l'allergène et une monothérapie par antihistaminique ou par corticoïde intranasal ne sont pas considérées comme suffisantes.</p> <p>RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) n'a pas de place lorsque l'éviction de l'allergène et une monothérapie par antihistaminique ou par corticoïde intranasal sont suffisants pour traiter les rhinites allergiques saisonnières et perannuelles d'intensité modérée à sévère.</p>
Population cible	<p>La population cible de RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) est estimée à 3 920 000 patients au maximum.</p>

Sommaire

1. Contexte	6
2. Indications	6
3. Posologie	6
4. Besoin médical	7
5. Comparateurs cliniquement pertinents	10
5.1 Médicaments	10
5.2 Comparateurs non médicamenteux	15
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	16
7. Analyse des données disponibles	16
7.1 Efficacité	16
7.2 Qualité de vie	23
7.3 Tolérance	23
7.4 Résumé & discussion	26
8. Place dans la stratégie thérapeutique	29
9. Conclusions de la Commission	31
9.1 Service Médical Rendu	31
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	33
9.3 Population cible	33
10. Autres Recommandations de la Commission	34
11. Informations administratives et réglementaires	35

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine 600 µg/furoate de mométasone 25 µg) en suspension pour pulvérisation nasale, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 26 octobre 2021 (procédure décentralisée ; pays référent : Suède) « chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, pour le traitement des symptômes nasaux modérés à sévères de la rhinite allergique ».

Le laboratoire a sollicité le remboursement dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM : « chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, pour le traitement des symptômes nasaux modérés à sévères de la rhinite allergique, **en deuxième intention, lorsqu'une monothérapie par antihistaminique ou par corticoïde intranasal n'est pas considérée comme suffisante.** »

RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) est une nouvelle association fixe d'un antihistaminique (chlorhydrate d'olopatadine) et d'un glucocorticoïde (furoate de mométasone) administrée par voie intranasale.

Le furoate de mométasone est un glucocorticoïde qui possède une AMM en France depuis le 19 février 1997 dans le traitement local symptomatique de la rhinite allergique saisonnière ou de la rhinite perannuelle chez les adultes et les enfants à partir de 3 ans sous la dénomination NASONEX 50 µg/dose en suspension pour pulvérisation nasale.

Le chlorhydrate d'olopatadine est un antagoniste sélectif du récepteur H1 de l'histamine. Cette molécule possède une AMM depuis le 17 mai 2002 sous forme de collyre, sous la dénomination OPATANOL 1 mg/mL, dans le traitement local des signes et symptômes oculaires des conjonctivites allergiques saisonnières. Le chlorhydrate d'olopatadine est disponible sous forme de solution nasale dans plusieurs pays, notamment aux États-Unis où cette molécule a été approuvée par la FDA le 15 avril 2008, à une dose et une posologie similaires au libellé de l'AMM de RYALTRIS (pour ce qui concerne la partie chlorhydrate d'olopatadine de l'association) pour le traitement en monothérapie locale de la rhinite allergique saisonnière chez les adultes et les enfants à partir de 12 ans.

2. Indications

« RYALTRIS est indiqué, chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, pour le traitement des symptômes nasaux modérés à sévères de la rhinite allergique. »

3. Posologie

« Adultes et adolescents (12 ans et plus)

La dose habituelle recommandée est de deux pulvérisations dans chaque narine, deux fois par jour (matin et soir).

Enfants de moins de 12 ans

L'utilisation de RYALTRIS est déconseillée chez les enfants de moins de 12 ans, car la sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette tranche d'âge.

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans cette population.

Insuffisance rénale et hépatique

Bien qu'aucune donnée ne soit disponible chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, aucune adaptation posologique ne devrait être nécessaire dans ces populations compte tenu de l'absorption, du métabolisme et de l'élimination des substances actives (voir rubrique 5.2). »

4. Besoin médical

→ 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. En France, cette pathologie affecte environ 24,5 et 31,0% de la population adulte selon les sources^{1,2}.

Les signes cliniques de la rhinite allergique sont des éternuements, une rhinorrhée, un prurit et une obstruction nasale. Les rhinites allergiques peuvent être classées selon leur durée et leur intensité³. Une première classification distingue la rhinite saisonnière de la rhinite perannuelle. La deuxième classification, plus récente, issue des Recommandations ARIA^{4,5}, et modifiée dans les recommandations françaises de 2010 (cf. Braun et al.³), 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.

En France en 2020, la Société Française d'ORL et de chirurgie de la face et du cou (SFORL) a publié des recommandations pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique des rhinites allergiques par l'ORL⁶. Elle a recommandé :

- d'utiliser la classification ARIA concernant la fréquence et la sévérité des symptômes pour la description et l'adaptation thérapeutique des patients ;
- de classer la rhinite allergique en saisonnière, perannuelle ou perannuelle avec aggravation saisonnière.

→ 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. Chez l'enfant et l'adolescent, comme chez l'adulte, le traitement médicamenteux de la rhinite allergique fait appel d'abord aux antihistaminiques oraux ou nasaux et aux cromones, puis aux corticoïdes nasaux³.

D'après les recommandations ARIA de 2016⁷ des associations corticoïde inhalé + antihistaminique oral ou intranasal sont proposées chez les patients ayant une forme modérée à sévère, toutefois, le niveau de preuve de ces recommandations est faible. En cas d'échec de ces traitements, des

¹ Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J*. 2004 Nov;24(5):758-64

² Klossek JM, Annesi-Maesano I, Pribil C et al. INSTANT: national survey of allergic rhinitis in a French adult population based-sample. *Presse Med*. 2009 Sep;38(9):1220-9.

³ 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

⁴ 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.

⁵ 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

⁶ Société française d'ORL et de chirurgie de la face et du cou. Recommandation pour la pratique clinique. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des rhinites allergiques par l'ORL (hors rhinites professionnelles). Juillet 2020.

⁷ Brozek JHL, Bouquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines - 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(4):950–8

corticoïdes oraux en cure courte peuvent être prescrits. Dans la rhinite sévère en échec à la corticothérapie, il peut être fait recours à une immunothérapie allergénique. Toutefois, les corticoïdes oraux comme les corticoïdes nasaux administrés au long cours, sont associés à de nombreux risques de tolérance (notamment perturbation de la croissance chez l'enfant, freination de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, troubles oculaires et comportementaux) et selon ARIA 2016⁷ l'efficacité de l'immunothérapie est modeste.

D'après les recommandations ARIA de 2020⁸, 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 \geq 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 \geq 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 allergène, un antihistaminique oral ou un corticoïde intranasal ou bien l'arrêt du traitement sont conseillés.
- Chez les patients atteints de rhinite allergique persistante ou s'il y a une exposition à un allergène, le traitement en cours doit être poursuivi, ou modifié pour une alternative (INCS+AZE ou corticoïde intranasal en fonction du traitement en cours).

Si les symptômes ont disparu trois jours après, le traitement est interrompu ; dans le cas contraire il est poursuivi.

Si les symptômes persistent sept jours après (VAS \geq 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 \geq 5)**, l'utilisation d'un corticoïde intranasal ou de l'association INCS+AZE est conseillée.

Si les symptômes persistent sept jours après (VAS \geq 5), un renforcement thérapeutique est à envisager : si le premier traitement choisi était le corticoïde intranasal, l'association INCS+AZ est conseillée ; si l'association INCS+AZE était déjà prescrite, une courte cure de corticoïde oral peut être associée,

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.

Les recommandations françaises pour la pratique clinique de la Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou (SFORL) de 2020⁹, préconisent l'utilisation des

⁸ Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, et al. 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. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(1):70-80.e3.

⁹ Société française d'ORL et de chirurgie de la face et du cou. Recommandation pour la pratique clinique. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des rhinites allergiques par l'ORL (hors rhinites professionnelles). Juillet 2020.

corticoïdes nasaux en monothérapie comme traitement de 1^{ère} intention en cas de rhinite allergique modérée ou sévère (grade B). En cas de symptômes insuffisamment contrôlés par un corticoïde nasal, chez le patient adulte uniquement, il est recommandé de doubler la dose, pour une meilleure efficacité sans modification de la tolérance. (Grade A). En cas de symptômes insuffisamment contrôlés par corticoïde intranasal en monothérapie, il est recommandé de prescrire une association corticoïde intranasal / antiH1 nasal à dose fixe. (Grade A)

Compte tenu de ces éléments, le besoin est partiellement couvert ; il persiste donc un besoin à disposer de médicaments plus efficaces et mieux tolérés dans le traitement de la rhinite allergique.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été réalisée dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité au remboursement. Les CCP de RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, pour le traitement des symptômes nasaux modérés à sévères de la rhinite allergique.

5.1 Médicaments

5.1.1 Médicaments chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, pour le traitement des symptômes nasaux modérés à sévères de la rhinite allergique

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique Oui / Non	Indication	Date l'avis de	SMR	ASMR (Li- bellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
Antihistaminique intranasal						
ALLERGODIL 0,127 mg/dose, solution nasale pour pulvérisation (chlorhydrate d'azélastine) MYLAN MEDICAL SAS	Non	Traitement symptomatique des rhinites saisonnières et perannuelles d'origine allergique.	16/09/2015 (RI)	Mo- déré	-	Oui
Corticoïdes intranasaux						
BECLO-RHINO 50 µg/dose, suspension pour pulvérisation nasale en flacon (béclométasone) MYLAN MEDICAL SAS	Oui	Rhinites allergiques perannuelles ou saisonnières Rhinites inflammatoires à éosinophiles	04/11/2015 (RI)	Mo- déré	-	Oui
BECONASE 50 µg/dose, suspension pour pulvérisation nasale en flacon pulvérisateur (béclométasone) GLAXOSMITHKLINE	Oui	Rhinites allergiques perannuelles ou saisonnières Rhinites inflammatoires en particulier rhinites à éosinophiles	08/02/2017 (RI)	Mo- déré	-	Oui

RHINOMAXIL 100 µg/dose, suspension pour pulvérisation nasale (béclométasone) ZAMBON FRANCE	Oui	Rhinites allergiques perannuelles ou saisonnières Rhinites inflammatoires à éosinophiles	19/02/2020 (RI)	Mo- déré	-	Oui
RINOCLENIL 100 µg/dose, suspension pour pulvérisation nasale (béclométasone) CHIESI SA	Oui	Rhinites allergiques perannuelles ou saisonnières. Rhinites inflammatoires chroniques à éosinophiles.	12/12/2018 (RI)	Mo- déré	-	Oui
RHINOCORT 64 µg/dose, suspension pour pulvérisation nasale et génériques (budésonide) JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE FRANCE	Oui	Traitement de la rhinite allergique saisonnière ou perannuelle de l'adulte et de l'enfant de plus de 6 ans. Traitement symptomatique de la polypose nasale de l'adulte.	16/12/2015 (RI)	Mo- déré	-	Oui
AVAMYS 27,5 µg/pulvérisation, suspension pour pulvérisation nasale (furoate de fluticasone) GLAXOSMITHKLINE	Oui	Chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 6 ans) dans le traitement des symptômes de la rhinite allergique.	07/11/2018 (RI)	Mo- déré	-	Oui
FIXORINOX 50 µg/dose, suspension pour pulvérisation nasale (furoate de fluticasone) CENTRE SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES	Non	Rhinite allergique saisonnière de l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans.	16/05/2018 (RI)	Mo- déré	-	Oui
FLIXONASE 50 µg/dose, suspension nasale en flacon pulvérisateur avec pompe doseuse (propionate de fluticasone) GLAXOSMITHKLINE	Oui	Rhinite allergique saisonnière de l'adulte et de l'enfant de plus de 4 ans. Rhinite allergique perannuelle de l'adulte et de l'enfant de plus de 12 ans. Traitement symptomatique de la polypose nasosinusienne de l'adulte.	16/05/2018 (RI)	Mo- déré	-	Oui
NASONEX 50 µg/dose, suspension pour pulvérisation nasale et génériques (furoate de mométasone) ORGANON FRANCE	Oui	Chez les adultes et les enfants à partir de 3 ans en traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière ou de la rhinite perannuelle. Dans le traitement de la polypose nasale chez les adultes à partir de 18 ans.	16/05/2018 (RI)	Mo- déré	-	Oui
PIVALONE 1 POUR CENT, suspension nasale et génériques (tixocortol pivalate) PFIZER	Oui	Manifestations inflammatoires et allergiques du rhino-pharynx : rhinites allergiques, rhinites saisonnières, rhinites congestives aiguës et chroniques, rhinites vaso-motrices.	21/09/2016 (RI)	Mo- déré	-	Oui

NASACORT 55 µg/dose, suspension pour pulvérisation nasale (acétonide de triamcinolone) OPELLA HEALTHCARE FRANCE SAS	Oui	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 	05/10/2016 (RI)	Modéré	-	Oui
			05/02/2020 (El pédiatrique)	Faible	ASMR V	Oui

RI : Renouvellement d'Inscription

5.1.2 Médicaments chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, pour le traitement des symptômes nasaux modérés à sévères de la rhinite allergique lorsque qu'une monothérapie par antihistaminique ou par corticoïde intranasal n'est pas considérée comme suffisante.

Les antihistaminiques H1 oraux peuvent également être associés à un corticoïde intranasal chez les patients ayant une rhinite allergique saisonnière ou perannuelle modérée à sévère lorsqu'un antihistaminique ou un corticoïde intranasal en monothérapie s'est avéré insuffisant. Par conséquent, les antihistaminiques H1 oraux, et les antihistaminiques H1 oraux en association à un corticoïde intranasal peuvent être considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
DYMISTA 137/50 µg/dose (chlorhydrate d'azélastine / propionate de fluticasone) MYLAN MEDICAL SAS	Oui	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.	05/02/2014 (Inscription)	Modéré	ASMR V par rapport à la prise concomitante d'un antihistaminique H1 et d'un corticoïde intranasal.	Oui
Antihistaminiques oraux						
BILASKA 20 mg, comprimés (bilastine) MENARINI FRANCE	Non	Chez les adultes et les adolescents (de 12 ans et plus) pour le traitement symptomatique de la rhino-conjonctivite allergique (saisonnière et perannuelle) et de l'urticaire.	06/07/2016 (RI)	Modéré	-	Oui

INORIAL 20 mg, comprimés (bilastine) MENARINI FRANCE	Non	Chez les adultes et les adolescents (de 12 ans et plus) pour le traitement symptomatique de la rhino-conjonctivite allergique (saisonnière et perannuelle) et de l'urticaire.	06/07/2016 (RI)	Modéré	-	Oui
CETIRIZINE ARROW LAB 10 mg, comprimés pelliculés sécables et génériques (cétirizine) ARROW GENERIQUES	Non	Chez l'adulte et l'enfant de 6 ans et plus dans le traitement des symptômes nasaux et oculaires des rhinites allergiques saisonnières et perannuelles ; dans le traitement des symptômes de l'urticaire chronique idiopathique.	13/06/2018 (Inscription)	Modéré	ASMR V par rapport à la spécialité princeps.	Oui
ZYRTEC 10 mg/ml, solution buvable en goutte et génériques (dichlorhydrate de cétirizine) UCB PHARMA S.A.	Non	Chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans dans le traitement des symptômes nasaux et oculaires des rhinites allergiques saisonnières et perannuelles ; dans le traitement des symptômes de l'urticaire chronique idiopathique.	08/02/2017 (RI)	Modéré	-	Oui
AERIUS 5 mg, comprimés pelliculés et génériques (desloratadine) ORGANON FRANCE	Non	Chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus pour le traitement symptomatique de la rhinite allergique l'urticaire	08/02/2017 (RI)	Modéré	-	Oui
AERIUS 5 mg, solution buvable et génériques (desloratadine) ORGANON FRANCE	Non	Chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 1 an pour le traitement symptomatique de la rhinite allergique l'urticaire	08/02/2017 (RI)	Modéré	-	Oui
KESTIN 10 mg, comprimés pelliculés et génériques (ébastine) ALMIRALL SAS	Non	Traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière et perannuelle l'urticaire	05/07/2017 (RI)	Modéré	-	Oui
KESTINLYO 10 mg, lyophilisats oraux et génériques (ébastine)		Traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière et perannuelle l'urticaire	05/07/2017 (RI)	Modéré	-	Oui

ALMIRALL SAS						
XYZALL 5 mg, comprimés pelliculés et génériques (dichlorhydrate de lévocétirizine) UCB PHARMA S.A.		Traitement symptomatique de la rhinite allergique (incluant la rhinite allergique persistante) et de l'urticaire chez l'adulte et l'enfant de 6 ans et plus.	12/12/2018 (RI)	Modéré	-	Oui
CLARITYNE 10 mg, comprimé et génériques (loratadine) BAYER HEALTHCARE		Traitement symptomatique de la rhinite allergique et de l'urticaire chronique idiopathique.	08/02/2017 (RI)	Modéré	-	Oui
MIZOLLEN 10 mg, comprimés à libération modifiée (mizolastine) CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES		La mizolastine est un antihistaminique H1 d'action prolongée, indiquée dans le traitement symptomatique de la rhinoconjonctivite allergique saisonnière (rhume des foins), de la rhinoconjonctivite allergique perannuelle et de l'urticaire.	11/01/2017 (RI)	Modéré	-	Oui
WYSTAMM 10 mg, comprimés et génériques (rupatadine) BOUCHARA RECORDATI		Traitement symptomatique de la rhinite allergique et de l'urticaire chez l'adulte et l'adolescent (à partir de 12 ans).	20/01/2019 (RI)	Modéré	-	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

RI : Renouvellement d'Inscription

L'association libre d'un corticoïde intranasal avec un anti-histaminiques H1 intranasal à dose fixe peut être proposée chez les patients ayant une rhinite allergique saisonnière ou perannuelle modérée à sévère lorsqu'un antihistaminique ou un corticoïde intranasal en monothérapie se sont avérés insuffisants.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

Dans le périmètre du remboursement et dans l'indication de l'AMM, les CCP de RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) sont les médicaments cités dans les deux tableaux ci-dessus.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé similaire (traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière chez les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus).

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours Si non : pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non (absence de demande de prise en charge)	N/A
Allemagne	Non (absence de demande de prise en charge)	N/A
Pays-Bas	Non (absence de demande de prise en charge)	N/A
Belgique	Non (absence de demande de prise en charge)	N/A
Espagne	Non (le dossier de demande de prise en charge sera déposé courant 2022)	N/A
Italie	Non (absence de demande de prise en charge)	N/A
Irlande	En cours d'évaluation	N/A

7. Analyse des données disponibles

7.1 Efficacité

7.1.1 Étude GSP 301-301 et GSP 301-304

L'évaluation de l'efficacité de RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) repose sur deux études randomisées contrôlées en double aveugle chez des patients ayant une rhinite allergique saisonnière. Les méthodologies des études GSP 301-301 et GSP 301-304 sont

similaires (Tableau 1). Les différences portent essentiellement sur le type d'allergènes déclenchant la rhinite allergique (allergènes printaniers ou allergènes automnaux).

Tableau 1 : Méthodologie des études GSP 301-301 et GSP 301-304

Référence	Étude GSP 301-301 ¹⁰	Étude GSP 301-304 ¹¹
Clinicaltrials.gov	NCT02631551	NCT02870205
Objectif principal de l'étude	L'objectif principal de ces études était d'évaluer l'efficacité de l'association fixe furoate de mométasone/chlorhydrate d'olopatadine en spray nasal (RYALTRIS) par rapport à ses composants en monothérapie en spray nasal et à un placebo en spray nasal mais également d'évaluer l'efficacité de chacun des composants monothérapies par rapport au placebo sur une période de 14 jours chez des patients âgés ≥ 12 ans présentant une rhinite allergique saisonnière (RAS).	
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèle, contrôlée <i>versus</i> comparateurs actifs et placebo.	
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus - dernier patient inclus) :	
	18 mars 2016 – 22 juillet 2016	22 août 2016 – 31 janvier 2017
	Études réalisées aux États-Unis dans 37 centres (GSP 301-301) et 43 centres (GSP 301-304).	
Principaux critères d'inclusion	<p>Principaux critères d'inclusion généraux évalués lors de la visite de sélection (visite 1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Hommes et femmes âgés de ≥ 12 ans ; – Antécédent clinique documenté de RAS avec exacerbations aux allergènes printaniers (pollens d'arbres et/ou de graminées) pour l'étude GSP 301-301 ou automnaux (pollens d'ambroisie ou de cèdre de montagne) pour l'étude GSP 301-304, depuis au moins 2 ans ET test cutané positif aux allergènes (diamètre de la papule cutanée ≥ 5 mm à celui de la papule obtenue avec le contrôle négatif). La documentation d'un résultat positif dans les 12 mois précédant la visite de sélection (visite 1) était considérée comme acceptable ; – Score rTNSS¹² moyen (matin et soir) ≥ 8 points sur 12 et un score de congestion nasale (matin) ≥ 2 points à la visite de sélection (visite 1). <p>Principaux critères d'inclusion évalués lors de la visite de randomisation (visite 2) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Score rTNSS moyen ≥ 8 points sur 12 au cours des 4 derniers jours de la phase d'initiation (moyenne des 8 derniers scores mesurés le matin et le soir, y compris celui du matin de la randomisation [de J-3 à J1]) ; – Score de congestion nasal moyen ≥ 2 points au cours des 4 derniers jours de la phase d'instauration (moyenne des 8 derniers scores mesurés le matin et le soir, y compris celui du matin de la randomisation [de J-3 à J1]) ; le score est coté sur une échelle à 4 points de 0 (absence de symptômes) à 3 (symptômes gênants interférant avec les activités/le sommeil). – Score rTOSS¹³ ≥ 4 points sur 9 au cours des 4 derniers jours de la phase d'initiation (moyenne des 8 derniers scores mesurés le matin et le soir, y compris celui du matin de la randomisation [de J-3 à J1]) ; – Score iTNSS ≥ 8 points sur 12 et un score de congestion instantané ≥ 2 points mesurés le matin de la visite de randomisation (visite 2). 	
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Antécédent de dermatite atopique ou de rhinite médicamenteuse significative dans les 60 jours précédant la visite de sélection (visite 1) ; – Signes de sinusite aiguë ou chronique importante ou d'écoulement post-nasal purulent chronique ; 	

¹⁰ Hampel FC, Pedinoff AJ, Jacobs RL, et al. Olopatadine-mometasone combination nasal spray: Evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2019 Jul 3;40(4):261-272.

¹¹ Gross GN, Berman G, Amar NJ, et al. Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019 Jun;122(6):630-638.e3.

¹² Total Nasal Symptom Score (TNSS), reflective TNSS (rTNSS) et instantaneous TNSS (iTNSS) : somme des scores de 4 principaux symptômes nasaux : congestion nasale, prurit nasal, éternuement et rhinorrhée. Tous les symptômes sont évalués par les patients et répertoriés 2 fois par jour dans des cahiers et chaque symptôme est coté sur une échelle à 4 points de 0 (absence de symptômes) à 3 (symptômes gênants interférant avec les activités/le sommeil).

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 12, c'est-à-dire 4 (symptômes) x 3 (score maximum).

iTNSS : Les patients évaluent leurs symptômes nasaux après la 1^{ère} dose du traitement pendant 4 heures.

¹³ Reflective Total Ocular Symptom Score (rTOSS) : les patients évaluent leurs symptômes nasaux ou oculaires au cours des 12 dernières heures après l'administration du traitement. Ce score varie de 0 à 9, il correspond à la somme de 3 scores de symptômes individuels évalués par les participants (démangeaisons/brûlures, larmoiements/ larmoiements et rougeurs), chacun étant évalué sur une échelle de 0=Aucune, 1=Doux, 2=Modéré ou 3=Sévère.

	<ul style="list-style-type: none"> – Trouble ou infection pulmonaire active ou infection des voies respiratoires supérieures ou des sinus au cours des 14 jours précédant la visite initiale ou apparition d'infections respiratoires au cours de la phase d'initiation. L'asthme léger n'était pas un critère de non-inclusion à condition que le traitement se limite à l'inhalation de bêta-agonistes à courte durée d'action (jusqu'à 8 bouffées par jour) ; – Injections d'immunothérapies ou utilisation d'immunosuppresseurs/modulateurs au cours des 60 jours précédant la visite de sélection (période de sevrage de 180 jours nécessaire pour les immunothérapies sublinguales) ; – Utilisation de corticostéroïdes topiques aux concentrations $\geq 1\%$ d'hydrocortisone au cours des 30 jours précédant la visite de sélection ; utilisation d'hydrocortisone topique ou équivalente, aux concentrations quelconques et couvrant plus de 20% de la surface corporelle ; présence d'une condition sous-jacente pouvant nécessiter un traitement avec de telles préparations au cours de l'étude clinique ;
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Les études étaient divisées en deux périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Période d'instauration en simple aveugle (7 à 10 jours avant la randomisation) – Après la visite initiale de sélection (visite 1), les patients qui répondaient aux critères d'inclusion pré-spécifiés étaient inclus dans une période d'instauration (« run-in ») en simple aveugle et traités par un placebo en spray nasal pendant 7 à 10 jours. – Période de traitement en double aveugle (14 jours) – Suite à la période d'instauration, les patients répondant aux critères d'inclusion lors de la visite de randomisation (visite 2) étaient recrutés puis randomisés entre les 4 groupes de traitements. Pendant cette période de traitement en double aveugle d'une durée de 14 jours l'efficacité et la tolérance des médicaments à l'étude ont été évaluées. – 4 visites prévues au protocole : <ul style="list-style-type: none"> • Visite 1 : entre 7 à 10 jours avant la visite de randomisation • Visite 2: randomisation à J1 • Visite 3: J8 \pm 2j • Visite 4: J15 + 2j. <p>Figure 1 : Schéma des études GSP 301-301 et GSP 301-304</p> <p>Figure 1 : Schéma des études GSP 301-301 et GSP 301-304</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ayant terminé la période d'instauration et répondant aux critères d'inclusion pré-spécifiés ont été randomisés selon un ratio d'allocation 1:1:1:1 pour recevoir pendant 14 jours en spray nasal :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Groupe RYALTRIS : association fixe de chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone, 665 μg/25 μg, spray nasal, 2 pulvérisations par narine, 2 fois par jour matin et soir – Groupe chlorhydrate d'olopatadine : chlorhydrate d'olopatadine 665 μg, 2 pulvérisations par narine, 2 fois par jour matin et soir – Groupe furoate de mométasone : furoate de mométasone 25 μg, 2 pulvérisations par narine, 2 fois par jour matin et soir <p>Groupe placebo : placebo, 2 pulvérisations par narine, 2 fois par jour matin et soir</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Variation de la sévérité des symptômes nasaux évaluée au cours des 12 dernières heures par le score rTNSS moyen (matin et soir) entre l'inclusion et le 14^{ème} jour de traitement dans les populations FAS.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Variation du score iTNSS moyen (matin et soir) entre la randomisation et le 14^e jour de traitement ; – Variation du score rTOSS moyen (matin et soir) entre la randomisation et le 14^e jour de traitement ; – Délai d'action de chaque traitement actif* ;

	<ul style="list-style-type: none"> - Variation du score Rhinoconjonctivitis Quality of life Questionnaire (RQLQ(S)) à J15 par rapport aux valeurs à la randomisation (J1).
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Un échantillon de 279 patients par groupe de traitement garantissait :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une puissance de 94% pour détecter une variation absolue du score rTNSS moyen (matin et soir) de 0,9 points (ET = 3,0) entre les groupes RYALTRIS et placebo à J14 par rapport aux valeurs mesurées à la randomisation (avec un risque α bilatéral de 5%) ; - une puissance de 94% pour détecter une variation absolue du score rTNSS moyen (matin et soir) de 0,6 points (ET = 2,0) entre les groupes RYALTRIS et chaque monothérapie (chlorhydrate d'olopatadine et furoate de mométasone) à J14 par rapport aux valeurs mesurées à la randomisation; - une puissance de 90% pour détecter une variation absolue du score rTNSS moyen (matin et soir) $\geq 0,55$ points (ET = 2,0) entre les groupes placebo et chaque monothérapie (chlorhydrate d'olopatadine et furoate de mométasone) à J14 par rapport aux valeurs mesurées à la randomisation. <p>Compte tenu du ratio d'allocation 1:1:1:1, 1 116 patients étaient nécessaires pour l'analyse du critère de jugement principal. En supposant un taux d'abandon de 5%, la taille de l'échantillon a été estimée à 1 176 patients soit 294 patients par groupe de traitement.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>La population FAS (Full Analysis Set) définie comme l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude et pour lesquels au moins une évaluation de l'efficacité est disponible.</p> <p>L'évaluation principale de l'efficacité a été réalisée dans cette population. Dans l'étude GSP 301-304, les patients n'ayant pas eu au moins une évaluation de l'efficacité après la phase initiale n'ont pas été exclus afin d'éviter l'exclusion de patients pouvant avoir une réponse aux critères secondaires.</p> <p>Méthode d'analyse de l'efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Critère de jugement principal <p>L'analyse du critère de jugement principal a été effectuée à l'aide d'un modèle mixte à mesures répétées (Mixed model repeated measures, MMRM) incluant comme covariables d'ajustement le traitement, le site d'étude, le score rTNSS à la randomisation et le jour de traitement comme effet intra-patient.</p> <p>L'inflation du risque α due à la multiplicité des tests pour le critère de jugement principal a été gérée par une procédure d'analyse hiérarchisée (« gatekeeping strategy ») des hypothèses selon la séquence suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> - RYALTRIS <i>versus</i> placebo - RYALTRIS <i>versus</i> chlorhydrate d'olopatadine - RYALTRIS <i>versus</i> furoate de mométasone - Chlorhydrate d'olopatadine <i>versus</i> placebo - Furoate de mométasone <i>versus</i> placebo - Critères de jugements secondaires <p>Comme pour l'analyse du critère de jugement principal, les critères secondaires iTNSS et rTOSS ont été évalués à l'aide d'un modèle MMRM incluant comme covariables d'ajustement le traitement, le site, la valeur à la randomisation et le jour de traitement comme effet intra-sujet. Une procédure de tests hiérarchisés, comme pour le critère principal a également été utilisée pour l'évaluation des critères secondaires iTNSS et rTOSS.</p>

* Le délai d'action de chaque traitement actif a été évalué et basé sur le score iTNSS récolté à la clinique après l'administration de la 1^{ère} dose du médicament à l'étude lors de la visite de randomisation (visite 2) pendant 4 heures. L'iTNSS a été mesuré aux moments suivants : avant l'administration de la dose, 15 \pm 3 minutes, 30 \pm 3 minutes, 45 \pm 3 minutes, 60 \pm 5 minutes, 90 \pm 5 minutes, 120 \pm 10 minutes, 150 \pm 10 minutes, 180 \pm 10 minutes, 210 \pm 10 minutes, et 240 \pm 10 minutes) après le premier traitement de l'étude.

7.1.2 Résultats de l'étude GSP 301-301

➔ Effectifs

Au total, 1 180 patients ont été randomisés pour recevoir le traitement : 302 patients dans le groupe RYALTRIS, 297 patients dans le groupe chlorhydrate d'olopatadine, 294 patients dans le groupe furoate de mométasone et 287 patients dans le groupe placebo. Parmi ces patients, 1 170 ont été inclus dans la population d'efficacité (FAS).

Un total de 54 (4,6%) patients ont prématurément arrêté l'étude. Les principales causes d'arrêt prématuré n'ont pas été précisées pour 16 patients (1,4%) et pour déviations au protocole chez 12 patients (1,0%).

➔ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude GSP 301-301

	RYALTRIS	Chlorhydrate d'olopatadine	Furoate de mométasone	Placebo	Total
Population randomisée	302	297	294	287	1 180
Age, années					
Médiane (min-max)	39,5 (12 ; 81)	40,0 (12 ; 87)	38,0 (12 ; 84)	41,0 (12 ; 83)	40,0 (12 ; 87)
Sexe, n (%)					
Homme	101 (33,4)	116 (39,1)	96 (32,7)	105 (36,6)	418 (35,4)
Population FAS	299	294	294	283	-
Scores évalués à la randomisation					
rTNSS (matin et soir), moyenne (ET)	10,1 (1,2)	10,3 (1,3)	10,2 (1,2)	10,2 (1,2)	-

➔ Critères de jugement principal : variation du score rTNSS¹⁴ moyen (matin et soir) après 14 jours de traitement par rapport à la randomisation – population FAS

Selon la procédure de tests hiérarchisés, seules les comparaisons des variations du score rTNSS moyen entre le groupe RYALTRIS *versus* le groupe placebo et le groupe RYALTRIS *versus* le groupe chlorhydrate d'olopatadine ont démontré une amélioration statistiquement significative.

En effet, aucune différence statistiquement significative entre les groupes RYALTRIS (-3,48 points) et furoate de mométasone (-3,09 points) sur la variation du score rTNSS soit une différence intergroupe de -0,39 points (IC95% [-0,79 ; 0,01] NS) n'a été observée (Tableau 3). En l'absence de significativité sur ce critère, la séquence hiérarchique s'est donc interrompue, ne permettant pas de retenir de conclusions robustes sur les autres critères de jugement principaux.

Tableau 3 : Variation du score rTNSS moyen (matin et soir) après 14 jours de traitement par rapport à la randomisation dans l'étude GSP 301-301 (population FAS)

Groupes de traitement (Traitement 1 versus traitement 2)	Nombre de patients (traitement 1 ; traitement 2)	MDMC	Comparaison traitement 1 versus traitement 2		
			Différence de la MDMC (ES)	IC95%	p
RYALTRIS versus placebo	299 ; 283	-3,48 ; -2,50	-0,98 (0,21)	[-1,38 ; -0,57]	< 0,0001*
RYALTRIS versus chlorhydrate d'olopatadine	299 ; 294	-3,48 ; -2,87	-0,61 (0,20)	[-1,01 ; -0,21]	0,0029*
RYALTRIS versus furoate de mométasone	299 ; 294	-3,48 ; -3,09	-0,39 (0,20)	[-0,79 ; 0,01]	NS
Chlorhydrate d'olopatadine versus placebo	294 ; 283	-2,87 ; -2,50	-0,37 (0,21)	[-0,78 ; 0,04]	NS

¹⁴ Reflective Total Nasal Symptom Score (rTNSS) : somme des scores de 4 principaux symptômes nasaux : congestion nasale, démangeaison nasale, éternuement et rhinorrhée. Tous les symptômes sont évalués par les patients et répertoriés 2 fois par jour dans des cahiers et chaque symptôme est coté sur une échelle à 4 points de 0 (absence de symptômes) à 3 (symptômes gênants interférant avec les activités/le sommeil). Les patients évaluent leurs symptômes nasaux sur les 12 dernières heures, le matin et le soir. Par conséquent, le score maximal pour le rTNSS est de 24, c'est-à-dire 4 (symptômes) x 3 (score maximum) x 2 (matin+soir).

Furoate de mométasone versus placebo	294 ; 283	-3,09 ; -2,50	-0,59 (0,21)	[-1,00 ; -0,19]	0,0043**
---	-----------	---------------	--------------	-----------------	----------

ES : erreur standard ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; MDMC : moyenne des moindres carrés ; NS : non significatif

* Différence statistiquement significative ($p < 0,05$) en utilisant la procédure de tests hiérarchisés.

** Résultat non interprétable faisant suite à une rupture de la séquence hiérarchique précédente.

→ Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses

L'ensemble des critères de jugement principaux n'ayant pas atteint la significativité statistique, l'analyse hiérarchique a été interrompue et les résultats de critères de jugement secondaires ne seront pas présentés car considérés comme étant exploratoires.

7.1.3 Résultats de l'étude GSP 301-304

→ Effectifs

Au total, 1 176 patients ont été randomisés pour recevoir le traitement : 294 patients par groupe de traitement (groupe RYALTRIS, groupe chlorhydrate d'olopatadine, groupe furoate de mométasone et groupe placebo). Parmi ces patients, 1 175 ont été inclus dans la population de tolérance et 1 172 patients ont été inclus dans la population d'efficacité (aucune évaluation de l'efficacité n'a été réalisée chez 3 patients).

La majorité des patients (97,5%) ont terminé l'étude mais 29 (2,5%) patients l'ont prématurément quitté. Les principales causes d'arrêt prématuré ont été « décision du médecin » pour 6 patients (0,5%) et « abandon du patient » chez 6 patients (0,5%).

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Tableau 4 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude GSP 301-304

	RYALTRIS	Chlorhydrate d'olopatadine	Furoate de mométasone	Placebo	Total
Population de tolérance*	293	293	293	293	1 172
Age, années					
Médiane (Min – Max)	40,0 (12 ; 76)	40,0 (12 ; 80)	38,0 (12 ; 77)	40,0 (12 ; 82)	39,0 (12 ; 82)
Sexe, n (%)					
Homme	91 (31,1)	104 (35,5)	123 (42,0)	117 (39,9)	435 (37,1)
Population FAS	292	293	294	293	-
Scores évalués à la randomisation					
rTNSS (matin et soir), moyenne (ET)	10,1 (1,2)	10,2 (1,3)	10,2 (1,3)	10,3 (1,2)	-

ET : écart-type

* Dans le groupe placebo, un patient a participé à l'étude durant la période d'automne mais aussi à celle durant la période d'allergie au cèdre de montagne. Seule la participation la plus ancienne est incluse et comptée dans l'effectif.

Dans le groupe RYALTRIS, les numéros de patient 437-011 et 413-006 font référence à la même personne. Les deux participations sont exclues et ne sont pas comptées dans l'effectif en raison d'une possible sur-exposition au traitement. L'effectif total est donc de 1172 au lieu de 1175.

→ Critères de jugement principal : Variation du score rTNSS moyen (matin et soir) après 14 jours de traitement par rapport à la randomisation – population FAS

Dans la population FAS, les comparaisons intergroupes de la variation du score rTNSS moyen entre l'inclusion et le 14^e jour de traitement ont été effectuées selon une procédure de tests hiérarchisés qui a démontré une amélioration statistiquement significative pour chaque comparaison (Tableau 5).

Tableau 5 : Variation du score rTNSS moyen (matin et soir) après 14 jours de traitement par rapport à la randomisation dans l'étude GSP 301-304 (population FAS)

Groupes de traitement (Traitement 1 versus traitement 2)	Nombre de patients ^a (traitement 1 ; traitement 2)	MDMC	Comparaison traitement 1 versus traitement 2		
			Différence de la MDMC (ES)	IC95%	p-value
RYALTRIS versus placebo	291 ; 290	-3,52 ; -2,44	-1,09 (0,20)	[-1,49 ; -0,69]	< 0,001 ^b
RYALTRIS versus chlorhydrate d'olopatadine	291 ; 290	-3,52 ; -3,08	-0,44 (0,20)	[-0,84 ; -0,05]	0,028 ^b
RYALTRIS versus furoate de mométasone	291 ; 293	-3,52 ; -3,05	-0,47 (0,20)	[-0,86 ; -0,08]	0,019 ^b
Chlorhydrate d'olopatadine versus placebo	290 ; 290	-3,08 ; -2,44	-0,64 (0,20)	[-1,04 ; -0,25]	0,001 ^b
Furoate de mométasone versus placebo	293 ; 290	-3,05 ; -2,44	-0,62 (0,20)	[-1,01 ; -0,22]	0,002 ^b

ES : erreur standard ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; MDMC : moyenne des moindres carrés

^a 8 patients n'ont pas été inclus dans l'analyse par manque de données

^b Différence statistiquement significative (p<0,05) en utilisant la procédure de tests hiérarchisés.

Le score à l'inclusion a été défini comme la moyenne des 8 derniers scores, y compris celui du matin de la randomisation.

Les moyennes des moindres carrés, les IC95%, et les valeurs de p étaient calculées sur le modèle MMRM avec une variation par rapport à l'inclusion en tant que variable dépendante, le groupe de traitement et le site en tant qu'effet fixe, l'inclusion en tant que covariable et le jour de l'étude en tant qu'effet intra-sujet

→ Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses

Selon la procédure hiérarchisée, seule la comparaison des variations du score rTOSS moyen entre le groupe RYALTRIS *versus* le groupe placebo a démontré une amélioration statistiquement significative.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les groupes RYALTRIS (-2,36 points) et chlorhydrate d'olopatadine (-2,19 points) sur la variation du score rTOSS (différence de la moyenne des moindres carrés de -0,17 points ; IC95% [-0,48 ; 0,15]; NS) selon la méthode des moindres carrés (Tableau 6). En l'absence de significativité sur ce critère, la séquence hiérarchique s'est interrompue, ne permettant pas de retenir de conclusions robustes sur les résultats des autres critères de jugement secondaires qui ne sont pas présentés.

Tableau 6 : Variation des scores iTNSS et rTOSS moyen (matin et soir) après 14 jours de traitement par rapport à la randomisation dans l'étude GSP 301-304 (population FAS)

Groupes de traitement (Traitement 1 versus traitement 2)	Nombre de patients	MDMC	Comparaison traitement 1 versus traitement 2		
			Différence de la MDMC (ES)	IC95%	p-value
Score iTNSS					
RYALTRIS versus placebo	291 ; 290	-3,11 ; -2,16	-0,94 (0,19)	[-1,32 ; -0,56]	< 0,001 ^b
RYALTRIS versus chlorhydrate d'olopatadine	291 ; 290	-3,11 ; -2,70	-0,41 (0,19)	[-0,78 ; -0,03]	0,035 ^b
RYALTRIS versus furoate de mométasone	291 ; 293	-3,11 ; -2,60	-0,51 (0,19)	[-0,88 ; -0,13]	0,008 ^b
Chlorhydrate d'olopatadine versus placebo	290 ; 290	-2,70 ; -2,16	-0,54 (0,19)	[-0,92 ; -0,16]	0,005 ^b
Furoate de mométasone versus placebo	293 ; 290	-2,60 ; -2,16	-0,44 (0,19)	[-0,81 ; -0,06]	0,023 ^b
Score rTOSS					
RYALTRIS versus placebo	291 ; 290	-2,36 ; -1,84	-0,52 (0,16)	[-0,84 ; -0,20]	0,001 ^b

RYALTRIS versus chlorhydrate d'olopatadine	291 ; 290	-2,36 ; -2,19	-0,17 (0,16)	[-0,48 ; 0,15]	NS
---	-----------	---------------	--------------	----------------	----

ES : erreur standard ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; MDMC : moyenne des moindres carrés ;

a 8 patients n'ont pas été inclus dans l'analyse par manque de données

b Différence statistiquement significative ($p < 0,05$) en utilisant une procédure de tests hiérarchisés

7.1.4 Résultats de l'étude 301-303 (à 52 semaines)

L'objectif principal de l'étude 301-303 était d'évaluer la tolérance à long terme de l'association fixe furoate de mométasone/chlorhydrate d'olopatadine en spray nasal (RYALTRIS) *versus* un placebo à pH faible (pH 3,7) et un placebo à pH neutre (pH 7,0) administrés pendant 52 semaines chez des patients âgés ≥ 12 ans présentant une rhinite allergique perannuelle (RAP).

Les critères de jugement secondaires de l'étude GSP 301-303 étaient la variation de la sévérité des symptômes nasaux évaluée au cours des 12 dernières heures par le score rTNSS (matin) et la variation de la sévérité des symptômes nasaux évaluée 10 min avant l'administration du traitement par le score iTNSS (matin) après 6, 30 et 52 semaines de traitement par rapport aux valeurs à la randomisation dans les populations FAS et PP.

En l'absence de contrôle du risque alpha pour l'analyse de l'efficacité, aucune conclusion ne peut être tirée de cette analyse. En conséquence, les résultats concernant l'efficacité ne sont pas présentés. Les données de tolérance figurent ci-dessous (cf. 7.3.1.2)

7.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études GSP 301-301, GSP 301-304 et GSP 301-303 dans des analyses des critères de jugement secondaires à l'aide du score RQLQ(S) (Rhino-conjonctivitis Quality of life Questionnaire) calculé à partir d'un questionnaire de 28 items évaluant la qualité de vie chez les patients atteints de rhinite allergique.

En raison des limites méthodologiques identifiées (rupture de la séquence hiérarchique avant évaluation des critères évaluant la qualité de vie), aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur le score RQLQ(S).

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Étude GSP 301-301 et étude GSP 301-304

La tolérance à court terme de RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) a été évaluée *versus* chlorhydrate d'olopatadine et furoate de mométasone dans les deux études principales après 14 jours de traitement chez des patients ayant une rhinite allergique saisonnière (RAS) (Tableau 7).

Tableau 7 : Principaux EI (événements indésirables) survenus chez $\geq 1\%$ des patients au cours des études GSP 301-301 et GSP 301-304

Etude GSP 301-301	Nombre de patients ; N (%)			
	RYALTRIS (N = 302)	Placebo (N = 287)	Chlorhydrate d'olopatadine (N = 297)	Furoate de mo- métasone (N = 294)
Patient avec ≥ 1 EI	39 (12,9)	27 (9,4)	37 (12,5)	21 (7,1)
Dysgueusie	10 (3,3)	2 (0,7)	9 (3,0)	0
Céphalées	2 (0,7)	8 (2,8)	6 (2,0)	2 (0,7)

Épistaxis	4 (1,3)	1 (0,3)	5 (1,7)	2 (0,7)
Toux	3 (1,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Douleurs oropharyngées	0	3 (1,0)	1 (0,3)	0
Etude GSP 301-304				
	RYALTRIS (N = 294)	Placebo (N = 294)	Chlorhydrate d'olopatadine (N = 294)	Furoate de mo- métasone (N = 293)
Patient avec ≥ 1 EI	46 (15,6)	28 (9,5)	37 (12,6)	28 (9,6)
Dysgueusie	11 (3,7)	0	2 (0,7)	0
Gêne nasale	3 (1,0)	5 (1,7)	3 (1,0)	4 (1,4)
Épistaxis	2 (0,7)	3 (1,0)	3 (1,0)	3 (1,0)
Céphalée	0	2 (0,7)	1 (0,3)	4 (1,4)
Infection des voies respiratoires supérieures	1 (0,3)	1 (0,3)	3 (1,0)	1 (0,3)
Sécheresse nasale	0	0	3 (1,0)	0
Infection des voies urinaires	3 (1,0)	0	0	0

7.3.1.2 Étude GSP 301-303

L'étude GSP 301-303 avait pour objectif principal l'évaluation de la tolérance à 52 semaines de RYALTRIS (chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) *versus* placebo à pH faible (pH 3,7) et neutre (pH 7,0) chez des patients présentant une rhinite allergique perannuelle (RAP).

Un total de 601 patients a été randomisé suivant un ratio d'allocation 4:1:1 dont 400 patients dans le groupe RYALTRIS, 100 patients dans le groupe placebo pH 3,7 et 101 patients dans le groupe placebo pH 7,0. Huit patients n'ont pas reçu de traitement et ont été exclus de la population de tolérance qui comprenait 593 patients.

La médiane (min-max) d'exposition a été de 366,0 jours (1,0 – 392,0 jours) dans le groupe RYALTRIS, 366,0 jours (11,0 - 379,0 jours) dans le groupe placebo pH 3,7 et 365,0 jours (42,2 – 393,0 jours) dans le groupe placebo pH 7,0.

La majorité des patients (73,2%) ont terminé l'étude mais 161 (26,8%) patients l'ont prématurément interrompue. Les principaux motifs d'arrêt prématuré ont été « abandon du patient » pour 51 patients (8,5%) et « perte de suivi » chez 36 patients (6,0%).

Tableau 8 : Résumé des événements indésirables survenus au cours des 52 semaines de traitement dans l'étude GSP 301-303 (population de tolérance)

	RYALTRIS (n=393)	Placebo pH 3,7 (n=99)	Placebo pH 7,0 (n=101)
Nombre de patients (population de tolérance) avec ≥ 1 EI	203 (51,7)	41 (41,4)	54 (53,5)
Interruption de traitement à cause d'un EI	15 (3,8)	2 (2,0)	3 (3,0)
≥ 1 EI d'intensité faible	119 (30,3)	24 (24,2)	29 (28,7)
≥ 1 EI d'intensité modérée	128 (32,6)	28 (28,3)	36 (35,6)
≥ 1 EI d'intensité sévère	20 (5,1)	6 (6,1)	3 (3,0)
≥ 1 EI non lié au traitement	181 (46,1)	39 (39,4)	49 (48,5)
≥ 1 EI lié au traitement	44 (11,2)	7 (7,1)	10 (9,9)
≥ 1 EI grave*	7 (1,8)	2 (2,0)	2 (2,0)

El ayant entraîné le décès

0

0

0

* tous les EIG ont été considérés comme non liés au traitement de l'étude par l'investigateur

Les EI les plus fréquemment rapportés au cours de la période de traitement de 52 semaines ont été les suivants : infection des voies respiratoires supérieures (chez 6,4% des patients traités par RYALTRIS, 6,1% par placebo pH 3,7 et 8,9% par placebo pH 7,0), céphalées (4,1% *versus* 3,0 *versus* 5,0), rhinopharyngite (3,1% *versus* 5,1% *versus* 5,9%), gêne nasale (2,8% *versus* 2,0% *versus* 5,0%) et épistaxie (4,6% *versus* 2,0% *versus* 2,0%).

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

Le résumé des risques du PGR de RYALTRIS (version 2.0 du 25 août 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Aucun
Risques importants potentiels	– Aucun
Informations manquantes	– Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

7.3.3 Données issues des PSUR

Sans objet.

7.3.4 Données issues du RCP

Le profil de tolérance de RYALTRIS synthétisé dans le RCP est le suivant :

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement avec RYALTRIS étaient la dysgueusie (un goût désagréable spécifique à la substance), l'épistaxis et une gêne nasale.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des études cliniques et du suivi post-commercialisation et sont classifiés conformément à la convention ci-après : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rares ($< 1/10\ 000$) ou fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Fréquence	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Fréquence indéterminée
Classe de système d'organes				
Infections et infestations			Vaginose bactérienne	Pharyngite* Infection des voies respiratoires hautes*
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité, notamment réactions anaphylactiques, angioedème, bronchospasme et dyspnée*
Affections psychiatriques			Anxiété Dépression Insomnie	

Affections du système nerveux	Dysgueusie (goût désagréable)	Étourdissements Céphalées Somnolence	Léthargie Migraine	
Affections oculaires			Vision floue Sécheresse oculaire Gêne oculaire	Cataracte* Glaucome* Hypertension intraoculaire*
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Otalgie	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Épistaxis Gêne nasale	Sécheresse nasale	Inflammation nasale Trouble de la muqueuse nasale Douleur oropharyngée Éternuements Irritation de la gorge	Perforation de la cloison nasale*
Affections gastrointestinales		Sécheresse buccale Douleurs abdominales Nausées	Constipation Glossalgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Lacération	

*signalé avec l'utilisation des corticoïdes.

Des effets systémiques de certains corticoïdes à administration nasale peuvent se produire, en particulier lorsqu'ils sont administrés à doses élevées pendant des périodes prolongées (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Un retard de croissance a été rapporté chez des enfants qui recevaient des corticoïdes par voie nasale. Un retard de croissance peut être également possible chez les adolescents (voir rubrique 4.4). »

7.4 Résumé & discussion

Il s'agit d'une demande d'inscription de RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans un périmètre plus restreint que celui de l'AMM, à savoir : «chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, pour le traitement des symptômes nasaux modérés à sévères de la rhinite allergique, en deuxième intention, lorsqu'une monothérapie par antihistaminique ou par corticoïde intranasal n'est pas considérée comme suffisante ». Cette demande repose principalement sur trois études cliniques de phase III : deux études cliniques d'une durée de 14 jours incluant des patients présentant une rhinite allergique saisonnière (études GSP 301-301 et GSP 301-304) et une étude de tolérance d'une durée de 52 semaines incluant des patients ayant une rhinite allergique perannuelle (étude GSP 301-303).

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Les études de phase III GSP 301-301 et GSP 301-304 de supériorité, multicentriques, contrôlées, randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles, ont évalué l'efficacité et la tolérance de

RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) comparativement à chacun des constituants, chlorhydrate d'olopatadine, furoate de mométasone, et à un placebo. Au total, 1 180 patients ayant une RAS modérée à sévère aux allergènes printaniers (pollens d'arbres et/ou de graminées) ont été randomisés dans l'étude GSP 301-301 et 1 176 patients ayant une RAS modérée à sévère aux allergènes automnaux (pollens d'ambrosie ou de cèdre de montagne) dans l'étude GSP 301-304. Le critère de jugement principal de ces études était la variation du score rTNSS moyen (score évaluant, sur les 12 dernières heures, les 4 principaux symptômes nasaux, variant de 0 à 12) entre la randomisation et le 14^e jour de traitement.

Etude GSP 301-301

Dans l'étude GSP 301-301, l'analyse hiérarchisée du critère de jugement principal a mis en évidence une amélioration statistiquement significative du score rTNSS en faveur de RYALTRIS (association de chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) comparativement au placebo (différence de -0,98 points ; IC95% [-1,38 ; -0,57] ; $p < 0,0001$) et au chlorhydrate d'olopatadine (différence de -0,61 points ; IC95% [-1,01 ; -0,21] ; $p = 0,0029$). Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les groupes RYALTRIS et furoate de mométasone (différence de -0,39 points ; IC95% [-0,79 ; 0,01] ; NS).

Etude GSP 301-304

Dans l'étude GSP 301-304, l'analyse hiérarchisée du critère de jugement principal a mis en évidence une amélioration statistiquement significative du score rTNSS en faveur de RYALTRIS (association de chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) comparativement au placebo (différence inter-groupe de -1,09 points ; IC95% [-1,49 ; -0,69] ; $p < 0,001$), au chlorhydrate d'olopatadine (différence de -0,44 points ; IC95% [-0,84 ; -0,05] ; $p = 0,028$) et au furoate de mométasone (différence de -0,47 points ; IC95% [-0,86 ; -0,08] ; $p = 0,019$).

Les résultats dans les groupes traités par monothérapies de chlorhydrate d'olopatadine ou de furoate de mométasone ont également été supérieurs aux résultats du groupe placebo (différences de -0,64 points ; IC95% [-1,04 ; -0,25] ; $p = 0,001$ et de -0,62 points ; IC95 [-1,01 ; -0,22] ; $p = 0,002$ respectivement).

Qualité de vie

En raison des limites méthodologiques identifiées (rupture de la séquence hiérarchique avant évaluation du critère évaluant la qualité de vie), aucune conclusion ne peut être retenue sur le score RQLQ(S).

→ Tolérance

Étude 301-301 et 301-304

Dans l'étude GSP 301-301, dans le groupe RYALTRIS (association de chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone), les EI les plus fréquemment rapportés (incidence $\geq 1\%$) au cours de la période de traitement ont été la dysgueusie (3,3%), l'épistaxis (1,3%) et la toux (1,0%).

Dans l'étude GSP 301-304, dans le groupe RYALTRIS (association de chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone), les EI les plus fréquemment rapportés (incidence $\geq 1\%$) au cours de la période de traitement ont été la dysgueusie (3,7%), la gêne nasale (1,0%) et l'infection des voies urinaires (1,0%).

Étude 301-303 (étude de tolérance)

Parmi les 601 patients randomisés, 298 (49,6%) ont rapporté au moins un EI au cours des 52 semaines de traitement. La proportion de patients ayant rapporté au moins un EI a été de 51,7 % dans le groupe

RYALTRIS (association de chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone), 53,5% dans le groupe placebo pH 7,0 et 41,4% dans le groupe placebo pH 3,7.

Les EI les plus fréquemment rapportés au cours de la période de traitement de 52 semaines ont été les suivants : infection des voies respiratoires supérieures (chez 6,4% des patients traités par RYALTRIS (association de chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone), 6,1% par placebo pH 3,7 et 8,9% par placebo pH 7,0), céphalées (respectivement 4,1% *versus* 3,0% *versus* 5,0%), rhinopharyngite (respectivement 3,1% *versus* 5,1% *versus* 5,9%), gêne nasale (respectivement 2,8% *versus* 2,0% *versus* 5,0%) et épitaxie (respectivement 4,6% *versus* 2,0% *versus* 2,0%).

La proportion de patients ayant eu un EI grave entre le groupe RYALTRIS, placebo pH 3,7 et placebo pH 7,0 a été de 1,8% *versus* 2,0% *versus* 2,0% respectivement. Aucun décès n'est survenu au cours de l'étude.

→ Discussion

Les données issues des études cliniques de phase III réalisées chez des patients âgés de 12 ans et plus ayant une rhinite saisonnière ont démontré des symptômes (rTNSS) obtenue sur 12 heures après 14 jours de traitement avec une quantité d'effet modeste par rapport au placebo et au chlorhydrate d'olopatadine. La supériorité de RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) sur le score rTNSS a également été démontrée comparativement au furoate de mométasone dans l'étude GSP 301-304 (allergènes automnaux) alors qu'aucune différence significative n'a été observée entre ces groupes de traitement dans l'étude GSP 301-301 (allergènes printaniers).

L'évaluation de l'efficacité est réalisée après seulement deux semaines de traitement alors que les patients sont susceptibles de recevoir ce traitement pendant une plus longue période.

Il convient de préciser que la population d'analyse ne représente qu'une fraction de celle de l'indication de demande de remboursement. En effet, les études évaluant l'efficacité de RYALTRIS (association de chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) (GSP 301-301 et GSP 301-304) ont inclus des patients présentant une rhinite allergique saisonnière sans aucune restriction particulière sur la ligne de traitement de la rhinite allergique. De plus, aucune donnée robuste d'efficacité de RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) dans le traitement de la rhinite allergique perannuelle n'est disponible.

Les différences de score observées dans ces études, statistiquement significative, sont légèrement au-dessus du seuil minimal de perception clinique MCID (0,56 pour une échelle de 0 à 24¹⁵, soit aux alentours de 0,28 pour une échelle de 0 à 12). Bien qu'il y ait eu une comparaison entre l'association et chacun de ses composants (avec des résultats variables selon les 2 études), aucune donnée de comparaison avec, soit un autre antihistaminique local, soit une autre association de traitement intranasal antiH1/corticoïde local, n'est disponible.

Aucune démonstration d'un impact en termes de qualité de vie n'est disponible.

L'évaluation du profil de tolérance de RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone), n'a pas mis en évidence de nouveau risque par rapport aux risques connus pour les autres médicaments de la même classe thérapeutique administrés par voie nasale.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact de RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) sur la morbi-mortalité, l'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. Aucun impact n'est attendu sur la mortalité.

¹⁵ Eli O Meltzer et al. Minimal Clinically Important Difference (MCID) in Allergic Rhinitis: Agency for Healthcare Research and Quality or Anchor-Based Thresholds? J Allergy Clin Immunol Pract 2016 ; 4:682-688

En conséquence, RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié dans la prise en charge de la RA saisonnière et perannuelle d'intensité modérée à sévère.

8. Place dans la stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique dans la rhinite allergique a été précisée :

- par la Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou (SFORL) en 2020¹⁶ ;
- au niveau international, par les recommandations de l'ARIA¹⁷.

Les stratégies de prise en charge par un traitement médicamenteux ou par immunothérapie allergénique sont synthétisées ci-dessous.

Tout d'abord, il est recommandé de mettre en place, chaque fois que cela est possible, une éviction allergénique ciblée pour un patient donné, et particulièrement chez l'enfant.

→ SFORL 2020¹⁶

Il est recommandé d'utiliser en première intention les antihistaminiques oraux dans la rhinite allergique légère à modérée. Les antihistaminiques de deuxième génération ayant un rapport bénéfice-risque plus favorable doivent être privilégiés aux antihistaminiques de première génération (grade A).

En cas de rhinite allergique modérée ou sévère il est recommandé de prescrire en première intention un corticoïde intranasal en monothérapie (grade B).

En cas de symptômes insuffisamment contrôlés par un corticoïde nasal, chez le patient adulte uniquement, il est recommandé de doubler la dose, pour une meilleure efficacité sans modification de la tolérance. (Grade A). En cas de symptômes insuffisamment contrôlés par corticoïde intranasal en monothérapie, il est recommandé de prescrire une association corticoïde intranasal / antiH1 nasal à dose fixe. (Grade A)

Il n'est pas recommandé d'utiliser la corticothérapie orale en première intention dans le traitement de la rhinite allergique. Son utilisation est réservée aux formes sévères en cure courte (grade A).

Il n'est pas recommandé d'utiliser les antileucotriènes en monothérapie et en première intention dans le traitement de la rhinite allergique. Ils peuvent être prescrits en seconde intention (grade A).

Enfin, en cas de rhinite allergique modérée ou sévère, persistante ou intermittente (saisonnière ou perannuelle) insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques et les mesures d'éviction des allergènes, la SFORL recommande de réaliser l'immunothérapie allergénique (accord professionnel).

• ARIA 2020¹⁷

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) :

¹⁶ Société française d'ORL et de chirurgie de la face et du cou. Recommandation pour la pratique clinique. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des rhinites allergiques par l'ORL (hors rhinites professionnelles). Juillet 2020.

¹⁷ Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, et al. 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. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(1):70-80.e3.

- T1 : antihistaminique-H1 non sédatif (oral ou intranasal ou oculaire) ou cromones (intra-nasal ou oculaire),
- T2 : corticoïde intranasal,
- T3 : association d'un corticoïde intranasal à 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 à 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 ; sinon il est interrompu

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

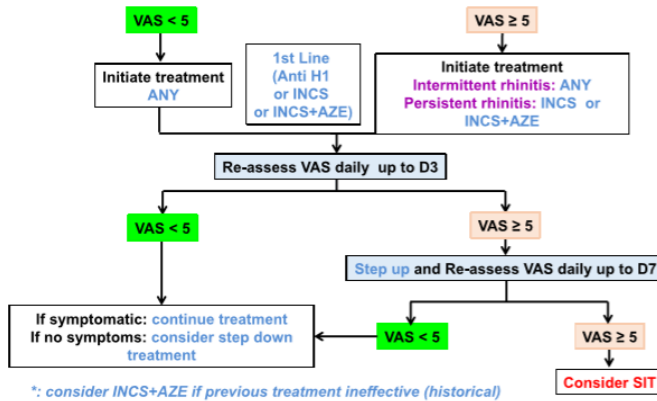
Si les symptômes persistent sept jours après (VAS ≥ 5), une association INCS+AZE peut être associée à une courte cure de corticoïde oral, ou si le premier traitement choisi était le corticoïde intranasal, l'association INCS+AZ est conseillée. Une réévaluation de la sévérité des symptômes doit être effectuée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

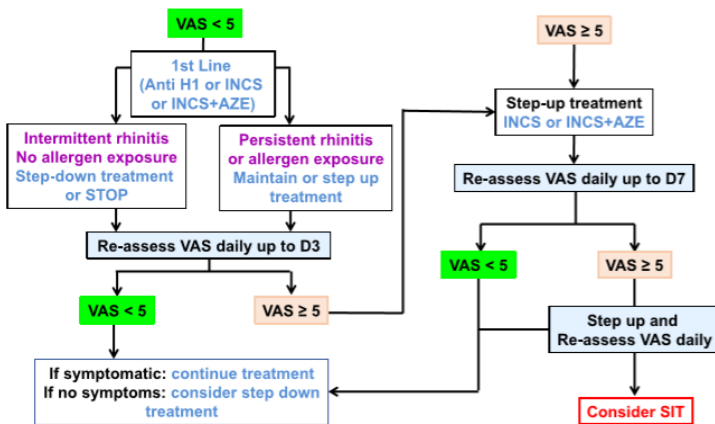


Figure 2 : : Recommandation ARIA 2020 sur la prise en charge de la rhinite allergique (source : Figure 3 des recommandations ARIA 2020)

Place de RYALTRIS dans la stratégie thérapeutique :

RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) est une alternative thérapeutique dans le traitement des rhinites allergiques saisonnières et perannuelles d'intensité modérée à sévère, lorsque l'éviction de l'allergène et une monothérapie par antihistaminique ou par corticoïde intranasal ne sont pas considérés comme suffisante.

RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) n'a pas de place lorsque l'éviction de l'allergène et une monothérapie par antihistaminique ou par corticoïde intranasal sont suffisants pour traiter les rhinites allergiques saisonnières et perannuelles d'intensité modérée à sévère.

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

- ➔ Les rhinites allergiques sont des affections bénignes mais elles peuvent entraîner une dégradation significative de la qualité de vie

- La spécialité RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est modéré.
- Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses (cf. chapitre 5 Comparateurs cliniquement pertinents).
- Cette spécialité est un traitement de seconde intention dans les rhinites allergiques saisonnières et perannuelles modérées à sévères, lorsqu'une monothérapie par antihistaminique (oral ou intranasal) ou corticoïde intranasal n'est pas considérée comme suffisante pour contrôler les symptômes. En 1^{ère} intention, l'utilisation de RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) n'est pas recommandée chez les patients pour lesquels une monothérapie par antihistaminique (oral ou intranasal) ou corticoïde intranasal est considérée comme suffisante.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de l'absence de gravité de la maladie mais de l'altération de la qualité de vie qu'elle engendre dans des formes modérées à sévères de rhinite allergique,
- de la prévalence de la rhinite allergique,
- du besoin médical partiellement couvert identifié,
- de la quantité d'effet modeste en termes de réduction des symptômes de la rhinite allergique au regard d'un profil de tolérance comportant des risques systémiques, dont la réduction de la vitesse de croissance chez l'enfant, sur une fraction de la population définie dans le libellé d'AMM.
- de l'absence de démonstration d'un impact en termes de qualité de vie,
- de l'absence d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié,

RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone), suspension pour pulvérisation nasale, est :

- modéré uniquement chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, pour le traitement des symptômes nasaux modérés à sévères de la rhinite allergique, uniquement en deuxième intention, lorsqu'une monothérapie par antihistaminique ou par corticoïde intranasal n'est pas considérée comme suffisante ;
- insuffisant chez les patients pour lesquels une monothérapie par antihistaminique (oral ou intranasal) ou corticoïde intranasal est considérée comme suffisante pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.

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 chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, pour le traitement des symptômes nasaux modérés à sévères de la rhinite allergique, en deuxième intention, lorsqu'une monothérapie par antihistaminique ou par corticoïde intranasal n'est pas considérée comme suffisante, et aux posologies de l'AMM.

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- la démonstration d'une supériorité de RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) *versus* placebo et au chlorhydrate d'olopatadine, dans le traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière (printemps et automne), chez les adultes, adolescents à partir de 12 ans, en termes d'amélioration sur le critère de jugement principal ayant évalué les principaux symptômes nasaux (score rTNSS), avec une quantité d'effet modeste ;
- la démonstration d'une supériorité de RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) *versus* furoate de mométasone, dans le traitement symptomatique de la rhinite saisonnière associées à des allergènes automnaux , chez les adultes, adolescents à partir de 12 ans, en termes d'amélioration sur le critère de jugement principal ayant évalué les principaux symptômes nasaux (score rTNSS), avec une quantité d'effet modeste ;
- l'absence de comparaison *versus* la prise concomitante d'un antihistaminique H1 et d'un corticoïde intranasal ;
- l'absence de donnée robuste d'efficacité dans la rhinite allergique perannuelle ;
- l'absence de données robuste de qualité de vie ;
- la pertinence clinique des critères de jugement principaux ;
- des risques en termes de ralentissement de la croissance des enfants et d'effets indésirables liés au passage systémique dans le cas d'un traitement prolongé ;

la commission de la Transparence considère que RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux associations d'un d'anti-histaminique et d'un corticoïde intranasal dans la prise en charge dans la prise en charge des symptômes nasaux modérés à sévères de la rhinite allergique, en deuxième intention, lorsqu'une monothérapie par antihistaminique ou par corticoïde intranasal n'est pas considérée comme suffisante.

9.3 Population cible

La population cible de RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) est définie par les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, pour le traitement des symptômes nasaux modérés à sévères de la rhinite allergique, en deuxième intention, lorsqu'une monothérapie par antihistaminique ou par corticoïde intranasal n'est pas considérée comme suffisante.

Dans une étude épidémiologique réalisée en Europe de l'Ouest en population générale en 2004¹⁸, la prévalence de la rhinite allergique confirmée par un examen clinique en France chez l'adulte (≥ 18 ans) a été estimée à 24,5% et celle de la rhinite allergique traitée par médicament a été estimée à 11%.

¹⁸ Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. Eur Respir J. 2004 Nov;24(5):758-64

Selon les estimations 2022 de l'INSEE¹⁹, la population française âgée de 12 ans et plus s'élève à 58 530 770 sujets. En appliquant ce taux de 11% aux adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, la rhinite allergique traitée par médicament concernerait environ 6,44 millions de patients en France.

Le pourcentage de patients atteints d'une rhinite allergique modérée à sévère et consultant un médecin serait de 61%²⁰, soit environ 3,92 millions de patients. Ces données ne permettent pas de connaître la proportion de patients en échec d'une monothérapie par antihistaminique ou corticoïde intranasal.

La population cible de RYALTRIS (association chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone) est estimée à 3 920 000 patients au maximum.

10. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnement

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

¹⁹ Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE), Bilan démographique 2022. Pyramide des âges – disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381472?fbclid=IwAR2r4DKbooVW4jYdy4pbCz9QPPfZHe-sul0KZWbBzhHLrdQdAOQ9eoKM2jM#tableau-figure1>

²⁰ Bousquet PJ, Demoly P, Devillier P, et al. Impact of allergic rhinitis symptoms on quality of life in primary care. Int Arch Allergy Immunol. 2013;160(4):393-400.

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 21 janvier 2022. Date d'examen et d'adoption : 31 août 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	RYALTRIS 600µg/25µg/dose, suspension pour pulvérisation nasale – Boîte de 1 flacon de 30 ml (CIP : 34009 302 405 9 5)
Demandeur	MENARINI France
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure décentralisée ; pays référent : Suède) : 26 octobre 2021
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	R01AD59

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