



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COLLEGE DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE

Projet de recommandation

13 décembre 2017

Allergènes préparés spécialement pour un individu (APSI)

STALORAL, solution sublinguale d'extraits allergéniques pour immunothérapie allergénique

Flacon de 10 ml muni d'une pompe doseuse de 0,2 ml
Extraits d'allergènes standardisés
Extraits d'allergènes non-standardisés

ALUSTAL, suspension injectable d'extraits allergéniques adsorbés pour immunothérapie allergénique

Flacon contenant 5 ml de suspension injectable
Extraits d'allergènes standardisés
Extraits d'allergènes non-standardisés
(extraits allergéniques adsorbés sur hydroxyde d'aluminium)

PHOSTAL, suspension injectable d'extraits allergéniques adsorbés pour immunothérapie allergénique

Flacon contenant 5 ml de suspension injectable
Extraits d'allergènes standardisés
Extraits d'allergènes non-standardisés
(extraits allergéniques adsorbés sur phosphate de calcium)

Laboratoire STALLERGENES

OSIRIS, solution sublinguale d'extraits allergéniques pour immunothérapie allergénique

Flacon de 10 ml
Boîte de 1 à 4 flacons
Extraits d'allergènes standardisés
Extraits d'allergènes non-standardisés

IRIS, suspension injectable d'extraits allergéniques adsorbés pour immunothérapie allergénique

Flacon de 5 ml
Boîte de 1 à 4 flacons
Extraits d'allergènes standardisés
Extraits d'allergènes non-standardisés
(extraits allergéniques adsorbés sur hydroxyde d'aluminium)

Laboratoire ALK

01 CONTEXTE DE LA DEMANDE

Conformément aux articles L161-39 et R161-71 du code de sécurité sociale, la Direction de la Sécurité Sociale a saisi la Haute Autorité de Santé en date du 27 mai 2016 pour connaître sa position sur les conditions de remboursement des allergènes préparés pour un seul individu (APSI) au regard « de leur place dans la stratégie thérapeutique, des alternatives disponibles (par exemple GRAZAX et ORALAIR), de leur efficacité et des effets indésirables éventuels, de la gravité des allergies concernées et de l'intérêt pour la santé publique. »

Les APSI sont les produits utilisés dans le cadre de l'immunothérapie allergénique (ITA). Celle-ci consiste en l'administration répétée de doses progressivement croissantes d'un extrait allergénique à un patient allergique, par voie sublinguale ou sous-cutanée, afin de réduire les symptômes résultant de son exposition ultérieure à l'allergène causal. L'objectif de l'ITA est de réduire la sensibilité individuelle d'un patient à un allergène en modulant progressivement la réponse immunitaire de ce patient vis-à-vis de cet allergène, afin de modifier le cours naturel de la maladie allergique.

02 CONTEXTE REGLEMENTAIRE

Statut des APSI

Les APSI sont des médicaments préparés spécialement pour un seul individu, sur la base d'une prescription médicale, et à partir de préparations mères autorisées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Ce ne sont pas des spécialités pharmaceutiques faisant l'objet d'une AMM.

L'article L. 4211-6 du code de la santé publique précise que « toute personne ayant obtenu une autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, après avis de l'Académie nationale de médecine, peut préparer et délivrer des allergènes, lorsqu'ils sont préparés spécialement pour un seul individu.

L'autorisation est délivrée pour une durée de cinq ans ; elle est ensuite renouvelable par période quinquennale. Elle peut être assortie de conditions adéquates.

Un décret en Conseil d'Etat fixe les conditions d'octroi, de modification, de renouvellement, de suspension et de suppression de cette autorisation ».

Le statut des APSI est ainsi régi par les articles R.4211-1 à R.4211-10 du code de santé publique qui prévoient notamment :

- l'octroi par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), d'une autorisation nominative pour la préparation et la délivrance des APSI (la demande comporte entre autre un dossier technique regroupant la liste des préparations mères, le descriptif des procédures ...)
- l'avis de l'Académie nationale de médecine
- les conditions d'octroi (validité de 5 ans), de modification ou de renouvellement de l'autorisation
- l'obligation de pharmacovigilance.

L'ANSM publie la liste des références allergéniques autorisées pour chaque laboratoire préparant et délivrant des APSI. Les pollens et les acariens pour l'immunothérapie allergénique font l'objet de monographies dans la Pharmacopée française.

Prise en charge des APSI

L'arrêté du 4 août 1987 modifié dispose par ailleurs que « sont réglementés les prix et marges des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux ainsi que les prix des vaccins et allergènes préparés spécialement pour un seul individu. » A ce jour, les APSI sont remboursables à 65 % par l'Assurance Maladie.

03 COMPOSITION

Les APSI ont une composition, une concentration et une posologie, variables, fixées par l'allergologue, selon le profil individuel du patient.

Ils sont préparés selon la prescription du médecin à partir de préparations mères individuelles autorisées par l'ANSM, obtenues par extraction de pollens de graminées, d'arbres, d'herbacées, d'acariens, de phanères ou de moisissures.

Chaque allergène peut être délivré seul ou en association selon la prescription du médecin.

Chaque APSI a une activité biologique propre. L'activité allergénique d'un extrait quantifie sa capacité à induire une réaction allergique *in vivo* par un test cutané pratiqué sur un sujet allergique à la substance en question.

L'expression de l'effet des extraits allergéniques en unités biologiques est une des méthodes visant à améliorer la tolérance des produits d'immunothérapie puisqu'elle permet de produire des lots reproductibles. Cette reproductibilité fait intervenir un étalon pour chaque allergène, qui peut être une préparation de référence internationale, nationale ou interne. En pratique, les Préparations de Références Internes (PRI) sont les plus utilisées. En l'absence de référence internationale, chaque laboratoire développe sa propre méthode de standardisation, à laquelle est associée une unité de dosage spécifique. Les unités biologiques ne sont donc pas comparables d'un laboratoire fabricant à l'autre.

Chaque industriel producteur d'APSI a défini une méthode de standardisation qui lui est propre avec une unité d'activité allergénique spécifique. Elles sont présentées ci-dessous.

03.1 Activité allergénique - laboratoire ALK

Les extraits standardisés ont une activité allergénique exprimée en IR/ml (IR = Indice de Réactivité).

L'étape de standardisation *in vivo* consiste à déterminer la réactivité cutanée, exprimée en unité biologique de la PRI, par test cutané à lecture immédiate (prick-test sur la face interne de l'avant-bras utilisant toujours le même type de lancette), sur une cohorte d'environ 30 patients allergiques. Les patients inclus sont âgés de 15 à 60 ans et ont une allergie documentée par une histoire clinique évocatrice liée à l'allergène étudié et un test cutané positif (papule ≥ 3 mm) avec l'extrait allergénique pour test cutané correspondant. La réactivité cutanée des patients est vérifiée par l'obtention d'une papule supérieure à 4 mm avec le témoin positif (phosphate de codéine à 9% ou chlorhydrate d'histamine à 10 mg/ml).

Trois dilutions décimales de la PRI sont testées. Les papules sont mesurées et la moyenne géométrique calculée.

Pour ce laboratoire, la concentration 100 IR/ml correspond à la dilution de la PRI qui produit une papule d'environ 6 mm sur la population étudiée et dans les conditions opératoires mises en œuvre.

Les caractéristiques des patients recrutés dans les études de standardisation *in vivo* sont des éléments importants de variation de la taille des papules. En effet, la PRI à standardiser *in vivo* peut produire des papules plus ou moins grandes selon la population étudiée. Dans une population fortement sensibilisée, la papule moyenne sera plus grande que celle obtenue dans une population plus représentative de la sensibilisation générale (patients faiblement et fortement sensibilisés) pour une même substance administrée.

C'est pourquoi les unités biologiques de laboratoires différents, même définies avec la même méthode, ne sont pas comparables. Comparer la moyenne des diamètres des papules n'a de valeur que si elles sont issues d'études rigoureusement réalisées dans les mêmes conditions expérimentales et sur la même population.

Les extraits non standardisés correspondent à des allergies beaucoup moins fréquentes pour lesquelles les études de standardisation sont beaucoup plus difficiles à réaliser. Ils ont une activité exprimée en Poids/Volume (ou P/V) selon le rapport appliqué lors de l'étape d'extraction au cours de leur fabrication.

03.2 Activité allergénique - laboratoire Stallergènes

L'unité d'activité biologique définie par Stallergenes pour les extraits allergéniques standardisés est l'Indice de Réactivité (IR_{STG}) : « un extrait allergénique titre 100 IR_{STG} /ml lorsque, utilisé en test cutané effectué avec le prick test Stallerpoint® chez 30 sujets sensibilisés à cet allergène, il provoque une papule de 7 mm de diamètre (moyenne géométrique). La réactivité cutanée de ces sujets est simultanément démontrée par la positivité d'un prick-test au phosphate de codéine à 9 % ou à l'histamine à la concentration de 10 mg/ml ».

Il n'est pas possible de standardiser tous les extraits allergéniques, en particulier les allergènes rares.

Aussi l'unité d'activité biologique définie par ce laboratoire pour les extraits allergéniques non standardisés est "l'Indice de concentration (IC_{STG})" : « un extrait allergénique a un indice de concentration de 100 IC_{STG} /ml lorsque ses paramètres de fabrication correspondent au même rapport de dilution moyen que celui des extraits standardisés à 100 IR_{STG} /ml de la même famille d'allergènes, ces extraits étant alors pris en référence. Lorsque la famille d'allergènes ne comprend pas d'extrait de référence, la valeur 100 IC_{STG} /ml correspond à un extrait dont le rapport de dilution est établi d'après l'expérience médicale ».

Un extrait allergénique standardisé présente une activité allergénique uniforme d'un lot à un autre de la solution mère. L'objectif de la standardisation des extraits allergéniques est de garantir la quantité et la qualité d'un lot à un autre, en ajustant les variations inhérentes à l'activité biologique entre les lots de matières premières en raison des différences :

- d'origine géographique,
- de conditions de culture,
- de procédés d'extraction,
- de variations saisonnières ou annuelles.

04 INDICATION ET POSOLOGIE

Les APSI ne sont pas soumis à Autorisation de Mise sur le Marché prévue à l'article L 5121-8 du Code de la santé publique et par conséquent ne bénéficient d'aucune indication thérapeutique ni de posologie au sens réglementaire du terme.

Les médecins allergologues ont recours aux APSI chez l'adulte et chez l'enfant dans les principales affections suivantes, seules ou associées :

- Rhinite, rhino-conjonctivite
- Asthme allergique lorsque la composante allergique joue un rôle important dans l'expression clinique de la maladie

La posologie ne varie pas en fonction de l'âge, mais elle doit être adaptée en fonction de la réactivité propre à chaque individu.

Le traitement est individualisé et se déroule en deux temps :

- un traitement initial à doses progressives,
- suivi d'un traitement d'entretien à dose constante.

En fonction des allergènes, le traitement par ITA sera saisonnier (ex : pollens cyprès, bouleau, graminées, ambrosie) ou perannuel (ex : acariens, chat, alternaria, hyménoptères).

Pour les allergies saisonnières, le traitement est instauré 3 à 4 mois avant le début de la saison pollinique et sera poursuivi tout au long de l'année.

Pour les allergies perannuelles, le traitement est maintenu tout au long de l'année.

Pour la voie sous-cutanée, l'augmentation progressive des doses est indispensable.

Pour la voie sublinguale, l'augmentation progressive des doses est conseillée car elle permet une diminution des effets indésirables locaux fréquents à l'instauration du traitement.

La durée d'un traitement d'immunothérapie, si une efficacité est observée, est en moyenne de 3 ans. S'il n'y a pas d'amélioration des symptômes à l'issue de la première année du traitement d'une allergie per-annuelle ou à l'issue de la saison pour une allergie pollinique, l'intérêt de la prescription devra être réévaluée.

Cas particuliers des allergies aux venins d'hyménoptères :

Les spécialités pharmaceutiques ALYOSTAL sont indiquées, selon les présentations, pour le diagnostic cutané des allergies aux piqûres d'hyménoptère (guêpe ou abeille) et pour l'hyposensibilisation par immunothérapie spécifique des manifestations d'allergie au venin d'hyménoptères identifié. Elles disposent d'une AMM et ont un service médical rendu important.

Par ailleurs, il n'existe pas d'APSI utilisé dans la désensibilisation aux venins d'hyménoptères.

05 RECHERCHE DOCUMENTAIRE

05.1 Données déposées par les sociétés savantes

En l'absence d'indication thérapeutique précise, la HAS a sollicité des sociétés savantes regroupant des spécialités de médecins susceptibles de prendre en charge les patients allergiques. La HAS a alors fait appel à la Fédération Française d'Allergologie, la Société Française d'Allergologie, la Société Française d'ORL, la Société de Pneumologie de Langue Française, la Société Française de Dermatologie, l'Association Française de Rhinologie et le Collège de Médecine Générale, afin de recueillir leur avis sur ces produits et la stratégie de traitement.

Les données cliniques et de la littérature n'ont pas fait apparaître une prise en charge courante de l'allergie cutanée par les APSI. Ces données concernent essentiellement une prise en charge d'affections ORL et pulmonaires.

05.2 Données déposées par les laboratoires pharmaceutiques

La HAS a également sollicité les deux laboratoires pharmaceutiques produisant des APSI (laboratoires ALK et Stallergènes) dans le but de fournir à la HAS l'ensemble des éléments cliniques permettant de procéder à l'évaluation de ces produits.

05.3 Sources des données identifiées dans la littérature

Une recherche documentaire systématique a été réalisée en octobre 2016, par interrogation des bases de données bibliographiques médicales :

- *Medline (National Library of Medicine, États-Unis)*;
- *The Cochrane Library (Wiley Interscience, États-Unis)* ;

La recherche a été limitée aux publications en langues anglaise et française.

Les recommandations, les conférences de consensus et les méta-analyses ont été recherchées.

05.4 Stratégie et résultats de la recherche documentaire

Méthode d'analyse des données

Pour évaluer l'intérêt clinique des APSI, il a été recherché les données permettant d'apprécier l'efficacité et les effets indésirables de ces produits. Les données proviennent des laboratoires et de la recherche documentaire.

Pour l'analyse des données d'efficacité, l'objectif a été d'évaluer le bénéfice clinique pour les patients.

Cette analyse s'est fondée sur les données de plus haut niveau de preuve (méta-analyses, essais randomisés contrôlés en double aveugle).

Les autres études, trop exposées à des biais ou de qualité méthodologique insuffisante, n'ont pas été prises en considération : il s'agit des analyses post hoc et/ou des analyses de type exploratoire (analyses en sous-groupe, études de suivi sans bras de comparaison, études comparatives non randomisées). Les revues de la littérature (non systématiques et discursives), les analyses groupées et les méta-analyses non actualisées ou non exhaustives n'ont donc pas été retenues pour l'analyse des données d'efficacité.

Pour l'analyse des données de tolérance, les données proviennent des études cliniques, des méta-analyses et des rapports de pharmacovigilance.

06 DONNEES CLINIQUES D'EFFICACITE ET DE TOLERANCE

A ce jour, il n'existe pas de critères d'évaluation clinique spécifiques aux APSI.

Les études cliniques disponibles ont été réalisées sur des cohortes de patients restreintes notamment du fait de la forte variabilité, de l'adaptabilité et de l'individualisation des traitements. Elles sont donc peu comparables aux études habituellement développées pour les spécialités pharmaceutiques disposant d'une AMM.

Le laboratoire Stallergènes a fourni les résultats des études V068, V055, AL02.00F, AL03.03 et STA.2008-RAPID présentées ci-dessous et un résumé de méta-analyses.

Le laboratoire ALK a fourni les résultats des études Summit et Nittner-Marszalska présentées ci-dessous et également un résumé de méta-analyses.

D'autres études fournies par les laboratoires ne sont pas détaillées en raison de lacunes méthodologiques importantes (les motifs sont précisés ci-dessous).

06.1 Efficacité

6.1.1 Etudes cliniques

❖ Rhinoconjunctivite allergique

➤ Etude Worm – V068¹

| | |
|--------------------------|---|
| Type de l'étude | Etude de phase III, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo. |
| Date et durée de l'étude | Le 1 ^{er} patient (1 ^{re} visite) a été inclus le 8 novembre 2010, et la dernière visite le 5 juillet 2012. |

¹ Worm M., Rak S., de Blay F., Malling H. J., Melac M., Cadic V., Zeldin R. K. Sustained efficacy and safety of a 300IR daily dose of a sublingual solution of birch pollen allergen extract in adults with allergic rhinoconjunctivitis: results of a double-blind, placebo-controlled study. Clin Trans Allergy. 2014;4(1):7.

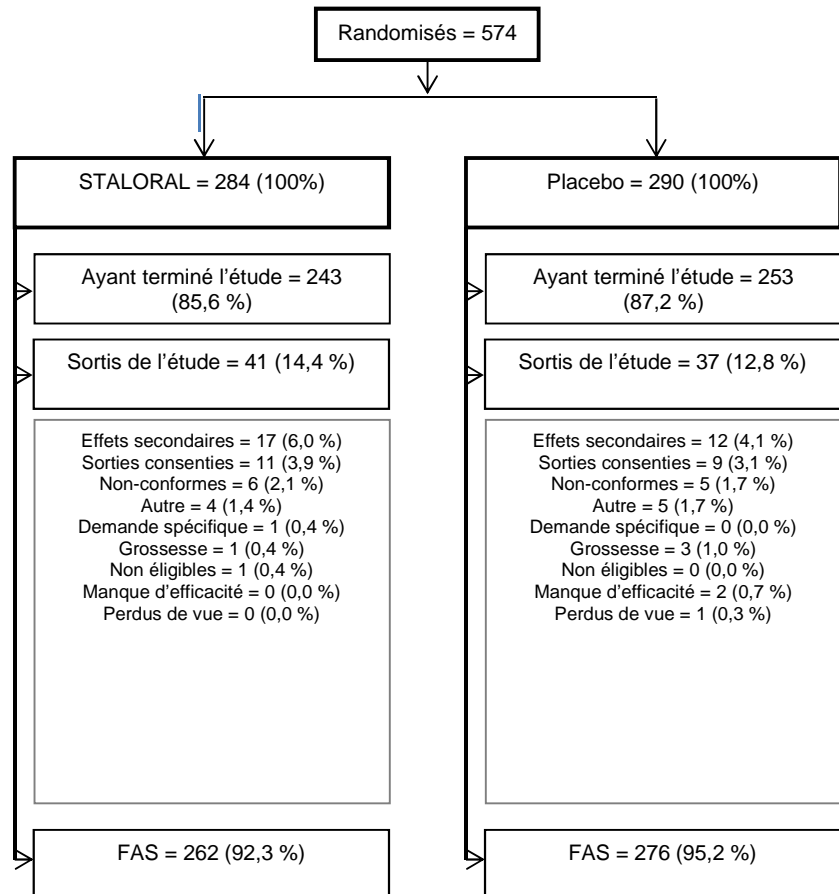
| | |
|---|---|
| Objectif de l'étude | Evaluer l'efficacité et la tolérance de STALORAL 300 IR _{STG} versus placebo. |
| METHODE | |
| Principaux critères d'inclusion | <p>Patients masculins et féminins ambulatoires âgés de 18 à 65 ans, avec</p> <ul style="list-style-type: none"> - une rhino-conjonctivite allergique symptomatique due au pollen de bouleau pendant au moins les 2 dernières saisons polliniques, nécessitant un traitement symptomatique, - sensibilisés au pollen de bouleau (diamètre des papules cutanées > 3 mm et niveau d'IgE spécifiques $\geq 0,7$ kU/L), - un score total rétrospectif des symptômes de rhino-conjonctivite (RRTSS*) ≥ 12 et ≤ 18, - FEV1 ≥ 80 % de la valeur prédite. <p>* Retrospective Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score (RRTSS). La sévérité de 6 symptômes (éternuements, rhinorrhée, prurit nasal, congestion nasale, prurit oculaire et larmoiement) de la rhinoconjunctivité sont évalués par le sujet de 0 (absent) à 3 (sévère). Le score total varie donc de 0 à 18.</p> |
| Critères de non inclusion | <p>Patients avec des symptômes de rhinite/rhino-conjonctivite dus à d'autres allergènes (à l'exception de l'aulne et du noisetier) pendant la saison pollinique du bouleau.</p> <p>Patients avec un asthme modéré à sévère persistant (GINA 3 ou 4)*</p> <p>Patients avec un asthme persistant léger saisonnier (GINA 2)* nécessitant un traitement avec des glucocorticoïdes inhalés à une dose supérieure à l'équivalent de 400 µg de budésonide.</p> <p>* GINA (Global Initiative for Asthma) : classification de la sévérité de l'asthme allant de du stade 1 à 4 (intermittent à persistant sévère)</p> |
| Cadre et lieux de l'étude | <p>L'étude a été conduite en République Tchèque (12 sites), Danemark (3 sites), Estonie (3 sites), Finlande (5 sites), France (1 site), Allemagne (7 sites), Lettonie (4 sites), Lituanie (1 site), Pologne (9 sites), Slovaquie (6 sites) et Suède (5 sites).</p> <p style="text-align: center;">Figure 1 : Schéma de l'étude</p> <p>Le schéma illustre le déroulement de l'étude sur deux années. Année 1 : V1 (Screening, 1 à 8 semaines avant V2), V2 (Randomisation, 4 mois avant la saison), V3 (2 semaines après randomisation), V4 (8 semaines avant la saison), V5 (Milieu de la saison), V6 (2 semaines après la fin de la saison), V7 (Suivi pendant 2 semaines après V6). Période de traitement (V2-V6). Saison du pollen de bouleau 2011. Année 2 : V8 (au moins 4 mois avant la saison du pollen), V9 (8 mois avant la saison), V10 (milieu de la saison), V11 (2 semaines après la fin de la saison), V12 (Suivi pendant 2 semaines après V11). Période de traitement (V8-V11). Saison du pollen de bouleau 2012. Début estimé de la saison du pollen de bouleau et fin estimée de la saison du pollen de bouleau sont indiqués.</p> |
| Traitements | Extrait d'allergène de pollen de bouleau (STALORAL) 300 IR par jour (dose d'entretien), par voie sublinguale ou placebo |
| Critère de jugement principal | Score moyen ajusté des symptômes (AAdSS)* après 2 ans de traitement discontinu. * AAdSS (Average Adjusted Symptom Score) : score prenant en compte le score total de symptômes de rhino-conjonctivite et le recours aux traitements symptomatiques autorisés. Le score total varie de 0 à 18. |
| Critères de jugement secondaires | - Score total moyen des 6 symptômes de la rhino-conjonctivite (ARTSS) : éternuements, rhinorrhée, prurit nasal, congestion nasale, prurit oculaire et larmoiement. Le score ARTSS varie de 0 à 18. |

| | |
|---------------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Score moyen du recours aux médicaments (ARMS - Average Rescue Medication Score). Le score journalier RMS (Rescue Medication Score) dépend des différents médicaments de recours utilisés: <ul style="list-style-type: none"> 0 = aucun médicament. 1 = antihistaminique (par voie oral ou ophtalmique). 2 = corticoïdes par voie nasale. 3 = corticoïdes par voie orale. Le score (ARMS) est la moyenne des RMS quotidiens. Il varie de 0 à 3. - Chacun des 6 scores moyens individuels de la rhino-conjointivités (ARSSs) - Score moyen combiné (ACS). Il est défini la moyenne des scores combinés quotidiens : <ul style="list-style-type: none"> CS= $[(RTSS/ 6) + RMS]/2$. Il varie de 0 à 3. - Tolérance |
| Taille de l'échantillon | <p>Nombre de patients randomisés: 574</p> <p>Population de tolérance :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Période 1 : 572 patients • Période 2 : 511 patients <p>Population Full Analysis Set (FAS), tous les patients traités avec au moins un AdSS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Période 1 : 536 patients • Période 2 : 500 patients <p>Population Per Protocol Set (PPS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Période 1 : 486 patients • Période 2 : 406 patients |
| Méthode de randomisation | <p>Randomisation selon le ratio 1 :1</p> |

RESULTATS

**Répartition des
patients**

Figure 2 : Nombre de patients



Les caractéristiques démographiques des patients sont résumées dans le Tableau 11 pour la population FAS-1^{ère} année et FAS-2^{ème} année. Aucune différence notable concernant les caractéristiques démographiques n'a été observée entre les groupes STALORAL et placebo.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques des patients – FAS

| | Variable | Catégorie/ Statistique | STALORAL | Placebo | Total Année 1 |
|--------------------------|------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | | (N=261) | (N=275) | (N=536) |
| Année 1 | Sexe | Homme | 124 (47,5 %) | 134 (48,7 %) | 258 (48,1 %) |
| | | Femme | 137 (52,5 %) | 141 (51,3 %) | 278 (51,9 %) |
| | Age (années) | Moyenne ± ET | 36,6±11,26 | 38,6±10,97 | 37,7±11,14 |
| | | [IC 95 %] Min – Max | [35,3 ; 38,0] 18 – 64 | [37,3 ; 39,9] 18 – 65 | [36,7 ; 38,6] 18 – 65 |
| IMC (kg/m ²) | Moyenne ± ET | 25,4±4,83 | 25,8 ±3,99 | 25,6±4,42 | |
| | [IC 95 %] Min - Max | [24,8 ; 26,0] 18 – 50 | [25,3 ; 26,3] 17 – 44 | [25,3 ; 26,0] 17 – 50 | |
| | Variable | Catégorie/ Statistique | STALORAL | Placebo | Total Année 2 |
| | | | (N=247) | (N=253) | (N=500) |
| Année 2 | Sexe | Homme | 118 (47,8 %) | 121 (47,8 %) | 239 (47,8 %) |
| | | Femme | 129 (52,2 %) | 132 (52,2 %) | 261 (52,2 %) |
| | Age (années) | Moyenne ± ET | 36,7±11,33 | 38,4±11,05 | 37,6±11,21 |
| | | [IC 95 %] Min – Max | [35,3 ; 38,1] 18 – 64 | [37,1 ; 39,8] 18 – 65 | [36,6 ; 38,6] 18 – 65 |
| IMC (kg/m ²) | Moyenne ± ET | 25,6±4,87 | 25,8 ±4,07 | 25,7±4,48 | |
| | [IC 95 %] Min - Max | [25,0 ; 26,2] 18 – 50 | [25,3 ; 26,3] 17 – 44 | [25,3 ; 26,1] 17 – 50 | |

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

Score AAdSS

Pendant la seconde saison pollinique, le groupe recevant STALORAL a montré une réduction statistiquement significative du score AAdSS de 2,04 (sur un score variant de 0 à 18), soit une réduction de 30,6% en comparaison avec le groupe placebo p<0,0001.

Résultats sur le critère de jugement principal

Tableau 2 : Moyenne ajustée du score AAdSS – FAS

| Année | traitement | n | AAdSS * | différence | différence en % | IC 95 % | p |
|---------|------------|-----|---------|------------|-----------------|-----------------|---------|
| Année 1 | STALORAL | 261 | 6,07 | -1,42 | -19,0% | [-2,07 ; -0,77] | <0,0001 |
| | Placebo | 275 | 7,49 | | | | |
| Année 2 | STALORAL | 247 | 4,64 | -2,04 | -30,6 % | [-2,69 ; -1,40] | <0,0001 |
| | Placebo | 253 | 6,68 | | | | |

*Calcul selon la méthode des moindres carrés du critère principal et critères secondaires (Les scores AAdSS initiaux et finaux ne sont pas fournis)

Score ARTSS

L'intensité des symptômes évaluée par le score ARTSS a significativement diminué de 1,56 (sur un score variant de 0 [pas de symptôme] à 18 [intensité maximale]), soit 28 %, dans le groupe STALORAL par rapport au groupe placebo, p<0,0001.

Résultats sur les critères de jugement secondaires

Tableau 3 : Moyenne du score ARTSS – FAS

| Année | traitement | n | ARTSS | différence | différence en % | IC 95 % | p |
|---------|------------|-----|-------|------------|-----------------|-----------------|---------|
| Année 1 | STALORAL | 261 | 5,15 | -0,86 | -14,4 % | [-1,41 ; -0,31] | 0,0022 |
| | Placebo | 275 | 6,01 | | | | |
| Année 2 | STALORAL | 247 | 4,02 | -1,56 | -28,0 % | [-2,12 ; -1,00] | <0,0001 |
| | Placebo | 253 | 5,58 | | | | |

Score ARMS

Les patients du bras STALORAL ont eu en moyenne moins recours aux traitements de secours que les patients du bras placebo : différence relative de 0,29 (sur un score variant de 0 à 3), soit une réduction de 41,9% entre les groupes, $p < 0,0001$.

Tableau 4 : Moyenne du score ARMS – FAS

| Année | traitement | n | ARMS | différence | différence en % | IC 95 % | p |
|---------|------------|-----|------|------------|-----------------|-----------------|---------|
| Année 1 | STALORAL | 261 | 0,59 | -0,24 | -29,3 % | [-0,35 ; -0,14] | <0,0001 |
| | Placebo | 275 | 0,83 | | | | |
| Année 2 | STALORAL | 247 | 0,40 | -0,29 | -41,9 % | [-0,38 ; -0,19] | <0,0001 |
| | Placebo | 253 | 0,68 | | | | |

Score ACS

Le score ACS combinant l'utilisation de traitements de secours et l'évaluation des symptômes a été significativement plus faible dans le bras STALORAL que dans le bras placebo : différence relative de 0,27 (sur un score variant de 0 à 3), soit une réduction de 33,9 % entre les groupes, $p < 0,0001$.

Tableau 5 : Moyenne combinée du score ACS – FAS

| Année | traitement | n | ACS | différence | différence en % | IC 95 % | p |
|---------|------------|-----|------|------------|-----------------|-----------------|---------|
| Année 1 | STALORAL | 261 | 0,72 | -0,19 | -21,1 % | [-0,28 ; -0,11] | <0,0001 |
| | Placebo | 275 | 0,92 | | | | |
| Année 2 | STALORAL | 247 | 0,53 | -0,27 | -33,9 % | [-0,35 ; -0,19] | <0,0001 |
| | Placebo | 253 | 0,81 | | | | |

Evaluation des scores des symptômes individuels (ARSSs)

L'analyse des 6 scores individuels montre une différence significative en faveur de STALORAL, pour chacun des symptômes après la seconde saison pollinique.

Tableau 6 : Scores des symptômes individuels (ARSSs) – FAS

| Variable | traitement | n | ARSSs | différence | différence en % | IC 95 % | p |
|--------------|------------|-----|-------|------------|-----------------|-----------------|---------|
| Eternuement | STALORAL | 247 | 0,78 | -0,26 | -25,2 % | [-0,37 ; -0,16] | <0,0001 |
| | Placebo | 253 | 1,04 | | | | |
| Rhinorrhée | STALORAL | 247 | 0,80 | -0,32 | -28,5 % | [-0,43 ; -0,21] | <0,0001 |
| | Placebo | 253 | 1,11 | | | | |
| Prurit nasal | STALORAL | 247 | 0,66 | -0,28 | -30,2 % | [-0,40 ; -0,17] | <0,0001 |
| | Placebo | 253 | 0,94 | | | | |

| | | | | | | | |
|-------------------|----------|-----|------|-------|---------|-----------------|---------|
| Congestion nasale | STALORAL | 247 | 0,55 | -0,13 | -19,6 % | [-0,25 ; -0,02] | 0,0206 |
| | Placebo | 253 | 0,68 | | | | |
| Prurit oculaire | STALORAL | 247 | 0,73 | -0,38 | -34,0 % | [-0,49 ; -0,26] | <0,0001 |
| | Placebo | 253 | 1,11 | | | | |
| Larmoiement | STALORAL | 247 | 0,50 | -0,18 | -26,8 % | [-0,29 ; -0,08] | 0,0005 |
| | Placebo | 253 | 0,69 | | | | |

TOLERANCE

Résumé des événements indésirables

La majorité des patients (STALORAL: 76,7% ; placebo : 72,0%) a rapporté au moins un événement indésirable émergent au traitement (EIET). Les événements indésirables émergents au traitement relié au produit ont été rapportés par 52,7% des patients dans le groupe STALORAL et 21,8% dans le groupe de placebo.

Dix patients (3,5%) dans le groupe STALORAL et 4 (1,4%) dans le groupe placebo ont rapporté un événement indésirable grave émergent au traitement. Seize patients (5,7%) dans le groupe STALORAL et 11 patients (3,8%) dans le groupe placebo ont rapporté au moins un événement indésirable émergent au traitement entraînant un arrêt prématuré de l'étude.

Tableau 7 : Résumé des événements indésirables

| Description | STALORAL(N=283) n (%) | Placebo (N=289) n (%) |
|--|--------------------------|--------------------------|
| EI émergent au traitement (EIET) | 217 (76,7 %) | 208 (72,0 %) |
| EI émergent au traitement grave | 10 (3,5 %) | 4 (1,4 %) |
| EI émergent au traitement relié au produit | 149 (52,7 %) | 63 (21,8 %) |
| EI émergent au traitement grave relié au produit | 1 (0,4 %) | 0 (0,0 %) |
| EI émergent au traitement entraînant un arrêt prématuré de l'étude | 16 (5,7 %) | 11 (3,8 %) |
| EI émergent au traitement ayant entraîné un décès | 0 (0,0 %) | 0 (0,0 %) |

Evènements indésirables émergents au traitement (EIET) les plus fréquents (≥ 5 %)

Les EIET les plus fréquents étaient issues des SOC « infections et infestations » (STALORAL: 41,3% et placebo: 47,8%) dont la rhinopharyngite, « affections gastro-intestinales » (STALORAL: 46,6% et placebo: 24,6%) dont le prurit oral et « affections respiratoires, thoraciques et médiastinales » (STALORAL: 25,4% et placebo: 19,7%) dont l'asthme.

Tableau 8 : Evènements indésirables émergents au traitement (≥ 5 %)

| MedDRA System Organ Class (SOC) MedDRA Preferred Term | STALORAL (n=283) n (%) | Placebo (n=289) n (%) |
|---|------------------------------|-----------------------------|
| Infections et infestations | | |
| Rhinopharyngite | | |
| Grippe | 40 (14,1 %) | 61 (21,1 %) |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 12 (4,2 %) | 17 (5,9 %) |
| | 16 (5,7 %) | 13 (4,5 %) |
| Affections gastro-intestinales | | |
| Prurit oral | 76 (26,9 %) | 13 (4,5 %) |
| Œdème de la bouche | 29 (10,2 %) | 0 (0,0 %) |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | |
| Asthme | 12 (4,2 %) | 19 (6,6 %) |
| Irritation de la gorge | 21 (7,4 %) | 2 (0,7 %) |

Affections du système nerveux

Mal de tête 52 (18,4 %) 51 (17,6 %)

Affections de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

Douleur dorsale 6 (2,1 %) 17 (5,9 %)

Evènements indésirables graves émergents au traitement

Huit patients (2,8%) dans le groupe STALORAL et 2 patients (0,7%) dans le groupe placebo ont rapporté au moins un EIET grave au cours de la période 1. Deux patients (0,8%) dans le groupe STALORAL et 3 patients (1,2%) dans le groupe placebo ont rapporté au moins un EIET grave au cours de la période 2. Tous les EIETs graves ont été considérés par l'investigateur comme non reliés au produit.

Evènements indésirables ayant entraîné une sortie prématurée de l'étude

Au total, 16 patients (5,7%) ont rapporté au moins un évènement indésirable ayant entraîné une sortie prématurée de l'étude dans le groupe STALORAL et 11 patients (3,8%) dans le groupe placebo.

Conclusion sur l'étude V068 :

Cette étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité clinique et la tolérance de STALORAL chez 574 patients atteints de rhino-conjonctivite allergique au pollen de bouleau.

L'analyse d'efficacité sur le critère principal, score combiné ajusté sur la prise de traitement symptomatique (score symptômes AAdSS) a montré une différence statistiquement significative en faveur de STALORAL (-30,6%) par rapport au placebo, $p < 0,0001$. L'effet du traitement a augmenté de l'année 1 (-19,0 %) à l'année 2 (-30,6 %). La baisse a été de 2 points (sur un score variant de 0 à 18) est de faible pertinence clinique. De même, sur les autres critères secondaires évaluant l'efficacité, une différence statistiquement significative a été mise en évidence mais de faible quantité d'effet.

Les effets indésirables les plus fréquents semblent concerner plus particulièrement la sphère buccale, des syndromes grippaux et des céphalées.

➤ [Etude Charpin - AL02.00L02.00F²](#)

| | |
|--|---|
| Type de l'étude | Etude de phase III, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo. |
| Date et durée de l'étude | Le 1 ^{er} patient (1 ^{re} visite) a été inclus le 9 octobre 2000 et la dernière visite a été effectuée le 23 mai 2002. |
| Objectif de l'étude | Evaluer l'efficacité de l'immunothérapie par voie sous-cutanée versus placebo dans le traitement de la rhinoconjonctivite allergique au pollen de cyprès. |
| METHODE | |
| Principaux critères d'inclusion | Patients âgés de 18 à 70 ans ayant une rhinoconjonctivite saisonnière, avec ou sans asthme modéré (stades GINA 1 ou 2) due à une sensibilisation au pollen de cyprès établie par : <ul style="list-style-type: none">• L'histoire clinique durant les mois de janvier, février, mars.• Des prick-tests cutanés positifs à <i>Cupressus sempervirens</i> ou <i>Juniperus ashei</i> ou <i>Cupressus arizonica</i> : papule ≥ 4 mm.• Un test de provocation nasale positif au pollen de cyprès <i>Juniperus ashei</i>• Patients ayant déjà présenté des signes cliniques lors de la saison pollinique précédente. |
| Principaux critères de | Rhinoconjonctivite allergique perannuelle due à une cosensibilisation à un ou plusieurs des allergènes suivants : blatte, <i>D. pteronyssinus</i> / <i>D. farinae</i> , chat et/ou chien (si animal présent au domicile). |

² Charpin D., Gouitaa M., Dron-Gonzalvez M., Fardeau M. F., Massabie-Bouchat Y. P., Hugues B., Fabre C., Vivinus S., Pegliasco H., Andre C. Immunotherapy with an aluminum hydroxide-adsorbed *Juniperus ashei* foreign pollen extract in seasonal indigenous cypress pollen rhinoconjunctivitis. A double-blind, placebo-controlled study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;143(2):83-91.

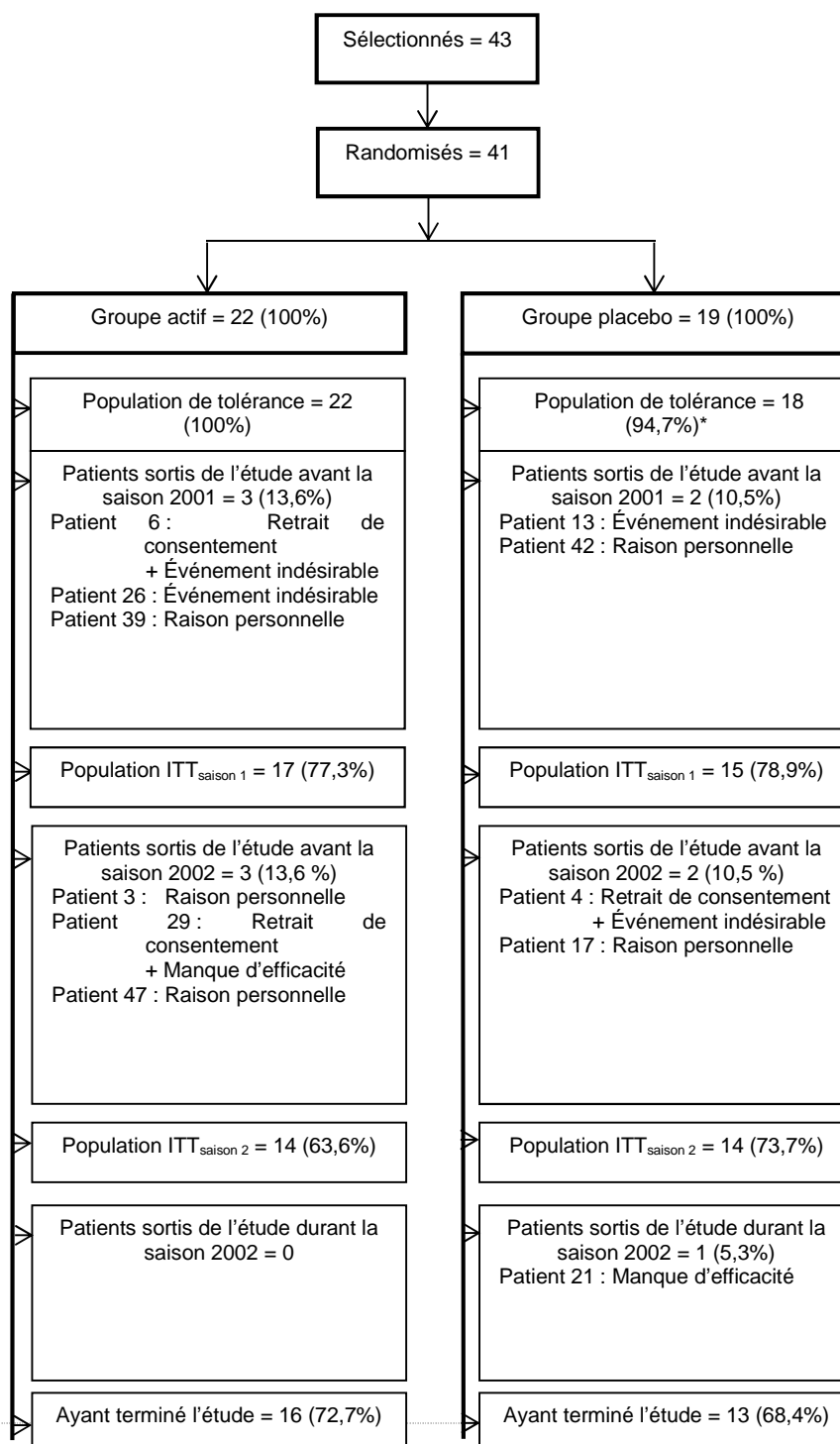
| | |
|--|---|
| <p>non inclusion</p> | <p>La cosensibilisation devait être établie selon la pertinence de l'histoire clinique corrélée à des tests cutanés positifs (papule ≥ 5 mm). Asthme sévère intermittent ou persistant (stades GINA 3 et 4) Patients déjà désensibilisés par immunothérapie spécifique au pollen de cyprès par voie injectable ou sublinguale au cours des 2 années précédant l'inclusion.</p> |
| <p>Cadre et lieu de l'étude</p> | <p>France (8 sites)</p> <p style="text-align: center;">Figure 3 : Schéma de l'étude</p> <p>The flowchart illustrates the study design. It starts with 40 patients included in 2000. An escalation phase of 1 month follows. The study is divided into two treatment seasons: the 1st treatment season (Jan-April 2001) and the 2nd treatment season (Jan-April 2002). The study ends in March 2002. The number of patients in the Placebo group starts at n=18, drops to n=16, and finally to n=14. The number of patients in the Alustal group starts at n=22, drops to n=19, and finally to n=16. The number of patients completing the study (ITT) is 15 for the Placebo group and 17 for the Alustal group. The number of patients completing the study is 14 for the Placebo group and 16 for the Alustal group. The study includes two treatment seasons (Jan-April 2001 and Jan-April 2002) and a 2-year treatment study period. Blood samples and SF-36 questionnaires were collected at various points.</p> |
| <p>Traitements</p> | <p>Extrait allergénique de cyprès <i>Juniperus ashei</i> adsorbé sur hydroxyde d'aluminium administrée par voie sous-cutanée (ALUSTAL). Placebo</p> |
| <p>Critère de jugement principal</p> | <p>Scores de symptômes et de médicaments de recours notés quotidiennement par le patient (scores cotés individuellement sur une échelle de 0 à 3) pendant deux saisons polliniques, 2001 et 2002 (du 1^{er} janvier au 22 avril 2001 pour la première saison et du 1^{er} janvier au 21 avril 2002 pour la deuxième saison) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Symptômes de rhinite : éternuements, rhinorrhée, prurit nasal, obstruction nasale - Symptômes de conjonctivite : rougeur oculaire, prurit oculaire, larmoiement <p>Parallèlement, les scores totaux de rhinite et de conjonctivite ont été calculés quotidiennement pour chaque patient.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Médicaments de recours : Zyrtec 10 mg (cetirizine 10 mg, nombre de comprimés), Solupred 5 mg (prednisolone 5 mg, nombre de comprimés), Levophta (levocabastine, nombre de gouttes dans chaque œil) <p>Un score médicamenteux a été calculé à partir du nombre de comprimés ou de gouttes (suivant la forme médicamenteuse) administrés chaque jour :</p> <p>Score médicamenteux quotidien = Zyrtec 10 mg (nombre de comprimés) x 2 + Solupred 5 mg (nombre de comprimés) x 4,5 + Levophta collyre (nombre de gouttes) x 1</p> |
| <p>Parmi les critères de jugement secondaires</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Nombre de jours avec asthme. - Efficacité selon l'investigateur à V4 et V6 scoré comme suit : <ul style="list-style-type: none"> 1 = succès 2 = amélioration partielle 3 = sans changement 4 = aggravation - Qualité de vie (SF-36) évalué à V2 (inclusion), après la première saison pollinique (V4) et après la seconde saison pollinique (V6). |

| | |
|--|--|
| | - Tolérance |
| Taille de l'échantillon | Nombre de patients planifiés : 60 (30 dans le bras actif et 30 dans le bras placebo) |
| | Nombre de patients analysés : 41 randomisés |
| | Population ITT : <ul style="list-style-type: none"> • 1^{ère} saison (2001) : 32 patients • 2^{ème} saison (2002) : 28 patients |
| Méthode d'analyse des résultats | Les scores moyens journaliers et le nombre de jours avec présence d'asthme calculés durant les saisons polliniques, puis durant les pics polliniques ont été décrits pour chaque groupe et comparés entre les groupes. |
| | Les comparaisons des groupes de traitement ont été réalisées en utilisant le test t de Student. |

RESULTATS D'EFFICACITE

Figure 3 : Disposition des patients

Répartition des patients



Les caractéristiques démographiques des patients ne diffèrent pas en termes de sexe et d'âge.

Tableau 9: Nombre de patients dans chaque population, par groupe de traitement

| | ALUSTAL | | Placebo | | Total | |
|-------------------------|---------|-------|---------|-------|-------|-------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Randomisés | 22 | 100,0 | 19 | 100,0 | 41 | 100,0 |
| Tolérance | 22 | 100,0 | 18 | 94,7 | 40 | 97,6 |
| ITT _{saison 1} | 17 | 77,3 | 15 | 78,9 | 32 | 78,0 |
| ITT _{saison 2} | 14 | 63,6 | 14 | 73,7 | 28 | 68,3 |

Scores des symptômes de rhinoconjonctivite et d'utilisation de médicaments de secours

Scores des symptômes de rhinoconjonctivite et de médicaments de secours pendant la saison pollinique et le pic pollinique des cyprès :

Une différence significative entre les groupes de traitement a été observée pour le score d'obstruction nasale pendant la seconde saison pollinique (année 2002) et durant le pic pollinique de la même année. L'obstruction nasale a été moins sévère dans le groupe ALUSTAL que dans le groupe placebo.

Pour la plupart des scores évalués (Cf. tableau 10), aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes de traitements.

Tableau 10 : Scores des symptômes de rhinoconjonctivite durant la saison pollinique des cyprès et le pic pollinique

| Score des symptômes | Saison | Saison pollinique | | | Pic pollinique | | |
|---|--------|-----------------------|-----------------------|--------|-----------------------|-----------------------|-------|
| | | ALUSTAL (N=17) | Placebo (N=15) | p | ALUSTAL (N=17) | Placebo (N=15) | p |
| Eternuements (0 à 3) Moyenne ± ET (Médiane) | 2001 | 0,60 ± 0,49 (0,52) | 0,67 ± 0,47 (0,63) | NS | 0,78 ± 0,60 (0,77) | 0,92 ± 0,53 (0,94) | NS |
| | 2002 | 0,69 ± 0,45 (0,67) | 0,93 ± 0,60 (0,93) | NS | 0,92 ± 0,62 (0,89) | 1,22 ± 0,73 (1,33) | NS |
| Rhinorrhée (0 à 3) Moyenne ± ET (Médiane) | 2001 | 0,62 ± 0,73 (0,53) | 0,67 ± 0,50 (0,71) | NS | 0,81 ± 0,80 (0,50) | 0,93 ± 0,61 (0,96) | NS |
| | 2002 | 0,70 ± 0,47 (0,65) | 1,01 ± 0,63 (0,90) | NS | 0,99 ± 0,63 (1,11) | 1,33 ± 0,73 (1,34) | NS |
| Prurit nasal (0 à 3) Moyenne ± ET (Médiane) | 2001 | 0,47 ± 0,65 (0,18) | 0,58 ± 0,55 (0,25) | NS | 0,64 ± 0,84 (0,20) | 0,71 ± 0,61 (0,66) | NS |
| | 2002 | 0,51 ± 0,46 (0,43) | 0,95 ± 0,62 (0,90) | 0,0428 | 0,73 ± 0,67 (0,61) | 1,21 ± 0,72 (1,30) | NS |
| Obstruction nasale (0 à 3) Moyenne ± ET (Médiane) | 2001 | 0,47 ± 0,74 (0,12) | 0,66 ± 0,58 (0,73) | NS | 0,55 ± 0,87 (0,06) | 0,83 ± 0,69 (1,10) | NS |
| | 2002 | 0,44 ± 0,45 (0,29) | 1,13 ± 0,74 (1,12) | 0,0180 | 0,67 ± 0,66 (0,59) | 1,30 ± 0,78 (1,20) | 0,015 |
| Score total de rhinite (0 à 12) Moyenne ± ET (Médiane) | 2001 | 2,15 ± 2,52 (1,08) | 2,55 ± 2,05 (2,49) | NS | 2,76 ± 2,98 (1,51) | 3,32 ± 2,27 (2,97) | NS |
| | 2002 | 2,36 ± 1,64 (2,22) | 4,01 ± 2,39 (3,44) | 0,0426 | 3,30 ± 2,42 (3,40) | 5,06 ± 2,66 (4,88) | NS |

| | | | | | | | |
|--|------|-----------------------|--------------------------|--------|-----------------------|-----------------------|--------|
| Rougeur oculaire (0 à 3) Moyenne ± ET (Médiane) | 2001 | 0,22 ± 0,37 (0,06) | 0,45 ± 0,48 (0,27) | NS | 0,32 ± 0,52 (0,09) | 0,56 ± 0,57 (0,43) | NS |
| | 2002 | 0,38 ± 0,49 (0,11) | 0,67 ± 0,64 (0,52) | NS | 0,51 ± 0,59 (0,27) | 0,88 ± 0,73 (0,86) | NS |
| Prurit oculaire (0 à 3) Moyenne ± ET (Médiane) | 2001 | 0,24 ± 0,42 (0,12) | 0,49 ± 0,43 (0,36) | 0,0236 | 0,36 ± 0,61 (0,11) | 0,66 ± 0,55 (0,60) | 0,0235 |
| | 2002 | 0,31 ± 0,46 (0,07) | 0,82 ± 0,50 (0,66) | 0,0072 | 0,42 ± 0,54 (0,16) | 1,10 ± 0,53 (1,06) | 0,0046 |
| Larmoiement (0 à 3) Moyenne ± ET (Médiane) | 2001 | 0,20 ± 0,35 (0,05) | 0,32 ± 0,44 (0,07) | NS | 0,26 ± 0,44 (0,06) | 0,35 ± 0,55 (0,09) | NS |
| | 2002 | 0,15 ± 0,31 (0,04) | 0,55 ± 0,68 (0,27) | NS | 0,17 ± 0,23 (0,04) | 0,73 ± 0,81 (0,47) | NS |
| Score total de conjonctivite (0 à 9) Moyenne ± ET (Médiane) | 2001 | 0,66 ± 1,11 (0,29) | 1,26 ± 1,28 (0,62) | 0,0368 | 0,92 ± 1,53 (0,34) | 1,57 ± 1,47 (1,23) | 0,0216 |
| | 2002 | 0,75 ± 1,07 (0,19) | 2,03 ± 1,72 (1,50) | 0,0063 | 1,00 ± 1,12 (0,44) | 2,71 ± 1,93 (2,75) | 0,0107 |

ET : écart-type

NS : non significatif

Aucune différence significative n'a été montrée entre les groupes de traitement pour le score de médicaments de secours quelles que soient les saisons polliniques ou les pics polliniques.

Réduction du nombre de jours avec présence d'asthme

Aucune différence statistiquement significative entre les groupes de traitement n'a été observée pour le nombre de jours avec présence d'asthme.

Résultats sur les critères de jugement secondaires

Evaluation de l'efficacité par l'investigateur

Les proportions de patients ayant eu une amélioration n'ont pas montré de différence significative entre les groupes de traitement.

Evaluation de la qualité de vie

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence sur l'évaluation de la qualité de vie entre chaque groupe de traitement pendant la durée de l'étude.

TOLERANCE

Un total de 40 événements indésirables (EI) (22 dans le groupe actif et 18 dans le groupe placebo) ont été rapportés par les 14 patients ayant eu au moins un EI (7 patients dans chaque groupe).

Les EI les plus fréquents ont été : « réaction au site d'injection » et « rhinite ». Ces symptômes ont été locaux et bénins.

Deux patients dans le groupe actif ont eu des EI graves pendant l'étude : « décollement pleural » et « pneumothorax » pour un patient, « œdème labial » et « urticaire facial » pour un autre patient 56. Aucun EI grave n'a entraîné de décès.

Conclusion sur l'étude Charpin - AL02.00L02.00F:

Cette étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité clinique et la tolérance de ALUSTAL chez 41 patients randomisés atteints de rhinoconjonctivite allergique au pollen de cyprès.

Un total de 9 scores pour évaluer les symptômes de la rhinoconjonctivite et un score pour les médicaments de recours composent les critères de jugement principaux chez un nombre réduit de sujets. L'analyse de ces scores, évalués au cours de 2 saisons polliniques, multiplient les tests statistiques sans qu'aucun ajustement n'ait été effectué pour en tenir compte. De plus, aucune différence n'a été mise en évidence sur la plupart des scores entre les 2 groupes, ainsi que sur les critères de jugement secondaires.

Cette étude ne permet donc pas d'évaluer une éventuelle quantité d'effet de l'immunothérapie allergique ALUSTAL chez des patients avec une rhinoconjonctivite allergique.

❖ Asthme allergique

➤ Etude VO55^{3,4}

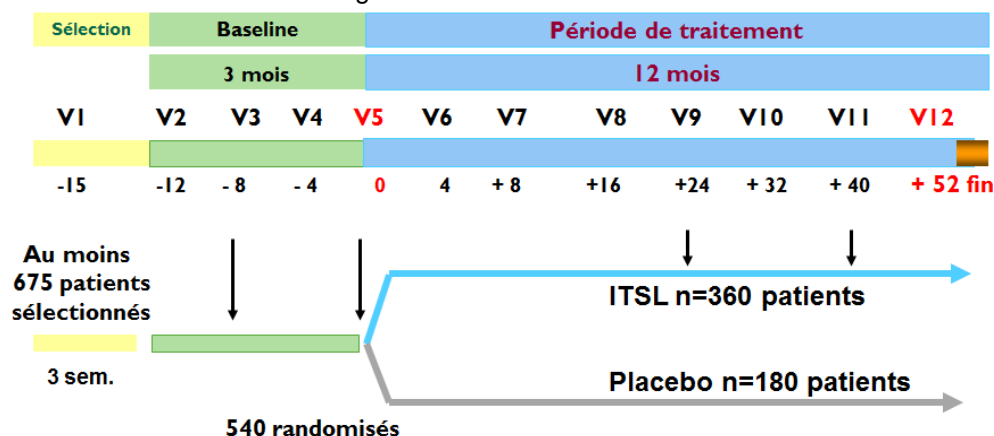
Une étude réalisée en Chine a évalué l'efficacité et la tolérance de STALORAL 300 IR_{STG} comparativement au placebo, dans la réduction des symptômes d'asthme allergique induit par les acariens. Après une période de trois mois, 540 patients atteints d'asthme ont été randomisés et ont reçu pendant 12 mois un traitement journalier de 300 IR_{STG} *Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae* ou un placebo.

| | |
|---------------------------------|---|
| Type de l'étude | Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo. |
| Date et durée de l'étude | L'étude a été réalisée dans 14 centres situés en Chine. Le 1 ^{er} patient (1 ^{ère} visite) a été inclus le 9 octobre 2007 et la dernière visite le 24 juillet 2009. |
| Objectif de l'étude | Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'immunothérapie sublinguale avec STALORAL comparativement au placebo dans la réduction des symptômes d'asthme allergique. |
| METHODE | |
| Critères d'inclusion | Patients masculins et féminins âgés de 16 à 50 ans ayant un asthme allergique induit par les acariens domestiques avec ou sans rhinite allergique perannuelle pendant au moins 1 an et sensibilisés au <i>D. pteronyssinus</i> et <i>D. farinae</i> . |

³ Wang L., Yin J., Fadel R., Montagut A., de Beaumont O., Devillier P. House dust mite sublingual immunotherapy is safe and appears to be effective in moderate, persistent asthma. *Allergy*. 2014;69(9):1181-1188.

⁴ Devillier P, Fadel R, de Beaumont O. House dust mite sublingual immunotherapy is safe in patients with mild-to-moderate, persistent asthma: a clinical trial. *Allergy* 2016;71(2):249-257.

Figure 5 : Schéma de l'étude



Cadre de l'étude

Produits étudiés

STALORAL: (extrait d'allergène d'acariens domestiques *Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae*) 300 IR/ jour, administré par voie sublinguale.

Placebo

Critère de jugement principal

Pourcentage de patients ayant atteint un « bon contrôle de l'asthme » (cf. définition ci-dessous) sur une période de 20 semaines, de la semaine 32 à la semaine 52 (c'est-à-dire entre la visite 10 et la visite 12).

Parmi les critères de jugement secondaires

Pourcentage de patients ayant atteint un contrôle total de leur asthme (cf. définition ci-dessous).

Taille de l'échantillon

Nombre de patients planifiés : 540 randomisés pour un ratio de 2 : 1 (360 dans le groupe de STALORAL et 180 dans le groupe placebo).

Nombre de patients analysés : 484 ont été randomisés (322 dans le groupe STALORAL et 162 dans le groupe placebo).

Méthode d'analyse des résultats

L'analyse des critères a été réalisée sur la population FAS. Le pourcentage des patients ayant atteints un bon contrôle de l'asthme au point d'évaluation a été comparé aux groupes de traitement en utilisant une régression logistique ajustée pour les centres, l'âge, le sexe et l'inclusion avant l'utilisation du bronchodilatateur.

L'odds ratio, associé à son intervalle de confiance à 95 % et la valeur de p du test de Wald ont été fournis.

RESULTATS D'EFFICACITE

Répartition de sujets analysés

La population de tolérance a été de 484 patients randomisés, la population FAS a inclus 465 patients et la population PPS a inclus 423 patients.

Tableau 111: Nombre de patients dans chaque population, par groupe de traitement

| | STALORAL | | Placebo | |
|------------|----------|-------|---------|-------|
| | N | % | N | % |
| Randomisés | 322 | 100,0 | 162 | 100,0 |
| FAS | 308 | 95,7 | 157 | 96,9 |

Durée du suivi

La durée du traitement a été de 12 mois (52 semaines).

Les caractéristiques démographiques ont été similaires dans les 2 groupes.

Tableau 12 : Caractéristiques démographiques

| Catégorie/ Statistiques | | STALORAL (N=308) | Placebo (N=157) | Total (N=465) |
|-------------------------|----------------|---------------------|--------------------|------------------|
| Age (années) | n | 308 | 157 | 465 |
| | moyenne (SD) | 31,2 (8,99) | 31,3 (8,25) | 31,2 (8,74) |
| | IC 95 % | [30,2 ; 32,2] | [30,0 ; 32,6] | [30,4 ; 32,0] |
| | Min-Max | 14 – 50 | 16 – 49 | 14 – 50 |
| Sexe | Féminin N (%) | 165 (53,2 %) | 92 (58,6 %) | 256 (55,1 %) |
| | Masculin N (%) | 144 (46,8 %) | 65 (41,4 %) | 209 (44,9 %) |
| IMC | n | 308 | 157 | 465 |
| | moyenne (SD) | 22,63 (3,472) | 22,99 (3,465) | 22,75 (3,470) |
| | IC 95 % | [22,24 ; 23,02] | [22,45 ; 23,54] | [22,44 ; 23,07] |
| | Min-Max | 16,0 – 45,8 | 15,6 – 36,1 | 15,6 – 45,8 |

Résultats inhérents au critère de jugement principal

Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative du pourcentage de patients avec un bon contrôle de l'asthme dans le groupe STALORAL (85,4 %) comparativement au groupe placebo (81,5 %), p non significatif.

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative sur le pourcentage de patients avec un contrôle total de l'asthme entre le groupe traitement actif (61,0 %) comparativement au groupe placebo (52,9 %), p non significatif.
De même sur la dose de corticoïdes inhalés, aucune différence statistiquement significative entre les 2 groupes n'a été mise en évidence.

Définitions du « bon contrôle de l'asthme » et « contrôle total de l'asthme » :

Le bon contrôle de l'asthme est le critère principal exprimé en « succès » ou « échec ». Un patient est considéré en « succès » si et seulement si le patient remplit les critères du bon contrôle de l'asthme pendant au moins 16 semaines. Le bon contrôle de l'asthme est défini sur une base hebdomadaire. Le patient doit remplir :
au moins 2 des critères suivants :

- Symptômes diurnes de l'asthme : ≤ 2 jours avec un score de symptôme > 1 ,
- Recours aux $\beta 2$ antagonistes : recours ≤ 2 jours à une fréquence ≤ 4 fois par semaine,
- DEP (Débit Expiratoire de Pointe) matinal : $\geq 80\%$ chaque jour,

et tous les critères suivants :

- Réveil nocturne : aucun,
- Exacerbation : aucune,
- Admission aux urgences : aucune impliquant un changement de la thérapie anti asthmatique.

Définition du contrôle total de l'asthme (critère secondaire). Le contrôle total de l'asthme est défini sur une base hebdomadaire. Le patient doit remplir tous les critères suivants :

- Symptômes diurnes de l'asthme : aucun,
- Recours aux $\beta 2$ antagonistes : aucun,
- DEP (Débit Expiratoire de Pointe) matinal : $\geq 80\%$ chaque jour,
- Réveil nocturne : aucun,
- Exacerbations : aucune,
- Admission aux urgences : aucune impliquant un changement de la thérapie anti-asthmatique.

Conclusion sur l'étude V055 :

Cette étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité clinique et la tolérance de STALORAL dans la réduction des symptômes d'asthme allergique induit par les acariens.

Après un an, le contrôle de l'asthme (critère de jugement principal) n'a pas été statistiquement différent entre le groupe STALORAL (85,4%) et dans le groupe placebo (81,5%), p = 0,244.

Aucun événement indésirable grave lié au traitement n'a été signalé.

❖ Autres études

Le laboratoire Stallergènes a fourni des publications d'études cliniques à l'appui de son dossier. Ces données de la littérature ne permettent pas d'évaluer une éventuelle efficacité des APSI compte tenu de lacunes méthodologiques importantes :

- Les études Wüthrich⁵, Ariano⁶, Sablayrolles⁷, Arifhodzic⁸, Mauro⁹ sont des études ouvertes non comparatives non randomisées réalisées chez un nombre limité de sujets (15 à 82 selon les études).
- L'article Fernandez-Tavora¹⁰ est une opinion d'expert sur les protocoles d'instauration et d'entretien du traitement.
- L'étude Serrano¹¹ s'appuie sur des données rétrospectives pour comparer différents types de protocoles d'instauration et d'entretien du traitement.

Le laboratoire ALK a fourni la publication d'une étude¹² clinique ouverte (appelée Summit) qui a évalué le traitement d'entretien de 3 doses de produits (50 IR, 150 IR et 300 IR d'acariens) administrées pendant 6 mois. Elle a été réalisée chez 219 sujets ayant une rhinite allergique. L'absence de groupe contrôle, le schéma ouvert de l'étude et les comparaisons avant-après dans chaque groupe ne permettent pas d'évaluer une éventuelle quantité d'effet des produits utilisés.

❖ Conclusion sur les études cliniques

Deux études randomisées, en double-aveugle, contrôlées versus placebo ont évalué l'efficacité clinique et la tolérance de STALORAL (immunothérapie par voie sublinguale) ou de ALUSTAL (immunothérapie par voie sous-cutanée) chez des atteints de rhino-conjonctivite allergique au pollen de bouleau (n=574) ou de cyprès (n=41).

Dans une étude, les résultats ont montré une réduction significative sur le score des symptômes ajusté sur la prise de traitement symptomatique (critère de jugement principal) en faveur de STALORAL par rapport au placebo, (-30,6%), p<0,0001. Néanmoins, le score a baissé de 2 points sur un score variant de 0 à 18. Cette réduction est donc de faible pertinence clinique. De même façon, une différence statistiquement significative a été mise en évidence sur les critères secondaires mais de faible quantité d'effet.

⁵ Wuthrich B., Gumowski P. L., Fah J., Hurlimann A., Deluze C., Andre C., Fadel R., Carat F. Safety and efficacy of specific immunotherapy with standardized allergenic extracts adsorbed on aluminium hydroxide. *Journal of investigational allergology & clinical immunology: official organ of the International Association of Asthmology.* 2001;11(3):149-156

⁶ Ariano R., Berto P., Tracci D., Incorvaia C., Frati F. Pharmacoeconomics of allergen immunotherapy compared with symptomatic drug treatment in patients with allergic rhinitis and asthma. *Allergy and asthma proceedings: the official journal of regional and state allergy societies.* 2006;27(2):159-163

⁷ Sablayrolles V., Pereira B., Petit I., Fauquert J. L., Labbé A. Désensibilisation aux pollens de graminées chez l'enfant : quels symptômes trois ans après l'arrêt du traitement ? *Revue Française d'Allergologie.* 2012;52(4):311-316

⁸ Arifhodzic N., Al Ahmad M., Panicker R., Al Ahmed N., Fakim N., Mahmood F. Comparison of clinical efficacy and safety Subcutaneous and sublingual immunotherapy in Kuwaiti schoolchildren with seasonal allergic Rhinitis. *Paediatrics Today* 2012;8(1):47-57. 2012;8(7):47-57

⁹ Mauro M., Russello M., Incorvaia C., Gazzola G., Frati F., Moingeon P., Passalacqua G. Birch-apple syndrome treated with birch pollen immunotherapy. *International archives of allergy and immunology.* 2011;156(4):416-422

¹⁰ Fernandez-Tavora L., Justicia J. L., Moreno C., Tabar A. I., Vidal C. Safety evaluation of rapid build-up schedules with IR-standardized allergen extracts for subcutaneous immunotherapy of allergic respiratory diseases. *Expert opinion on drug safety.* 2011 Nov;10(6):947-955

¹¹ Serrano P., Justicia J. L., Sanchez C., Cimarra M., Fernandez-Tavora L., Orovitg A., Moreno C., Guerra F., Alva V. Systemic tolerability of specific subcutaneous immunotherapy with index-of-reactivity-standardized allergen extracts administered using clustered regimens: a retrospective, observational, multicenter study. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology.* 2009;102(3):247-252

¹² Didier et al. Dose-Dependent Immunological Responses after a 6-Month Course of Sublingual House Dust Mite Immunotherapy in Patients with Allergic Rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;168:182-192

Dans l'autre étude, compte tenu des faiblesses méthodologiques (cf. supra), aucune conclusion ne peut être tirée des résultats.

Une étude randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo a eu évalué l'efficacité et la tolérance de STALORAL dans la réduction des symptômes d'asthme allergique induit par les acariens. Après un an, le contrôle de l'asthme (critère de jugement principal) n'a pas été statistiquement différent entre le groupe STALORAL (85,4%) et le groupe placebo (81,5%).

6.1.2 Méta-analyses

Les principales méta-analyses ont été réalisées dans la rhinite allergique et l'asthme allergique et, selon la voie, sublinguale ou sous-cutanée.

Toutes les méta-analyses (Cf. Tableau 13 et 14 ci-dessous) ont inclus des essais randomisés en double aveugle contrôlés versus placebo, à l'exception de 2 méta-analyses (Abramson et Calamita) qui ont aussi inclus des essais en ouvert.

Les allergènes utilisés dans les essais rapportés dans ces différentes méta-analyses étaient des acariens, phanères, moisissures, latex, mélanges d'allergènes, pollens de graminées, ambroisie, cynodon, cyprès, cèdre du japon, bouleau, mélanges de fagales, genévrier de Ashe.

Les études rassemblées dans ces méta-analyses ont utilisé des allergènes de producteurs différents, administrés à des posologies variables et évalués selon des protocoles variables. Malgré cette hétérogénéité, les résultats témoignent globalement de l'efficacité de l'immunothérapie allergénique administrée par voie sublinguale ou sous-cutanée, dans la rhinite et dans l'asthme allergique.

Les résultats de ces méta-analyses sont résumés dans les tableaux 13 et 14 et présentés ensuite de manière synthétique.

Tableau 13 : Méta-analyses - Rhinite allergique

| Auteurs, Année | Patients | Voie d'administration immunothérapie Saisonnalité de l'allergie ou type d'allergènes | Nombre d'études Répartition des sujets Score de symptômes SMD (95% IC) | Nombre d'études Répartition des sujets Score de médicaments de recours SMD (95% IC) | Test d'hétérogénéité Valeur de p |
|--------------------------------------|--------------------|--|--|---|---|
| Calderon et al ¹³ , 2007 | adultes | Voie sous-cutanée Allergie saisonnière | 15 études n =597 ITA n = 466 placebo -0,73 (-0,97 ; -0,50) | 8 études n=320 ITA n = 297 placebo -0,57 (-0,82 ; -0,33) | Score symptômes : I ² =63% p=0,0005 Score médicament : I ² =64%, p=0,0009 |
| Radulovic et al ¹⁴ , 2010 | adultes et enfants | Voie sublinguale Allergie saisonnière et perannuelle | n=2 333 ITA n=2 256 placebo 49 études -0,49 (-0,64 ; -0,34) | n= 1 737 ITA n=1 642 placebo 38 études -0,32 (-0,43 ; -0,21) | Score symptômes : I ² =81%, p<0,00001 Score médicament : I ² =50%, p=0,004 |

¹³ Calderon M. A., Alves B., Jacobson M., Hurwitz B., Sheikh A., Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev. 2007;CD001936.

¹⁴ Radulovic et al. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). Allergy. 2011;66:740–752.

| | | | | | |
|--|--------------------------|--|---|---|--|
| Penagos et al ¹⁵ , 2006 | enfants | Voie sublinguale Allergie saisonnière et perannuelle | 10 études n=484 ITA n=245 placebo -0,56 (-1,01 ; -0,10) | 7 études n=141 ITA, n=138 -0,76 (-1,46 ; -0,06) | Score symptômes : I ² =81% p<0,001 Score médicament : I ² =86% p=0,03 |
| Olaguibel et Alvarez Puebla ¹⁶ , 2005 | enfants | Voie sublinguale Allergie saisonnière et perannuelle | 6 études n=117 ITA n= 115 placebo -0,44 (-1,22 ; 0,3) | 4 études* n=74 ITA n= 72 placebo -1,01 (-2,06 ; 0,04) | I ² = non disponible |
| Compalati et al ¹⁷ , 2009 | adultes et enfants | Voie sublinguale Acariens | 8 études n=194 ITA n= 188 placebo -0,95 (-1,77 ; -0,14) | 4 études n=89 ITA n= 86 placebo -1,88 (-3,65 ; -0,12) | Score symptômes : I ² =93% p<0,00001 Score médicament : I ² =95% p<0,00001 |
| Di Bona et al ¹⁸ , 2010 | adultes et enfants | Voie sublinguale Pollen de graminées | 19 études n=1 518 ITA n=1 453 placebo -0,32 (-0,44 ; -0,21) | 17 études n=1 430 ITA n=1 358 placebo -0,33 (-0,50 ; -0,16) | Score symptômes : I ² = 56% p = 0,002 Score médicament : I ² =78% p=0,0001 |
| Wilson et al, 2005 ¹⁹ | adultes et enfants | Voie sublinguale Allergie saisonnière et perannuelle | n=484 ITA n=398 placebo 21 études -0,42 (-0,69 ; -0,15) | n=405 ITA, n=398 17 études -0,42 (0,63 ; -0,23) | I ² non disponible |

ITA : immunothérapie allergique

95% IC : intervalle de confiance à 95%

*cette méta-analyse a sélectionné des enfants ayant une rhinite allergique ou un asthme allergique. Les résultats sur le score du médicament ne distinguent pas l'affection spécifique des sujets.

SMD (Standardised Mean Difference) : expression de la taille de l'effet en différence moyenne standardisée. La taille d'effet est négligeable entre 0 et 0,2, faible entre 0,2 et 0,5, modérée entre 0,5 et 0,8 et grande au-delà (Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. The Cochrane Collaboration 2011.*)

¹⁵ Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(2):141-8.

¹⁶ Olaguibel J.M., Álvarez Puebla M.J. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. *Invest Allergol Clin Immunol.* 2005;15(1):9-16.

¹⁷ Compalati E et al. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. *Allergy.* 2009;64:1570-1579.

¹⁸ Di Bona D. et al. Efficacy of sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:558-566.

¹⁹ Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2005;60(1):4-12.

Tableau 14 : Meta-analyses - asthme allergique

| Etude, Année | Patients | Voie d'administration Saisonnalité de l'allergie ou type d'allergènes | Nombre d'études Répartition des sujets Score de symptômes SMD (95% IC) | Nombre d'études Répartition des sujets Score de Médicaments SMD (95% IC) | Test d'hétérogénéité Valeur de p |
|---|--------------------|--|--|---|--|
| Abramson et al, 2010 ²⁰ | enfants et adultes | Voie sous-cutanée Allergie saisonnière ou perannuelle | 35 études n= 727 ITA n= 557 placebo -0,59 (-0,83 ; -0,35) | 21 études n= 485 ITA n= 384 placebo -0,53 (-0,80 ; -0,27) | Essais en ouvert Score symptômes : $I^2 = 90\%$ p = 0,00001 Score médicament : $I^2 = 67\%$ p=0,0001 |
| Calamita et al, 2006 ²¹ | adultes et enfants | Voie sublinguale Allergie saisonnière et perannuelle | 9 études n= 150 ITA n= 153 placebo -0,38 (-0,79 ; 0,03) | 6 études n= 132 ITA n= 122 placebo -0,91 (-1,94 ; 0,12) | Essais en ouvert Score symptômes : $I^2 = 64\%$ p = 0,005 Score médicament : $I^2 = 92\%$ p=0,00001 |
| Penagos et al, 2008 ²² | enfants | Voie sublinguale Allergie saisonnière et perannuelle | 9 études n= 232 ITA n= 209 placebo -1,14 (-2,10 ; -0,18) | 7 études n= 192 ITA n= 174 placebo -1,63 (-2,83 ; -0,44) | Score symptômes : $I^2 = 94\%$ p = 0,0001 Score médicament : $I^2 = 95\%$ p=0,0001 |
| Olaguibel et Alvarez Puebla, 2005 ²³ | enfants | Voie sublinguale Allergie saisonnière et perannuelle | 5 études n= 99 ITA n= 94 placebo -1,42 (-2,51 ; -0,34) $I^2 =$ non rapporté | 4 études* n=74 ITA n= 72 placebo -1,01 (-2,06 ; 0,04) | I^2 non disponible |

²⁰ Abramson M.J. et al. Injection allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 8. Art. No.: CD001186. DOI: 10.1002/14651858.CD001186.

²¹ Calamita Z. et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration Method. Allergy. 2006;61:1162-1172.

²² Penagos M. et al. Metaanalysis of the Efficacy of Sublingual Immunotherapy in the Treatment of Allergic Asthma in Pediatric Patients, 3 to 18 Years of Age. Chest. 2008;133:599-609.

²³ Olaguibel J.M., Álvarez Puebla M.J. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. Invest Allergol Clin Immunol. 2005;15(1):9-16.

| | | | | | |
|-------------------------------------|--------------------|------------------------------|--|--|--|
| Compalati et al, 2009 ²⁴ | adultes et enfants | et Voie sublinguale Acariens | 9 études n= 243 ITA n= 233 placebo -0,95 (-1,74 ; -0,15) | 7 études n= 202 ITA n= 195 placebo -1,48 (-2,70 ; -0,26) | Score symptômes : I2 = 93% p = 0,00001 Score médicament : I2 =96% p=0,00001 |
|-------------------------------------|--------------------|------------------------------|--|--|--|

*cette méta-analyse a sélectionné des enfants ayant une rhinite allergique ou un asthme allergique. Les résultats sur le score du médicament ne distinguent pas l'affection spécifique des sujets.

❖ Dans la rhinite allergique

➤ Méta-analyse Calderon

Cette méta-analyse Cochrane a évalué l'efficacité et la tolérance de l'immunothérapie par voie sous-cutanée par rapport au placebo dans la réduction des symptômes et des médicaments de recours. Elle a été inclus un total de 51 essais cliniques randomisés contrôlés versus placebo ayant inclus un total de 2 871 adultes (1 645 ayant reçu un produit actif et 1 226 ayant reçu un placebo) ayant une rhinite allergique.

Les résultats fournis sont fondés sur la taille de l'effet en moyenne standardisée. Les critères de jugement principaux ont été basés sur des scores de symptômes, l'utilisation de médicaments de recours et la tolérance.

La durée de l'immunothérapie a été très variable (3 jours à 3 ans).

Les résultats sur 15 études ont montré une réduction du score des symptômes (SMD) de -0,73 (IC95% : [-0,97 ; -0,50], p < 0,00001).

Les données sur l'utilisation de médicaments de recours ont été retrouvées dans 13 études.

Les résultats ont montré une réduction du score des médicaments de recours (SMD) de -0,57 (IC95% : [-0,82 ; -0,33], p<0,00001).

Une hétérogénéité a été mise en évidence sur ces 2 critères (respectivement I²=63% et I²=64%).

Concernant la tolérance, pour la prise en charge des effets indésirables, une injection d'adrénaline a été nécessaire dans 0,13% des cas dans le groupe immunothérapie (19 injections d'adrénaline sur un total de 14 085 injections d'immunothérapie) et 0,01% des cas dans le groupe placebo (une injection d'adrénaline sur 8 278 injections d'immunothérapie). Il n'y a pas eu de décès. Aucune conséquence à long terme sur la tolérance n'a été retrouvée.

Les auteurs ont conclu que l'immunothérapie par voie sous-cutanée, réalisée chez des sujets ayant une rhinite allergique saisonnière, a montré une réduction significative des symptômes et des médicaments de recours. Selon eux, l'immunothérapie par voie sous-cutanée est particulièrement utile aux patients qui ne répondent pas convenablement aux autres traitements, à condition que l'administration soit surveillée pour que ces patients puissent être traités efficacement et sans délai en cas de réaction allergiques systémiques.

➤ Méta-analyse Radulovic

Cette méta-analyse Cochrane a évalué l'efficacité et la tolérance de l'immunothérapie par voie sublinguale par rapport au placebo dans la réduction des symptômes et des médicaments de recours chez des sujets adultes et enfants ayant une rhinite allergique. Elle a inclus 60 essais cliniques randomisés chez des patients ayant une rhinoconjonctivite. Onze études ont été exclues de l'analyse car elles ne comportaient pas de données suffisantes d'efficacité selon les auteurs. Trente-quatre études ont été réalisées chez l'adulte et 15 chez l'enfant.

Les résultats sur 49 études ont montré une réduction du score des symptômes (SMD) de -0,49 (IC95% : [-0,64 ; -0,34], p<0,00001).

²⁴ Compalati E et al. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. Allergy. 2009;64:570-1579.

Les résultats sur le score des médicaments de recours ne sont disponibles que pour 38 études. Ils ont montré une réduction du score des médicaments de recours (SMD) de -0,32 (IC95% [-0,43; -0,21], $p < 0,00001$).

Une hétérogénéité significative a été mise en évidence sur ces 2 critères (respectivement $I^2=81\%$ et $I^2=50\%$).

Aucune réaction anaphylactique ou effet indésirable grave systémique n'a été observé au cours de ces études. Aucun effet systémique n'a conduit à l'utilisation d'adrénaline.

Les auteurs ont conclu que l'immunothérapie par voie sublinguale est efficace dans la prise en charge de la rhinite allergique et que la voie sublinguale est bien tolérée.

➤ Méta-analyse Penagos

Cette méta-analyse a évalué l'efficacité de l'immunothérapie par voie sublinguale par rapport au placebo dans la réduction des symptômes et des médicaments de recours chez des sujets âgés de 3 à 18 ans ayant une rhinite allergique.

Dix études ont été incluses, comprenant un total de 484 enfants évaluables (245 ayant reçu une immunothérapie et 239 ayant reçu un placebo).

Les résultats sur 10 études ont montré une réduction du score des symptômes (SMD) de -0,56 (IC95% : [-1,1 ; -0,10], $p=0,02$).

Les résultats sur le score des médicaments de recours sont disponibles pour 7 études. Ils ont montré une réduction du score des médicaments de recours (SMD) de -0,76 (IC95% [-1,46 ; -0,06], $p=0,03$).

Une hétérogénéité significative a été mise en évidence sur ces 2 critères (respectivement $I^2=81\%$ et $I^2=86\%$).

Un total de 132 effets indésirables a été rapportés dans le groupe immunothérapie et 28 dans le groupe placebo. Dans le groupe immunothérapie, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été buccaux ($n=51$), nasaux-oculaires ($n=24$) et gastro-intestinaux ($n=23$). Dans le groupe placebo, 15 patients ont rapportés une irritation orale. Aucun décès ni réaction systémique grave n'a été rapporté. Quatre patients ont eu un asthme grave attribué à un surdosage de l'immunothérapie.

Les auteurs ont conclu que l'immunothérapie par voie sublinguale était efficace chez les enfants.

➤ Méta-analyse Olaguibel

Cette méta-analyse a évalué l'efficacité de l'immunothérapie par voie sublinguale par rapport au placebo dans la réduction des symptômes et des médicaments de recours chez des enfants de 14 ans ou moins ayant une rhinite allergique ou un asthme allergique.

Sept études ont été incluses représentant un total de 256 enfants évaluables (129 ayant reçu une immunothérapie et 127 ayant reçu un placebo).

Dans la rhinite allergique, sur 6 études, les résultats n'ont pas montré de différence significative du score des symptômes (SMD): SMD = -0,44 (IC95% : [-1,22 ; 0,3], p non significatif).

De même, les résultats n'ont pas montré de différence significative sur le score des médicaments de recours (SMD) entre les 2 groupes sur 4 études: SMD= -1,01 (IC95% : [- 2,06 ; 0,04], p non significatif). On note que ce score a été estimé sur des enfants ayant une rhinite allergique ou un asthme allergique, sans distinction de la maladie sous-jacente.

Il n'est pas fait mention de test d'hétérogénéité dans la publication.

Aucun effet grave ni effet systémique n'a été relevé dans les études. Un total de 62 effets indésirables ($n=62/129$) a été rapporté dans le groupe immunothérapie et 13 dans le groupe placebo ($n=13/127$), chez des enfants ayant une rhinite allergique ou un asthme allergique.

Malgré des résultats non significatifs, les auteurs ont conclu que l'immunothérapie par voie sublinguale était efficace et bien tolérée chez les enfants.

➤ Méta-analyse Compalati

Cette méta-analyse a évalué l'efficacité de l'immunothérapie par voie sublinguale par rapport au placebo dans la réduction des symptômes et des médicaments de recours chez des adultes et des enfants (âgés de 5 à 56 ans) ayant une rhinite allergique due à un seul type d'allergène (acariens). Huit études pour la rhinite allergique ont été incluses, représentant un total de 382 patients évaluable (194 ayant reçu une immunothérapie et 188 ayant reçu un placebo).

Dans la rhinite allergique, sur 8 études, les résultats ont montré une réduction du score des symptômes (SMD) de -0,95 (IC95% : [-1,77 ; 0,14], p=0,02).

Les résultats sur le score des médicaments de recours sont disponibles pour 4 études. Ils ont montré une réduction du score des médicaments de recours (SMD) de -1,88 (IC95%: [- 3,65; -0,12], p=0,04).

Une hétérogénéité importante et significative a été mise en évidence sur ces 2 critères (respectivement I²=92% et I²=95%).

Aucune donnée concernant la tolérance ne figure dans la publication.

Les auteurs ont conclu à l'efficacité de l'immunothérapie par voie sublinguale dans la prise en charge de la rhinite allergique.

➤ Méta-analyse Di Bona

Cette méta-analyse a évalué l'efficacité de l'immunothérapie par voie sublinguale, par rapport au placebo dans la réduction des symptômes et des médicaments de recours chez des adultes et des enfants (âge médian de 9 à 38 mois, pour 4 études cette information sur l'âge n'est pas disponible) ayant une rhinite allergique.

Dix-neuf études ont été incluses, représentant un total de 2 971 enfants et adultes.

Les résultats, incluant les 19 études, ont montré une réduction du score des symptômes (SMD) de -0,32 (IC95% : [-0,44 ; 0,21, p=0,0001).

Sur 17 études incluses pour lesquelles l'information est disponible, les résultats ont montré une réduction du score des médicaments de recours (SMD) de -0,33 (IC95% [-0,50 ; 0,16], p=0,0001).

Une hétérogénéité a été mise en évidence sur ces 2 critères (respectivement I²=56% et I²=78%).

Un total de 4 856 événements indésirables a été rapporté : 3 286 dans le groupe immunothérapie et 1 570 dans le groupe placebo. Le nombre de sujets sortis des études pour effets indésirables a été de 55 le groupe immunothérapie (3%) et de 12 dans le groupe placebo (0,7%).

Les auteurs ont conclu que l'immunothérapie par voie sublinguale était efficace dans la prise en charge de la rhinite allergique.

➤ Méta-analyse Wilson

Cette méta-analyse a évalué l'immunothérapie par voie sublinguale, par rapport au placebo dans la réduction des symptômes et des médicaments de recours chez des adultes et des enfants (âge non précisé) ayant une rhinite allergique.

Trente-deux études ont été incluses, représentant un total de 959 sujets (484 ayant reçu une immunothérapie et 475 ayant reçu un placebo).

Les résultats sur 21 études ont montré une réduction du score des symptômes (SMD) de -0,42 (IC95% : [-0,69 ; 0,15, p=0,002).

Les résultats sur 17 études, pour lesquelles l'information est disponible, ont montré une réduction du score des médicaments de recours (SMD) de -0,43 (IC95% [-0,63 ; 0,23], p=0,00003).

Une hétérogénéité significative a été montrée pour ces 2 critères (X²= 75,36% et X²=28,48%).

Aucun effet indésirable systémique n'a été rapporté. Des effets indésirable locaux mineurs tels que gonflement et démangeaisons de la muqueuse buccale ont presque toujours été rapportés mais ils ont été rarement graves (aucun détail n'est fournie dans la publication).

Les auteurs ont conclu que l'immunothérapie par voie sublinguale est efficace et bien tolérée dans la prise en charge de la rhinite allergique.

❖ Dans l'asthme allergique

➤ Méta-analyse Abramson

Cette méta-analyse Cochrane a évalué l'efficacité et la tolérance de l'immunothérapie administrée par voie sous-cutanée par rapport au placebo dans la réduction des symptômes et des médicaments de recours chez des sujets adultes et enfants ayant un asthme allergique.

Elle a été inclus des essais cliniques randomisés contrôlés, dont des essais en ouvert, représentant un total de 3 459 patients.

Sur 35 études incluses, les résultats ont montré une réduction du score des symptômes (SMD) de -0,59 (IC95% [-0,83 ; 0,35], $p < 0,00001$).

Sur 21 études, pour lesquelles l'information est disponible, les résultats ont montré une réduction du score des médicaments de recours (SMD) de -0,53 (IC95% : [-0,8 ; -0,27], $p = 0,000065$).

Une hétérogénéité élevée a été mise en évidence sur ces 2 critères (respectivement $I^2 = 90\%$ et $I^2 = 67\%$).

Concernant la tolérance, les auteurs ont estimé qu'une réaction locale devrait être observée pour 16 patients traités par immunothérapie sous-cutanée et qu'une réaction systémique, quelle que soit sa gravité, devrait être rapportée pour 9 sujets traités par immunothérapie sous-cutanée.

Les auteurs ont conclu que l'immunothérapie permet une réduction des symptômes de l'asthme allergique et une moindre consommation de médicaments liés à cette affection mais avec un risque d'effets indésirables à prendre en compte.

➤ Méta-analyse Calamita

Cette méta-analyse a évalué l'efficacité et la tolérance de l'immunothérapie administrée par voie sublinguale par rapport au placebo dans la réduction des symptômes et des médicaments de recours chez des sujets adultes et enfants ayant un asthme allergique.

Elle a été réalisée sur 25 essais cliniques randomisés contrôlés, dont certains en ouvert, ayant inclus un total de 1 706 patients.

Les résultats n'ont montré aucune différence sur le score des symptômes (baisse de -0,38 (IC95% : [-0,79 ; 0,03], p non significatif sur 9 études sélectionnées), ni sur le score des médicaments de recours (baisse de -0,91 sur 6 études (IC95% : [-1,94 ; 0,12], p non significatif).

De plus une hétérogénéité a été mise en évidence dans ces résultats (respectivement sur ces critères, $I^2 = 64\%$ et $I^2 = 92\%$).

Aucun effet grave n'a été rapporté dans les études.

Malgré des résultats non significatifs, les auteurs ont conclu que l'immunothérapie par voie sublinguale est bénéfique dans la prise en charge de l'asthme allergique avec une faible quantité d'effet.

➤ Méta-analyse Penagos

Cette méta-analyse a évalué l'efficacité et la tolérance de l'immunothérapie administrée par voie sublinguale par rapport au placebo dans la réduction des symptômes et des médicaments de recours chez des enfants âgés de 3 à 18 ans et ayant un asthme allergique.

Elle a inclus sur 9 essais cliniques randomisés contrôlés représentant un total de 441 enfants.

Sur les 9 études sélectionnées, les résultats ont montré une réduction du score des symptômes (SMD) de -1,14 (IC95% : [-2,1 ; 0,18], $p = 0,02$).

Les résultats sur le score des médicaments de recours sont disponibles pour 7 études. Ils ont montré une réduction du score des médicaments de recours (SMD) de -1,63 (IC95% : [-2,83 ; 0,44], $p = 0,007$).

Une hétérogénéité très élevée a été mise en évidence sur ces 2 critères (respectivement $I^2 = 94\%$ et $I^2 = 95\%$).

Des événements indésirables ont été rapportés chez 81 sujets dans le groupe immunothérapie et chez 23 sujets dans le groupe placebo. Aucune réaction systémique n'est relevée. Trois patients ont une aggravation de l'asthme dans une étude et un autre cas dans une autre étude.

Les auteurs ont conclu que l'immunothérapie sublinguale permettait une réduction des symptômes de l'asthme allergique et une moindre consommation des médicaments de recours.

➤ Méta-analyse Olaguibel

Cette méta-analyse a évalué l'efficacité de l'immunothérapie par voie sublinguale, par rapport au placebo dans la réduction des symptômes et des médicaments de recours chez des enfants de 14 ans ou moins ayant une rhinite allergique ou un asthme allergique (cf. supra).

Sept études ont été incluses représentant un total de 256 enfants évaluables (129 ayant reçu une immunothérapie et 127 ayant reçu un placebo).

Les résultats sur le score des symptômes est disponible pour 5 études et sur le score des médicaments de recours pour 4 études.

Dans l'asthme allergique, les résultats ont montré une réduction du score des symptômes (SMD) de -1,42 (IC95% : [-2,51 ; -0,34], p=0,01).

Les résultats n'ont pas montré de différence significative du score des médicaments de recours (SMD) entre les 2 groupes: SMD= -1,01 (IC95% : [- 2,06 ; 0,04], p non significatif). On note que ce score a été estimé à partir des résultats chez les enfants ayant une rhinite allergique ou un asthme allergique (cf. supra).

Il n'est pas fait mention de test d'hétérogénéité dans la publication.

Aucun effet grave ni effet systémique n'a été relevé dans les études. Un total de 62 effets indésirables (n=62/129) a été rapporté dans le groupe immunothérapie et 13 dans le groupe placebo (n=13/127), chez des enfants ayant une rhinite allergique ou un asthme allergique.

Les auteurs ont conclu que l'immunothérapie par voie sublinguale permet une réduction des symptômes allergiques.

➤ Méta-analyse Compalati

Cette méta-analyse a évalué l'efficacité de l'immunothérapie par voie sublinguale, par rapport au placebo dans la réduction des symptômes et des médicaments de recours chez des adultes et des enfants (âgés de 5 à 56 ans) ayant une rhinite allergique due à un seul type d'allergène (acariens). Neuf études pour l'asthme allergique ont été incluses représentant un total de 452 patients évaluables (243 ayant reçu une immunothérapie et 209 ayant reçu un placebo).

Sur les 9 études sélectionnées, dans l'asthme allergique, les résultats ont montré une réduction du score des symptômes (SMD) de -0,95 (IC95% : [-1,74 ; 0,15], p=0,02).

Sur 7 études, pour lesquelles l'information est disponible, les résultats ont montré une réduction du score des médicaments de recours (SMD) de -1,48 (IC95% [-2,70; -0,26], p=0,02).

Malgré la sélection sur un seul allergène, une grande hétérogénéité a été mise en évidence (respectivement I²=93% et I²=96% sur ces 2 critères).

Aucune donnée concernant la tolérance ne figure dans la publication.

Les auteurs ont conclu à l'efficacité de l'immunothérapie par voie sublinguale dans la prise en charge de l'asthme allergique.

❖ Dans la conjonctivite allergique

➤ Méta-analyse Calderon

Cette méta-analyse a évalué l'efficacité de l'immunothérapie par voie sublinguale, par rapport au placebo sur le score total des symptômes oculaires et des médicaments de recours chez des adultes et des enfants (à partir de 4 ans) ayant une rhino-conjonctivite ou une conjonctivite allergique.

Un total de 41 études a été inclus dans cette méta-analyse, soit 3 958 patients (n = 2 011 pour l'immunothérapie et n = 1 947 pour le placebo).

Un score des symptômes oculaires a été évalué dans 36 études (n= 1 725 immunothérapie et n=1 674 placebo)

Les résultats ont montré une réduction du score des symptômes (SMD) de -0,41 (IC95% [-0,53 ; -0,28], p<0,00001). Une hétérogénéité entre les études a été mise en évidence (I²=59 %).

Les résultats n'ont pas montré de différence pour le recours aux collyres de recours.

La tolérance n'a pas été évaluée.

Les auteurs ont conclu à l'efficacité de l'immunothérapie par voie sublinguale dans la prise en charge de la rhino-conjonctivite et la conjonctivite en termes de réduction des symptômes oculaires.

❖ **Conclusion sur les méta-analyses**

Les différentes méta-analyses présentées ont été réalisées essentiellement dans la rhinite allergique et l'asthme allergique. La voie sublinguale a fait l'objet de plus de publication que la voie sous-cutanée.

Elles ont sélectionné des essais randomisés en double aveugle contrôlés versus placebo, à l'exception de 2 pour lesquels des essais réalisés en ouvert ont été inclus.

Au sein d'une même méta-analyse, les études sélectionnées peuvent notamment comporter des critères d'évaluation et des critères d'inclusion très variables.

Les faiblesses méthodologiques résident également en particulier dans la réalisation de méta-analyse constituées d'études de méthodologie variable, des extraits allergéniques de différentes sources (pollens, acariens,...), des voies d'administration différentes, des tranches d'âges différents et à des posologies variables.

Les résultats sont toujours exprimés en taille d'effet sur les symptômes et les médicaments de recours alors que les critères d'évaluation ont été très divers selon les études. Des différences ont été montrées entre l'immunothérapie et le placebo avec une faible quantité d'effet pour la plupart des méta-analyses. Néanmoins, les lacunes méthodologiques et une hétérogénéité importante mises en évidence pour toutes les méta-analyses ne permettent pas de conclure clairement sur l'efficacité de l'immunothérapie par rapport au placebo.

06.2 Tolérance

6.2.1 Etudes

Le laboratoire Stallergènes a fourni les résultats de 2 études ayant évalué la tolérance de Alustal.

➤ Etude AL03.03 - Pfaar²⁵

| | |
|---------------------------------------|---|
| Type de l'étude | Etude prospective ouverte |
| Date et durée de l'étude | Date de début d'étude : 21/10/2003 Date de fin d'étude : 28/01/2005 |
| Objectif de l'étude | Evaluer la tolérance de 2 protocoles de montée de doses en cluster avec des extraits standardisés de pollen de graminées, de pollen d'arbres ou d'acariens chez des patients ayant une rhinite allergique, avec ou sans asthme allergique léger à modéré, sensibilisés au pollen de graminées et/ou au pollen d'arbres ou aux acariens. |
| METHODE | |
| Parmi les critères d'inclusion | Sujets âgés de 18 à 55 ans ayant une rhinite allergique et/ou un éventuel asthme allergique léger à modéré Sensibilité clinique aux acariens (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> et/ou <i>Dermatophagoides farinae</i>), aux pollens de graminées, aux pollens d'olivier et de graminées, ou aux pollens de noisetier, d'aulne et/ou de bouleau |

²⁵ Pfaar O., Klimek L., Fischer I., Sieber J., Amoroso S., Moreno Aguilar C., Shah K., Mosges R. Safety of two cluster schedules for subcutaneous immunotherapy in allergic rhinitis or asthma patients sensitized to inhalant allergens. Int Arch Allergy Immunol. 2009;150:102-108.

| Parmi les critères de non inclusion | <p>Immunothérapie aux extraits allergéniques d'acariens ou aux pollens de graminées, aux pollens d'olivier et graminées ou aux pollens de noisetier, aulne et/ou bouleau dans les 3 dernières années</p> <p>Autres allergies pouvant interférer pendant la période de l'étude</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------|----|---|---|---|-----|-----|------|---|-----|------|---|-----|------|---|---|---|---|-----|-----|---|-----|-----|---|-----|-----|----|---|---|----|-----|---|---|-----|---|----|---|---|----|-----|---|----|-----|---|------|---------|-----------------------|-----------------------|-------------|----|---|---|---|---|-----|-----|---|-----|-----|---|-----|-----|---|---|---|----|-----|---|---|-----|---|----|---|---|----|-----|---|---|-----|---|
| Cadre et lieu de l'étude | <p>Allemagne (1 centre), Suisse (2 centres), Italie (1 centre), Portugal (1 centre) et Espagne (3 centres)</p> <p>La montée de dose s'est déroulée par clusters de 2 ou 3 injections. Dans un cluster, chaque injection a été séparée de la suivante par une période de 60 minutes. La dernière injection a été également suivie d'une période d'observation de 60 minutes. Les clusters ont été séparés d'une période de 7 à 10 jours.</p> <p>Pollens</p> <p>protocole de 3 semaines pour les patients allergiques aux pollens de graminées, aux pollens d'olivier et graminées ou aux pollens de noisetier, aulne et/ou bouleau</p> <table border="1" data-bbox="379 680 1447 1055"> <thead> <tr> <th>Jour</th> <th>Cluster</th> <th>Numéro de l'injection</th> <th>Concentration (IR/mL)</th> <th>Volume (mL)</th> <th>IR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">0</td> <td rowspan="3">1</td> <td>1</td> <td rowspan="3">0,1</td> <td>0,1</td> <td>0,01</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0,3</td> <td>0,03</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0,6</td> <td>0,06</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">7</td> <td rowspan="3">2</td> <td>4</td> <td rowspan="3">1</td> <td>0,1</td> <td>0,1</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>0,3</td> <td>0,3</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>0,6</td> <td>0,6</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">14</td> <td rowspan="2">3</td> <td>7</td> <td rowspan="2">10</td> <td>0,1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>0,2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">21</td> <td rowspan="2">4</td> <td>9</td> <td rowspan="2">10</td> <td>0,4</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>0,8</td> <td>8</td> </tr> </tbody> </table> <p>Acariens</p> <p>protocole de 2 semaines pour les patients allergiques aux acariens selon le schéma suivant</p> <table border="1" data-bbox="379 1229 1447 1507"> <thead> <tr> <th>Jour</th> <th>Cluster</th> <th>Numéro de l'injection</th> <th>Concentration (IR/mL)</th> <th>Volume (mL)</th> <th>IR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">0</td> <td rowspan="3">1</td> <td>1</td> <td rowspan="3">1</td> <td>0,1</td> <td>0,1</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0,3</td> <td>0,3</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0,6</td> <td>0,6</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">7</td> <td rowspan="2">2</td> <td>4</td> <td rowspan="2">10</td> <td>0,1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>0,2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">14</td> <td rowspan="2">3</td> <td>6</td> <td rowspan="2">10</td> <td>0,4</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>0,8</td> <td>8</td> </tr> </tbody> </table> | Jour | Cluster | Numéro de l'injection | Concentration (IR/mL) | Volume (mL) | IR | 0 | 1 | 1 | 0,1 | 0,1 | 0,01 | 2 | 0,3 | 0,03 | 3 | 0,6 | 0,06 | 7 | 2 | 4 | 1 | 0,1 | 0,1 | 5 | 0,3 | 0,3 | 6 | 0,6 | 0,6 | 14 | 3 | 7 | 10 | 0,1 | 1 | 8 | 0,2 | 2 | 21 | 4 | 9 | 10 | 0,4 | 4 | 10 | 0,8 | 8 | Jour | Cluster | Numéro de l'injection | Concentration (IR/mL) | Volume (mL) | IR | 0 | 1 | 1 | 1 | 0,1 | 0,1 | 2 | 0,3 | 0,3 | 3 | 0,6 | 0,6 | 7 | 2 | 4 | 10 | 0,1 | 1 | 5 | 0,2 | 2 | 14 | 3 | 6 | 10 | 0,4 | 4 | 7 | 0,8 | 8 |
| Jour | Cluster | Numéro de l'injection | Concentration (IR/mL) | Volume (mL) | IR | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 1 | 1 | 0,1 | 0,1 | 0,01 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 2 | | 0,3 | 0,03 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 3 | | 0,6 | 0,06 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | 2 | 4 | 1 | 0,1 | 0,1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 5 | | 0,3 | 0,3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 6 | | 0,6 | 0,6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 | 3 | 7 | 10 | 0,1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 8 | | 0,2 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 21 | 4 | 9 | 10 | 0,4 | 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 10 | | 0,8 | 8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Jour | Cluster | Numéro de l'injection | Concentration (IR/mL) | Volume (mL) | IR | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 1 | 1 | 1 | 0,1 | 0,1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 2 | | 0,3 | 0,3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 3 | | 0,6 | 0,6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | 2 | 4 | 10 | 0,1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 5 | | 0,2 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 | 3 | 6 | 10 | 0,4 | 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 7 | | 0,8 | 8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Produits étudiés | <p>Alustal</p> <ol style="list-style-type: none"> Extrait d'acariens : mélange de <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (50%) et <i>Dermatophagoides farinae</i> (50%) Extrait de pollens de 5 graminées : mélange de pollen de <i>Dactylis glomerata</i>, <i>Lolium perenne</i>, <i>Phleum pratense</i>, <i>Poa pratensis</i> et <i>Anthoxanthum odoratum</i> (20% de chaque) Extrait de pollens d'olivier et de 3 graminées : mélange de pollen d'<i>Olea europaea</i> (50%) et <i>Dactylis glomerata</i>, <i>Lolium perenne</i>, <i>Phleum pratense</i>, (ensemble pour 50%) Extraits de pollens de noisetier, aulne, bouleau : mélange de pollens de <i>Corylus avellana</i>, <i>Alnus glutinosa</i>, <i>Betula alba</i> (33% de chaque) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Critère de jugement principal | <p>Evaluation de la tolérance</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Taille de l'échantillon | <p>157 patients ont été inclus dans l'étude : 110 patients ont reçu « Alustal mélange de graminées » ou « mélange d'arbres » ou un mélange des deux et 47 patients ont reçu « Alustal mélange d'acariens ».</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | Population en intention de traiter (ITT) : 157 Population de tolérance : 157 Population <i>per</i> protocole (PPP): 138 | | | | | | | | | | | | |
|--|--|---|--|---|--|--|--|--|---|--|--|--------------------------|----------------------------|
| Méthode d'analyse des résultats | Les variables sont décrites en pourcentages avec leurs intervalles de confiance respectifs à 95%. Les variables continues sont décrites à l'aide des moyennes et des médianes et leurs intervalles de confiances correspondants à 95%. | | | | | | | | | | | | |
| Répartition des patients | <table border="1"> <tr> <th colspan="2">Patients inclus = population en Intention de traiter = population de tolérance (n=157)</th> </tr> <tr> <td>Groupe « pollen » (n=110) protocole de 3 semaines (phase de montée de dose)</td> <td>Groupe « acariens » (n=47) protocole de 2 semaines (phase de montée de dose)</td> </tr> <tr> <td>Sortis d'étude (n=4) : <ul style="list-style-type: none"> • Refus de continuer l'étude (n=1) <ul style="list-style-type: none"> • Autre raison (n=3) (visite finale au-delà de la fin de l'étude) </td> <td>Sortis d'étude (n=2) : <ul style="list-style-type: none"> • Pour événements indésirables (1 cas après la visite 5 et 1 cas après la visite 2) </td> </tr> <tr> <td>Non inclus dans l'analyse pour d'autres raisons (n=12) : non-respect de l'intervalle de temps entre les visites ou les injections</td> <td>Non inclus dans l'analyse pour d'autres raisons (n=1) : non-respect de l'intervalle de temps entre les visites ou les injections</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Population <i>per</i> protocole (n=138)</th> </tr> <tr> <td>Groupe « pollen » (n=94)</td> <td>Groupe « acariens » (n=44)</td> </tr> </table> | Patients inclus = population en Intention de traiter = population de tolérance (n=157) | | Groupe « pollen » (n=110) protocole de 3 semaines (phase de montée de dose) | Groupe « acariens » (n=47) protocole de 2 semaines (phase de montée de dose) | Sortis d'étude (n=4) : <ul style="list-style-type: none"> • Refus de continuer l'étude (n=1) <ul style="list-style-type: none"> • Autre raison (n=3) (visite finale au-delà de la fin de l'étude) | Sortis d'étude (n=2) : <ul style="list-style-type: none"> • Pour événements indésirables (1 cas après la visite 5 et 1 cas après la visite 2) | Non inclus dans l'analyse pour d'autres raisons (n=12) : non-respect de l'intervalle de temps entre les visites ou les injections | Non inclus dans l'analyse pour d'autres raisons (n=1) : non-respect de l'intervalle de temps entre les visites ou les injections | Population <i>per</i> protocole (n=138) | | Groupe « pollen » (n=94) | Groupe « acariens » (n=44) |
| Patients inclus = population en Intention de traiter = population de tolérance (n=157) | | | | | | | | | | | | | |
| Groupe « pollen » (n=110) protocole de 3 semaines (phase de montée de dose) | Groupe « acariens » (n=47) protocole de 2 semaines (phase de montée de dose) | | | | | | | | | | | | |
| Sortis d'étude (n=4) : <ul style="list-style-type: none"> • Refus de continuer l'étude (n=1) <ul style="list-style-type: none"> • Autre raison (n=3) (visite finale au-delà de la fin de l'étude) | Sortis d'étude (n=2) : <ul style="list-style-type: none"> • Pour événements indésirables (1 cas après la visite 5 et 1 cas après la visite 2) | | | | | | | | | | | | |
| Non inclus dans l'analyse pour d'autres raisons (n=12) : non-respect de l'intervalle de temps entre les visites ou les injections | Non inclus dans l'analyse pour d'autres raisons (n=1) : non-respect de l'intervalle de temps entre les visites ou les injections | | | | | | | | | | | | |
| Population <i>per</i> protocole (n=138) | | | | | | | | | | | | | |
| Groupe « pollen » (n=94) | Groupe « acariens » (n=44) | | | | | | | | | | | | |
| Nombre de sujets analysés | 157 patients ont participé à l'étude clinique : 47 patients ont été exposés aux allergènes d'acariens, 19 patients aux allergènes des pollens de 5 graminées, 52 patients aux allergènes des pollens d'olivier et de 3 graminées et 39 patients aux allergènes des pollens de noisetier/aulne/bouleau. | | | | | | | | | | | | |
| Caractéristiques des patients | Les caractéristiques démographiques des patients ne diffèrent pas en termes de répartition de l'âge et du sexe. | | | | | | | | | | | | |

RESULTATS DE TOLERANCE

Un total de 361 événements indésirables a été rapporté : 248 dans le groupe pollens (101 [40,7%] dans le groupe « 3 arbres », 121 [48,8%] dans le groupe « divier et graminées » et 26 [10,5%] dans le groupe « graminées seules ») et 113 dans le groupe « acariens ». Environ un tiers des patients dans chaque groupe n'a pas rapporté d'événement indésirable.

Les événements indésirables les plus fréquents dans le groupe « pollens » et dans le groupe « acariens » ont été des réactions locales au site d'injection (34,9% et 44,2%, respectivement). La plupart des événements indésirables ont été légers à modérés.

Dans le groupe « pollens », 5 cas de réactions systémiques (dyspnée : 1 cas, rhinite : 1 cas, céphalée : 2 cas et un événement non spécifié) ont été rapportés dans les 30 minutes après l'injection.

Dans le groupe « acariens », un cas de réaction systémique (asthénie, urticaire et asthme) a été rapporté dans les 30 minutes après l'injection.

Des réactions systémiques au-delà de 30 minutes ont été rapportées dans 8 cas : 1 cas de conjonctivite et 6 cas de symptômes non spécifiques (céphalée : 2 cas, toux : 1 cas, congestion nasale : 1 cas, réaction vasovagale : 1 cas, non spécifié : 1 cas) dans le groupe « pollens » et 1 cas de rhinoconjonctivite dans le groupe « acariens ».

La majorité des événements indésirables dans les deux groupes étaient « non reliés » ou « probablement non reliés » au traitement à l'étude.

Dans le groupe « pollens », 26,6% des événements indésirables ont été considérés comme certainement reliés et 4% comme possiblement reliés au traitement à l'étude et 91% des réactions au site d'injection ayant été considérées comme des événements indésirables certainement reliés au traitement à l'étude.

Dans le groupe « acariens », 15,9% des événements indésirables ont été considérés comme certainement reliés et 15,9% probablement reliés au traitement à l'étude et toutes les réactions au site d'injection ont été jugées comme des événements indésirables certainement reliés au traitement à l'étude.

Dans la plupart des cas (67,1% pour les pollens et 71,1% pour les acariens), les événements indésirables n'ont pas conduit à un changement de schéma posologique. Aucun patient dans le groupe « pollens » et 2 patients dans le groupe « acariens » ont quitté l'étude du fait d'un événement indésirable (les deux pour des crises d'asthme).

Des médicaments ont été nécessaires pour 35,1% des événements indésirables dans le groupe « pollens » et pour 31% des événements indésirables dans le groupe « acariens », aucun patient n'a dû être hospitalisé. Aucune réaction anaphylactique ou autre événement indésirable grave mettant en jeu le pronostic vital n'est survenu pendant l'étude.

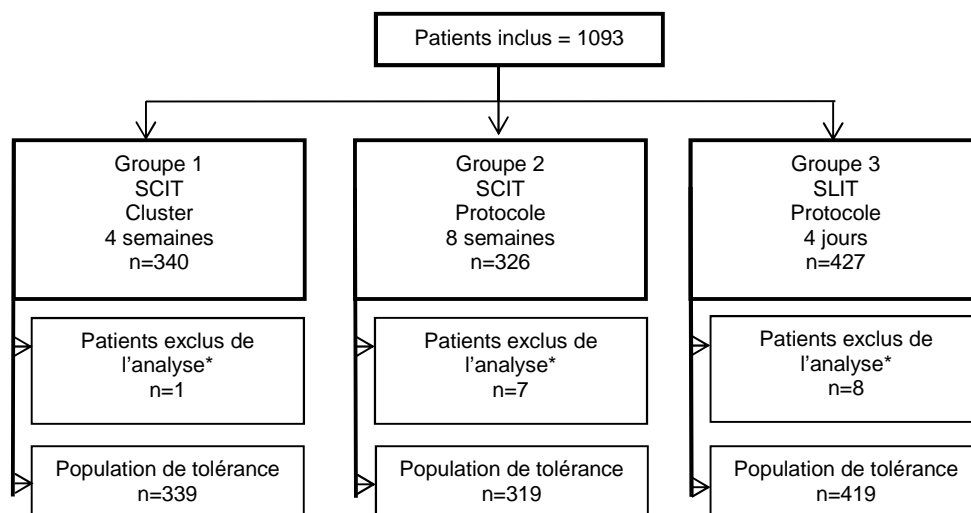
Conclusion de l'étude AL.03.03

Les protocoles de montée de dose en cluster de l'immunothérapie par voie sous-cutanée ont été assez bien tolérés chez les patients adultes atteints de rhinite allergique, avec ou sans asthme léger à modéré, due aux pollens ou aux acariens.

➤ Etude STA.2008-RAPID

| | |
|---------------------------------------|--|
| Type de l'étude | Etude multicentrique rétrospective observationnelle |
| Date et durée de l'étude | Le 1 ^{er} patient (1 ^{re} visite) a été inclus en décembre 2008 et la dernière visite a été effectuée en septembre 2009. |
| Objectif de l'étude | Evaluer la tolérance de régimes d'administration rapides chez des patients atteints d'allergie recevant des extraits allergéniques standardisés par voie sous-cutanée ou sublinguale. |
| METHODE | |
| Parmi les critères d'inclusion | Patients de tous âges avec une affection respiratoire d'origine allergique (rhinite, rhinoconjonctivite ou asthme). Sensibilisation détectée par prick-test cutané ou présence d'IgE spécifiques d'aéroallergènes (acariens, pollens, moisissures ou phanères d'animaux). |
| Cadre et lieu de l'étude | Espagne (106 centres) |
| Produits étudiés | Alustal: suspension d'allergène standardisé adsorbé sur gel d'hydroxyde d'aluminium pour immunothérapie spécifique par voie sous-cutanée. Staloral: solution glycérolée, mannitolée d'extraits allergéniques standardisés pour immunothérapie spécifique par voie sublinguale. |
| Critère de jugement principal | Evaluation de la tolérance |
| Taille de l'échantillon | Nombre de patients planifiés : 840 Nombre de patients inclus : 1093 |
| RESULTATS | |
| Répartition des patients | 1093 patients ont été inclus dans l'étude et répartis en trois groupes : Groupe 1: 339 patients ayant reçu Alustal (voie sous-cutanée) selon un protocole en cluster de 4 semaines. Groupe 2: 319 patients ayant reçu Alustal (voie sous-cutanée) selon un protocole de 8 semaines. Groupe 3: 419 patients ayant reçu Staloral (voie sublinguale) selon un protocole court de 4 jours. La disposition des patients est présentée dans la Figure 6. |

Figure 6 : Répartition des patients



SCIT = Immunothérapie par voie sous-cutanée ; SLIT = Immunothérapie par voie sublinguale

* Critères d'inclusion non remplis ou données de tolérance manquantes

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients sont résumées dans le Tableau 15 pour la population de tolérance.

La proportion de femmes a été plus élevée dans le groupe 1 que dans le groupe 2 et la moyenne d'âge a été à peu près similaire dans tous les groupes.

Plus de patients asthmatiques (avec ou sans rhinite) ont été sélectionnés dans les deux groupes SCIT par rapport au groupe SLIT.

Tableau 25 : Caractéristiques démographiques et médicales des patients

| Variable | Catégorie/ Statistique | Groupe 1 SCIT Cluster 4 semaines (n=339) | Groupe 2 SCIT Conventionnel court 8 semaines (n=319) | Groupe 3 SLIT Conventionnel court 4 jours (n=419) |
|--------------|--|--|---|---|
| Sexe | Homme Femme Manquant | 163 (48,1%) 173 (51,0%) 3 (0,9%) | 183 (57,4%) 132 (41,4%) 4 (1,3%) | 218 (52,0%) 191 (45,6%) 10 (2,4%) |
| Age (années) | n Moyenne ± ET Min – Max | 334 26,2±13,3 4 – 67 | 316 26,7±13,8 5 – 70 | 403 25,0±14,2 3 – 76 |
| Pathologie | Rhinite Asthme Rhinite + asthme Manquant | 145 (42,8%) 19 (5,6%) 164 (48,4%) 11 (3,2%) | 145 (45,5%) 26 (8,2%) 143 (44,8%) 5 (1,6%) | 233 (55,6%) 136 (8,6%) 140 (33,4%) 10 (2,4%) |

La composition d'extraits allergéniques administrés dans les différents groupes de traitement est présentée dans le Tableau 16.

Les espèces *Dermatophagoides* ont été les allergènes les plus fréquemment administrés dans tous les groupes SCIT et SLIT, suivis des pollens de graminées et d'un mélange de pollens de graminées et d'olivier.

**Caractéristiques
des patients et
comparabilité des
groupes**

Tableau 16 : Composition des traitements administrés dans les différents groupes

| | | Groupe 1 SCIT Cluster 4 semaines (n=339) | Groupe 2 SCIT Conventionnel court 8 semaines (n=319) | Groupe 3 SLIT Conventionnel court 4 jours (n=419) |
|----------|---------------------------------------|---|---|--|
| Pollen | Total Pollen | 148 (43,7%) | 155 (48,6%) | 203 (48,4%) |
| | Graminées | 63 (18,6%) | 49 (15,4%) | 88 (21,0%) |
| | Graminées + olivier | 33 (9,7%) | 44 (13,8%) | 68 (16,2%) |
| | Olivier | 4 (1,2%) | 6 (1,9%) | 18 (4,3%) |
| | Herbes | 19 (5,6%) | 20 (6,3%) | 13 (3,1%) |
| | Arbres | 5 (1,5%) | 1 (0,3%) | 3 (0,7%) |
| | Autres ¹ | 24 (7,1%) | 35 (11,0%) | 13 (3,1%) |
| Acariens | Total Acariens | 176 (51,9%) | 146 (45,8%) | 205 (48,9%) |
| | <i>Dermatophagoides</i> <i>sp.</i> | 163 (48,1%) | 144 (45,1%) | 204 (48,7%) |
| | Autres ² | 13 (3,8%) | 2 (0,6%) | 1 (0,2%) |
| Autres | Total Autres | 11 (3,2%) | 11 (3,4%) | 4 (0,9%) |
| | Moisissures | 8 (2,4%) | 3 (0,9%) | 0 |
| | Phanères d'animaux | 1 (0,3%) | 2 (0,6%) | 1 (0,2%) |
| | Mélanges ³ | 2 (0,6%) | 6 (1,9%) | 3 (0,7%) |
| Manquant | Total Manquant | 4 (1,2%) | 7 (2,2%) | 7 (1,7%) |

¹ Cette catégorie inclut les mélanges graminées + olivier + pollen d'arbres, graminées + olivier + pollen d'herbes, graminées + pollen d'arbres.

² Cette catégorie inclut les mélanges de *Dermatophagoides* + autres acariens

³ Cette catégorie inclut les mélanges acariens + pollens, acariens + phanères, acariens + moisissures, acariens + moisissures + pollens.

TOLERANCE

Un total de 259 (24%) patients a rapporté des effets indésirables : 596 réactions locales chez 243 (23%) patients et 40 réactions systémiques chez 28 (2,6%) patients.

Le type de réactions rapportées dans les différents groupes de traitement est présenté dans le Tableau 17.

Tableau 17 : Réactions locales et systémiques rapportées dans les différents groupes

| Type de réaction | Groupe 1 SCIT 4 semaines (n=339) | Groupe 2 SCIT 8 semaines (n=319) | Groupe 3 SLIT 4 jours (n=419) |
|-------------------------|---|---|--|
| Réactions locales | 85 (25,1%) | 87 (27,3%) | 71 (16,9%) |
| Réactions systémiques | 5 (1,5%) | 14 (4,4%) | 9 (2,1%) |

Des réactions locales ont été rapporté chez 85 (25,1%) patients dans le groupe 1, 87 (27,3%) patients dans le groupe 2 et 71 (16,9%) patients dans le groupe 3.

Le pourcentage de réactions systémiques a été de 1,5% (5/339 patients) dans le groupe 1, 4,4% (14/319 patients) dans le groupe 2 et 2,1% (9/419) dans le groupe 3.

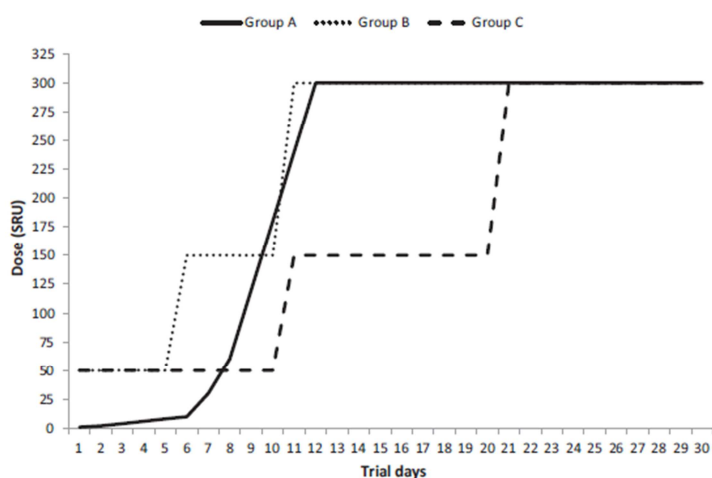
Les réactions ont été légères ou modérées excepté 3 réactions locales sévères chez 2 patients dans le groupe 1 et une réaction locale sévère chez un patient traité dans le groupe 3.

Conclusion de l'étude STA.2008-RAPID

Les résultats de cette étude (non publiée) montrent que les différents protocoles d'administration avec des extraits allergéniques standardisés sont assez bien tolérés à court terme. Les effets indésirables sont essentiellement locaux et sont dus à l'injection sous cutanée de l'immunothérapie. La voie sous-cutanée est mieux tolérée que la voie orale.

➤ Etude Nittner-Marszalska

Le laboratoire ALK a fourni une publication de l'étude Nittner-Marszalska qui a évalué la tolérance de la gamme d'immunothérapie OSIRIS administrée par voie sublinguale. Cet essai multicentrique, randomisé en groupes parallèles, réalisé en Pologne, a évalué la tolérance de trois schémas de montée de doses. Des sujets adultes (n=236), ayant une rhinoconjonctivite allergique modérée à sévère aux pollens de graminées ont été traités par immunothérapie de *Phleum pratense* pendant 30 jours. Dans le groupe A (n= 83), la montée de dose a été effectuée en 11 jours (augmentation habituelle). Dans le groupe B (n=73) elle a été simplifiée en deux étapes (rapide dix jours) et elle a été plus lente (20 jours) dans le groupe C (n= 80).



SRU : Standard Reactivity Units, soit l'Index de Réactivité

L'essai, destiné à décrire la tolérance, n'a pas été conçu pour mettre en évidence une différence entre les groupes.

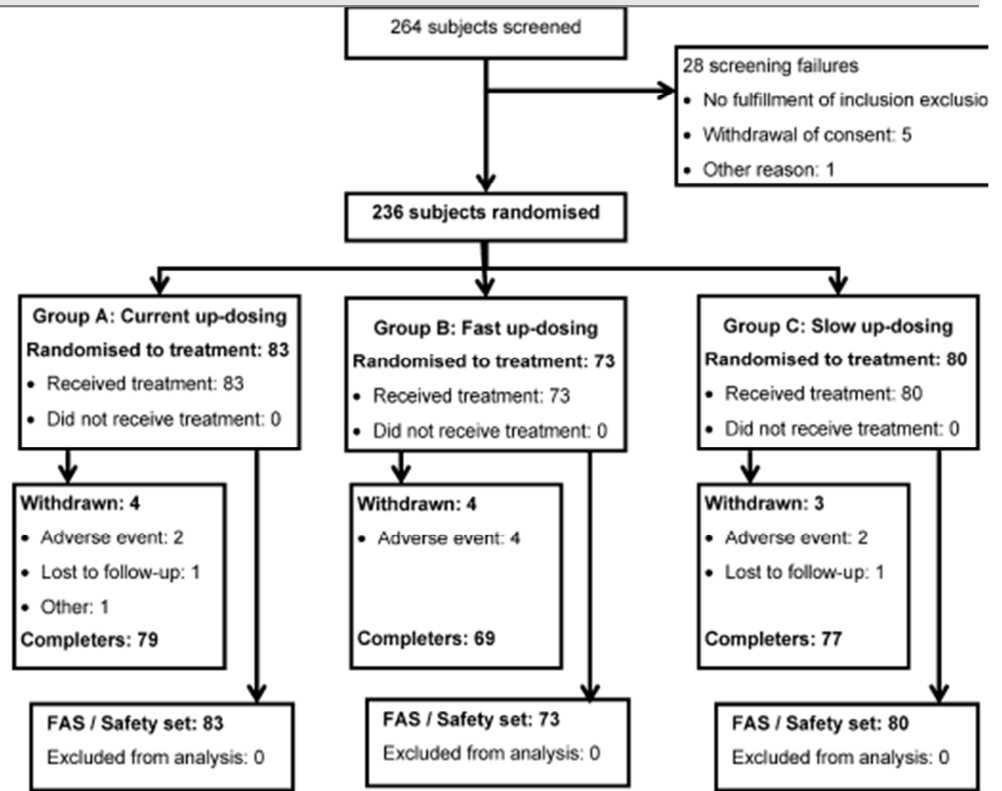
| | |
|---------------------------------------|--|
| Type de l'étude | Etude multicentrique (Pologne) randomisée en groupes parallèles |
| Date et durée de l'étude | Inclusion du 5 septembre 2011 au 4 octobre 2011. |
| Objectif de l'étude | Evaluer la tolérance de différents régimes d'administration chez des patients atteints de pathologie allergique recevant des extraits allergéniques standardisés par voie sublinguale. |
| METHODE | |
| Parmi les critères d'inclusion | Patients de tous âges avec une rhinoconjonctivite allergique Sensibilisation détectée par prick-test cutané ou présence d'IgE spécifiques d'allergènes de graminées |
| Cadre et lieu de l'étude | Pologne (nombre de centres non disponibles) |
| Produit étudié | Osiris, immunothérapie administrée par voie sublinguale |
| Critère de jugement principal | Evaluation de la tolérance |

Taille de l'échantillon

Aucun nombre de patients planifiés n'est fourni

RESULTATS

Répartition des patients



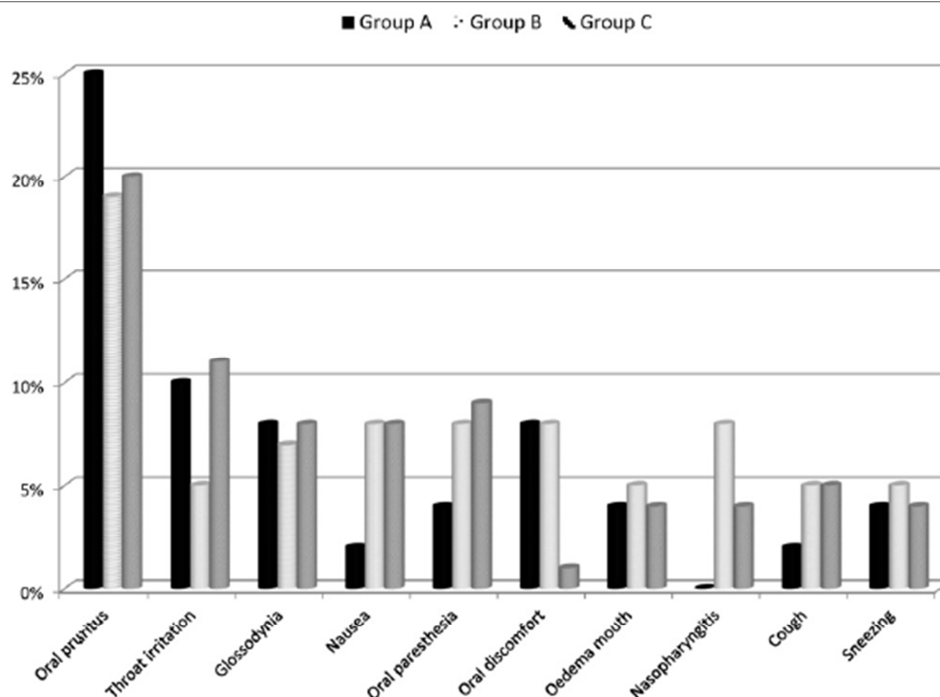
Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques ont été similaires entre chaque groupe, en particulier en termes d'âge, de sexe et d'historique de la rhinoconjonctivite allergique.

TOLERANCE

Un total de 141 sujets (60%) a rapporté au moins un événement indésirable : 47 (57%) dans le groupe A, 45 (62%) dans le groupe B et 49 (51%) dans le groupe C. Pour 126 d'entre eux, ceux-ci ont été liés au traitement,

Les effets indésirables ont été répartis de façon similaire dans les trois groupes, hormis un prurit buccal plus fréquent dans le groupe A.



Aucun décès n'a eu lieu pendant l'étude.

Un total de 5 effets indésirables sévères ont été rapportés : 1 dans le groupe A et 4 dans le groupe B. La nature de ces effets n'est pas identifiée dans la publication.

Conclusion de l'étude Nittner-Marszalska

Les résultats de cette étude montrent que l'immunothérapie administrée par voie sublinguale selon trois différents schémas d'administration de montée de doses rapides sont assez bien tolérés à court terme.

➤ Enquête américaine de pharmacovigilance²⁶

L'American Academy of Asthma and Allergy et l'American College of Asthma and Allergy ont réalisé une enquête de 2008 à 2011 aux Etats-Unis pour quantifier le risque de réactions systémiques anaphylactiques liées à l'immunothérapie administrée par voie sous-cutanée. Environ 18,9 millions d'injections ont été réalisées en 3 ans par l'ensemble des membres de ces deux sociétés savantes.

Le risque de réactions systémiques anaphylactiques a été estimé en moyenne à 1 pour 1 000 injections. Ce risque peut être précisé selon le grade de sévérité de la réaction systémique : 0,71/1 000 de grade 1 (réactions légères, urticaire ou symptômes respiratoires), 0,26/1 000 de grade 2 (réactions modérées, réduction de la fonction respiratoire avec atteinte de 1 ou plusieurs autres organes) et 0,04/1 000 de grade 3 (réactions sévères pouvant mettre en jeu le pronostic vital).

Aucun décès n'a été rapporté.

6.2.2 Données de pharmacovigilance

❖ *Staloral*

Le laboratoire Stallergènes a fourni les données de pharmacovigilance de Staloral (7ème PSUR) couvrant la période du 19 décembre 2014 au 18 décembre 2015.

²⁶ Epstein TG et al. AAAAI and ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, Year 3: what practices modify the risk of systemic reactions? Ann Allergy Asthma Immunol. 2013;110:274-278.

Pendant la période considérée,

- la préparation et la commercialisation des APSI (tous les produits Stallergènes) ont été suspendues suite à la découverte d'erreurs d'étiquetage et de distribution liées à la mise en place d'un nouveau système informatique en août 2015.
- Le nombre estimé de patients exposés à Staloral a été de 201 802, dont 88 793 patients de moins de 18 ans.
- Un total de 2 485 rapports de cas individuels a été collecté : 516 ont été médicalement confirmés et 75 ont été considérés comme graves.

Ce 7^e PSUR inclut également toutes les données de tolérance disponibles depuis la commercialisation de Staloral.

Données cumulées

Staloral est commercialisé depuis 1985. Son exposition cumulée est estimée à 1 340 783 patients dont 376 760 avaient de moins de 18 ans.

Trois cas mortels ont été identifiés. Ils concernaient Staloral Acariens. Dans 2 cas sur 3, l'évaluation a montré que le lien avec Staloral a été peu probable. Les données n'ont pas été suffisantes dans le 3^e cas pour permettre une évaluation.

Les événements indésirables sont rapportés par SOC dans le Tableau 18 suivant :

Tableau 18 : nombre de cas et d'effets indésirables cumulés jusqu'au 18/12/2015, présentés par système-organe

| Système-organe | Nombre de cas | | Nombre d'effets indésirables | |
|--|---------------|------------|------------------------------|------------|
| | Graves | Non graves | Graves | Non graves |
| Affections gastro-intestinales | 256 | 4 828 | 457 | 8 328 |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | 248 | 2390 | 423 | 3 560 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | 123 | 1 585 | 160 | 1 783 |
| Affection de la peau et du tissu sous-cutané | 126 | 1 351 | 168 | 1 718 |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | 31 | 1 117 | 34 | 1 476 |
| Infections et infestations | 49 | 749 | 57 | 834 |
| Affections du système nerveux | 81 | 637 | 101 | 709 |
| Affections oculaires | 25 | 569 | 35 | 740 |
| Affections du système immunitaire | 45 | 237 | 48 | 240 |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | 14 | 232 | 15 | 242 |
| Investigations | 30 | 166 | 37 | 188 |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | 26 | 159 | 32 | 189 |
| Affections psychiatriques | 14 | 106 | 19 | 126 |
| Affections vasculaires | 27 | 60 | 29 | 60 |
| Affections cardiaques | 18 | 78 | 18 | 79 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | 19 | 71 | 19 | 74 |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | 13 | 59 | 17 | 61 |
| Affections gravidiques, puerpérales et périnatales | 6 | 53 | 6 | 58 |
| Affections des organes de reproduction et du sein | 0 | 34 | 0 | 38 |
| Affections du rein et des voies urinaires | 6 | 18 | 7 | 19 |

| Système-organe | Nombre de cas | | Nombre d'effets indésirables | |
|---|---------------|---------------|------------------------------|---------------|
| | Graves | Non graves | Graves | Non graves |
| Affections endocriniennes | 6 | 11 | 6 | 11 |
| Affections hépatobiliaires | 7 | 10 | 7 | 10 |
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées | 11 | 5 | 11 | 5 |
| Caractéristiques socio-environnementales | 1 | 11 | 1 | 11 |
| Actes médicaux et chirurgicaux | 2 | 6 | 2 | 6 |
| Affections congénitales, familiales et génétiques | 0 | 4 | 0 | 4 |
| TOTAL | 1 184 | 14 546 | 1 709 | 20 569 |

Les effets indésirables, graves ou non, ont touché principalement l'appareil digestif (40% d'effets non graves et 27% d'effets graves) et l'appareil pulmonaire (17% d'effets non graves et 25% d'effets graves).

❖ *Alustal et Phostal*

Le 7^e PSUR concernant Alustal et Phostal couvre la période du 30 janvier 2015 au 29 janvier 2016.

Pendant la période considérée,

- Le nombre estimé de patients exposé à Alustal a été de 55 793, incluant 15 064 patients de moins de 18 ans.
- Le nombre estimé de patients exposé à Phostal a été de 79 404, incluant 30 174 patients de moins de 18 ans.
- Un total de 350 rapports de cas individuels a été collecté : 94 ont été médicalement confirmés et 52 ont été considérés comme graves.

Le 7^{ème} PSUR inclut également toutes les données de tolérance disponibles depuis la commercialisation de ces médicaments.

Données cumulées

Depuis leur commercialisation en 2004, l'exposition cumulée est estimée à 359 057 patients dont 116 577 de moins de 18 ans pour Alustal et 429 453 patients pour Phostal dont 182 641 de moins de 18 ans.

Onze cas mortels ont été identifiés, 5 avec Alustal et 6 avec Phostal. Le lien avec les produits a été estimé probable dans 6 cas, possible dans 2 cas, peu probable dans 2 cas et considéré comme non évaluable dans un cas.

Les effets indésirables sont rapportés par SOC dans les tableaux 19 et 20 suivants :

Tableau 19 : nombre de cas et d'effets indésirables cumulés d'Alustal jusqu'au 29/01/2016, présentés par système-organe

| Système-organe | Nombre de cas | | Nombre d'effets indésirables | |
|--|---------------|------------|------------------------------|------------|
| | Graves | Non graves | Graves | Non graves |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | 155 | 113 | 273 | 166 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | 67 | 179 | 101 | 280 |
| Affection de la peau et du tissu sous-cutané | 120 | 89 | 169 | 130 |
| Affections du système immunitaire | 101 | 16 | 102 | 16 |
| Affections gastro-intestinales | 39 | 32 | 56 | 43 |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | 13 | 65 | 13 | 74 |
| Infections et infestations | 31 | 38 | 33 | 42 |
| Affections du système | 32 | 15 | 39 | 18 |

| Système-organe | Nombre de cas | | Nombre d'effets indésirables | |
|---|---------------|------------|------------------------------|------------|
| | Graves | Non graves | Graves | Non graves |
| nerveux | | | | |
| Affections vasculaires | 40 | 8 | 44 | 9 |
| Affections oculaires | 14 | 12 | 17 | 15 |
| Investigations | 21 | 7 | 23 | 8 |
| Affections cardiaques | 22 | 2 | 27 | 3 |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | 3 | 12 | 4 | 14 |
| Affections psychiatriques | 4 | 3 | 5 | 3 |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | 2 | 2 | 3 | 2 |
| Affections des organes de reproduction et du sein | 1 | 2 | 2 | 2 |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | 1 | 2 | 1 | 2 |
| Affections du rein et des voies urinaires | 1 | 0 | 2 | 0 |
| Affections congénitales, familiales et génétiques | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Affections gravidiques, puerpérales et périnatales | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Affections hépatobiliaires | 0 | 1 | 0 | 1 |
| TOTAL | 668 | 599 | 915 | 829 |

Tableau 20 : nombre de cas et d'effets indésirables cumulés de Phostal jusqu'au 29/01/2016, présentés par système-organe

| Système-organe | Nombre de cas | | Nombre d'effets indésirables | |
|--|---------------|------------|------------------------------|------------|
| | Graves | Non graves | Graves | Non graves |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | 121 | 577 | 183 | 920 |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | 202 | 291 | 341 | 420 |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | 179 | 226 | 256 | 286 |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | 16 | 182 | 16 | 224 |
| Infections et infestations | 44 | 106 | 49 | 124 |
| Affections du système immunitaire | 138 | 29 | 139 | 29 |
| Affections gastro-intestinales | 47 | 59 | 65 | 80 |
| Affections du système nerveux | 36 | 61 | 43 | 70 |
| Affections vasculaires | 54 | 21 | 58 | 22 |
| Affections oculaires | 20 | 43 | 22 | 56 |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | 9 | 45 | 9 | 60 |
| Affections cardiaques | 27 | 14 | 28 | 15 |
| Investigations | 18 | 16 | 18 | 16 |
| Affections psychiatriques | 10 | 8 | 11 | 11 |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | 4 | 4 | 5 | 5 |
| Affections gravidiques, puerpérales et périnatales | 0 | 8 | 0 | 8 |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | 1 | 6 | 1 | 6 |

| Système-organe | Nombre de cas | | Nombre d'effets indésirables | |
|---|---------------|--------------|------------------------------|--------------|
| | Graves | Non graves | Graves | Non graves |
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées | 3 | 1 | 4 | 1 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Affections des organes de reproduction et du sein | 0 | 3 | 0 | 3 |
| Affections du rein et des voies urinaires | 1 | 0 | 2 | 0 |
| Affections endocriniennes | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Caractéristiques socio-environnementales | 0 | 2 | 0 | 2 |
| Affections hépatobiliaires | 1 | 0 | 1 | 0 |
| TOTAL | 934 | 1 705 | 1 254 | 2 361 |

A la différence de Staloral, les effets indésirables graves ou non, liés à Alustal qui est administré par voie injectable, concernent principalement des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (4% des effets non graves et 30% des effets graves) et des « troubles généraux et anomalies au site d'administration » (34% des effets non graves et 11% des effets graves).

Phostal est aussi administré par voie sous injectable. Les effets indésirables concernent majoritairement les « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » (39% des effets non graves et 15% des effets graves). Ensuite, les affections respiratoires, thoraciques et médiastinales représentent 33% des effets non graves et 27% des effets graves.

❖ *Iris et Osiris*

Le laboratoire ALK a fourni les données pour les gammes Iris (voie sous-cutanée) et Osiris (voie sublinguale) concernant l'année 2016 en termes d'effets indésirables classés par système-organe (SOC), cf. tableaux 20 et 21 suivants. Le nombre de patients exposé n'est pas connu.

Tableau 20 : nombre de cas et d'effets indésirables de Iris en 2016, présentés par système-organe

| Système organe | Nombre de cas | | Nombre d'effets indésirables | |
|--|---------------|------------|------------------------------|------------|
| | Graves | Non graves | Graves | Non graves |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | 0 | 2 | 0 | 2 |
| Affections oculaires | 0 | 2 | 0 | 3 |
| Affections gastro-intestinales | 0 | 3 | 0 | 5 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | 0 | 19 | 0 | 39 |
| Infections et infestations | 0 | 4 | 0 | 4 |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | 0 | 8 | 0 | 11 |
| Investigations | 0 | 2 | 0 | 3 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | 0 | 3 | 0 | 11 |
| Affections du système nerveux | 0 | 4 | 0 | 4 |
| Affections des organes de reproduction et du sein | 0 | 2 | 0 | 4 |
| Affections psychiatriques | 0 | 3 | 0 | 3 |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | 1 | 8 | 1 | 14 |
| Affection de la peau et du tissu sous-cutané | 0 | 7 | 0 | 11 |
| TOTAL | 1 | 68 | 1 | 115 |

Tableau 21 : nombre de cas et d'effets indésirables de Osiris en 2016, présentés par système-organe

| Système organe | Nombre de cas | | Nombre d'effets indésirables | |
|--|---------------|-------------|------------------------------|-------------|
| | Graves | Non graves | Graves | Non graves |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | 3 | 5 | 2 | 9 |
| Affections cardiaques | 2 | 5 | 2 | 5 |
| Affections endocriniennes | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | 2 | 32 | 0 | 44 |
| Affections oculaires | 2 | 62 | 3 | 91 |
| Affections gastro-intestinales | 6 | 341 | 13 | 798 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | 7 | 96 | 3 | 146 |
| Affections hépatobiliaires | 0 | 1 | 0 | 2 |
| Affections du système immunitaire | 1 | 14 | 0 | 23 |
| Infections et infestations | 4 | 45 | 5 | 67 |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | 0 | 112 | 0 | 150 |
| Investigations | 1 | 5 | 1 | 9 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | 0 | 3 | 0 | 3 |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | 2 | 9 | 0 | 19 |
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Affections du système nerveux | 4 | 79 | 6 | 124 |
| Affections gravidiques, puerpérales et périnatales | 1 | 6 | 1 | 13 |
| Troubles liés à l'utilisation du produit | 0 | 7 | 0 | 8 |
| Affections psychiatriques | 2 | 8 | 2 | 13 |
| Affections du rein et des voies urinaires | 0 | 3 | 0 | 4 |
| Reproductive system and breast disorders | 0 | 2 | 0 | 2 |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | 6 | 249 | 4 | 529 |
| Affection de la peau et du tissu sous-cutané | 8 | 114 | 12 | 207 |
| Caractéristiques socio-environnementales | 0 | 2 | 0 | 2 |
| Actes médicaux et chirurgicaux | 0 | 9 | 0 | 16 |
| Affections vasculaires | 1 | 4 | 1 | 5 |
| TOTAL | 53 | 1214 | 56 | 2290 |

Les effets indésirables de la gamme Iris, administrée par voie sous-cutanée, concernent principalement des réactions liés à l'administration du produit, puis des troubles liés à la sphère respiratoire.

Concernant Osiris, administré par voie sublinguale, les effets indésirables concernent majoritairement des troubles gastro-intestinaux (environ 1/3 des effets non graves et ¼ des effets graves), puis des troubles liés à la sphère respiratoire.

❖ Publication sur la voie sublinguale²⁷

En 2013, la World Allergy Organization a publié une synthèse sur la tolérance de l'immunothérapie par voie sublinguale. Cette organisation a estimé que l'immunothérapie par voie sublinguale était mieux tolérée que la voie sous-cutanée. Les événements indésirables sont fréquents mais le plus souvent locaux et attendus. Ils apparaissent en début de traitement et disparaissent généralement dans les jours ou semaines qui suivent le début du traitement sans qu'il soit besoin de les prendre spécifiquement en charge. Quelques cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés avec la forme comprimé mais sans qu'aucune d'entre elles ait mis en jeu le pronostic vital du patient. Il convient de noter que les formes comprimés ou lyophilisats ne permettent pas d'adapter la montée en dose à la susceptibilité individuelle. Dans 2 de ces cas, les patients avaient des antécédents de réactions systémiques sévères avec la voie sous-cutanée.

Conclusions sur les données de tolérance

Concernant les APSI administrés par voie sublinguale, pour les gammes de produits des 2 laboratoires, les effets indésirables, graves ou non, affectent principalement l'appareil digestif puis l'appareil pulmonaire.

Les données cumulées depuis plus de 10 ans pour Alustal, administré par voie injectable, montrent que les effets indésirables, graves ou non, concernent principalement des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales puis les « troubles généraux et anomalies au site d'administration ».

Pour Phostal, aussi administré par voie sous injectable, la fréquence de ces 2 types d'effets indésirables est inversée ; ils concernent d'abord les « troubles généraux et anomalies au site d'administration » puis les affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.

Comme pour Phostal, les effets indésirables de la gamme Iris, administrée par voie sous-cutanée, concernent principalement des réactions liées à l'administration du produit, puis des troubles liés à la sphère respiratoire.

Par ailleurs, la World Allergy Organization a estimé que l'immunothérapie par voie sublinguale était mieux tolérée que la voie sous-cutanée. Les événements indésirables sont fréquents mais le plus souvent locaux, attendus et disparaissent généralement au cours du traitement.

07 CAS PARTICULIER DU DIAGNOSTIC

En complément de l'interrogatoire, les tests cutanés (prick-test) sont un des éléments essentiels de l'enquête allergique.

Ils sont pratiqués avec des extraits purifiés d'allergènes par les techniques du prick-test (administration d'allergène à l'aide d'une lancette) ou de l'intradermo-réaction (on injecte une petite dose de produit allergénique). Les prick-tests sont réalisés sur les faces antérieures des avant-bras ou sur le dos. La quantité d'allergène introduite est par cette technique bien inférieure à celle des intradermoréactions qui atteint le derme vascularisé.

Le choix d'un prick-test a sa place dans l'exploration allergologique d'un patient. Par sa facilité de mise en œuvre, son assez bonne reproductibilité et sa tolérance, il a supplanté les autres tests cutanés d'explorations.

²⁷ Canonica G.W. et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. World Allergy Org J 2014;7:6

08 CONCLUSIONS

Préambule :

Les APSI sont des médicaments utilisés dans les formes sévères d'allergie, chez l'adulte et chez l'enfant. L'objectif de l'immunothérapie est d'apporter un traitement étiologique et personnalisé. Ils ne sont pas des spécialités pharmaceutiques et ne font pas l'objet d'une AMM. Ils n'ont donc pas d'indications thérapeutiques.

Le spécialiste allergologue doit adapter la composition du traitement immunothérapeutique au profil allergique et à la susceptibilité individuelle de chaque patient. La composition, la progressivité de la phase d'instauration du traitement, la dose d'entretien et la durée de traitement sont décidées en fonction de chaque cas patient.

Les données cliniques ayant évalué leur efficacité et leur tolérance, ainsi que les recommandations nationales et internationales s'inscrivent dans le cadre dans la prise en charge de la rhinite allergique et de l'asthme allergique. Leurs autres utilisations paraissent très diverses et marginales. Les conclusions concernant la gravité des affections, l'efficacité et les effets indésirables, les alternatives disponibles, leur place dans la stratégie thérapeutique et leur intérêt pour la santé publique sont donc présentés dans le cadre de ces affections.

08.1 Gravité des allergies concernées

8.1.1 Rhinite allergique

Les APSI sont généralement prescrits dans la prise en charge de la rhinite ainsi que dans l'asthme allergique.

La rhinite allergique, et les rhinoconjonctivites allergiques (la rhinite est associée à une conjonctivite dans 40 à 60% des cas²⁸), s'accompagnent de symptômes entraînant une gêne et pouvant altérer la qualité de vie par les perturbations qu'elles entraînent.

Il peut être observé une dégradation de la qualité du sommeil, une fatigue diurne, une réduction des capacités d'apprentissage des enfants et des adolescents ou des performances au travail des adultes^{29,30}. Cette atteinte est plus marquée avec les allergies perannuelles qu'avec les allergies polliniques³¹.

Elle survient le plus souvent brutalement, au contact des pollens, des acariens ou encore des poils d'animaux, allergènes de l'environnement auxquels il est, le plus souvent, très difficile de se soustraire.

Selon certains auteurs, la rhinite allergique multiplie environ par trois le risque de développer un asthme chez l'adulte³². Elle est fréquemment associée à un asthme.

²⁸ Singh K. et al. The epidemiology of ocular and nasal allergy in the United States, 1988-1994. *J Allergy Clin Immunol* 2010 ;126(4):778-783.

²⁹ Braun J-J et al. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et physiopathologie exclues). *Rev Mal Respir*. 2010;27:S79-S105.

³⁰ Miguères M. et al. Characteristics of patients with respiratory allergy in France and factors influencing immunotherapy prescription: a prospective observational study (REALIS). *Int J Immunopathol Pharmacol*.2011;24(2):387-400.

³¹ Boxal N. et al. The Burden of Allergic Rhinitis and Allergic Asthma Systematic literature review and database feasibility Report. MAPI 2016.

³² Shaaban R. et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet* 2008;372:1049-57.

8.1.2 Asthme allergique aux acariens

L'asthme allergique est une maladie chronique fréquente pouvant être grave. Il se caractérise par une évolution possible vers un handicap et une dégradation de la qualité de vie. Lorsqu'il n'est pas suffisamment contrôlé par les traitements symptomatiques, il expose à une altération de la fonction respiratoire, une limitation de l'activité physique et des exacerbations qui peuvent nécessiter une prise en charge médicale urgente. Il peut exceptionnellement engager le pronostic vital.

08.2 Efficacité et effets indésirables éventuels

8.2.1 Efficacité

Quelle que soit l'affection visée, rhinite ou asthme allergique, les essais cliniques ayant évalué l'efficacité des APSI présentent fréquemment de nombreux biais méthodologiques qui rendent difficiles leurs interprétations. Néanmoins ils suggèrent un effet de ces produits.

Des méta-analyses ont réalisées sur des essais généralement de petits effectifs aux critères d'inclusion très variables et des allergènes très différents. Elles sont source d'un important facteur d'hétérogénéité qui ne permet pas de conclure clairement.

L'ensemble des données met donc en évidence une efficacité des APSI faible mais mal démontrée.

8.2.2 Tolérance

La voie sublinguale conduit à des effets indésirables généralement bénins. Ils sont principalement gastro-intestinaux et respiratoires.

La voie sous-cutanée entraîne des effets indésirables plus fréquemment et une gravité plus élevée. Cette voie d'administration conduit essentiellement à un risque d'effet indésirable au site d'injection et concerne la sphère respiratoire. Ils apparaissent en début de traitement et disparaissent généralement dans les jours ou semaines qui suivent le début du traitement sans qu'il soit besoin de les prendre spécifiquement en charge.

Les APSI réalisées à partir de venins d'hyménoptères ne sont disponibles que pour la voie sous-cutanée.

Les données de pharmacovigilance et les méta-analyses montrent que la voie sous-cutanée est moins bien tolérée que la voie sublinguale. Une enquête américaine estime que le risque de réactions systémiques anaphylactiques pour la voie sous-cutanée est en moyenne à 1 pour 1 000 injections.

08.3 Alternatives thérapeutiques

ACARIZAX est à base d'extraits allergéniques standardisés d'acariens administré par voie sublinguale. Il est indiqué « chez les adultes (âgés de 18 à 65 ans) qui, sur la base d'un diagnostic réunissant une histoire clinique évocatrice et la positivité d'un test de sensibilisation aux acariens de la poussière de maison (prick test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques), présentent :

- une rhinite allergique persistante modérée à sévère aux acariens insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques
et/ou

- un asthme allergique aux acariens insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés et associé à une rhinite allergique légère à sévère aux acariens. L'asthme du patient doit être soigneusement évalué avant l'instauration du traitement (voir rubrique « contre-indications » de l'AMM³³). »

³³ ACARIZAX est contre-indiqué chez les patients ayant un VEMS < 70 % de la valeur théorique (après un traitement médicamenteux adapté) lors de l'initiation du traitement et en cas d'exacerbation sévère d'asthme au cours des 3 mois précédant la mise sous traitement.

GRAZAX est un médicament à base d'extrait allergénique de pollen de fléole des prés. Il a l'AMM dans le « traitement de désensibilisation afin de modifier l'évolution de la rhinite et de la conjonctivite allergiques déclenchées par les pollens de graminées chez les adultes et les enfants (à partir de 5 ans) ayant une symptomatologie clinique imputable à une allergie aux pollens de graminées avec confirmation diagnostique par un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées.

Les enfants pouvant bénéficier de ce traitement doivent être sélectionnés de façon rigoureuse. »

ORALAIR est composé d'extrait allergénique de pollens des graminées suivantes :

- dactyle agglomérée (*Dactylis glomerata* L.)
- flouve odorante (*Anthoxanthum odoatum* L.)
- ivraie vivace (*Lolium perenne* L.)
- pâturin des prés (*Poa pratensis* L.)
- fléole des prés (*Phleum pratense* L.).

Il est administré par voie sublinguale. Il a l'AMM dans le « traitement de la rhinite allergique, avec ou sans conjonctivite, aux pollens de graminées, chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 5 ans), ayant une symptomatologie clinique significative avec confirmation diagnostique par un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées. »

Tableau 1 : médicaments comparateurs des APSI

| SPÉCIALITÉ <i>Laboratoire</i> | Extrait allergénique | Résumé de l'indication | Date de l'avis | SMR | ASMR | Prise en charge (taux) |
|--|---------------------------|--|-------------------|--------|-----------------------------------|---------------------------------|
| ACARIZAX lyophilisat oral <i>ALK-ABELLO</i> | acariens | rhinite allergique persistante modérée à sévère insuffisamment contrôlé et/ou asthme allergique insuffisamment contrôlé associé à une rhinite allergique légère à sévère | 22 février 2017 | Faible | Niveau V (absence d'amélioration) | Non |
| GRAZAX lyophilisat oral <i>ALK-ABELLO</i> | pollen de fléole des prés | désensibilisation afin de modifier l'évolution de la rhinite et de la conjonctivite allergiques | 20 janvier 2016* | Faible | Niveau IV (amélioration mineure) | Oui (15%) |
| ORALAIR comprimé sublingual <i>STALLERGENES</i> | pollens de graminées | rhinite allergique, avec ou sans conjonctivite | 28 mars 2012 | Faible | Niveau IV (amélioration mineure) | Oui (15%) |

*date de la dernière évaluation. Les précédentes évaluations du SMR et de l'ASMR de GRAZAX sont présentées en annexe 2.

Les alternatives thérapeutiques sont donc ACARIZAX, GRAZAX et ORALAIR, qui ont une autorisation de mise sur le marché (AMM). D'indications précises, elles ne couvrent pas l'ensemble des allergènes, ni des affections, ni des dosages.

08.4 Place dans la stratégie thérapeutique

Quelle que soit l'allergie, 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 (accord professionnel)³⁴.

Aucune immunothérapie ne doit être débutée en l'absence de diagnostic précis de sensibilisation allergénique et du poids de cette sensibilisation dans les symptômes du patient. Elle doit être réévaluée à un an en termes d'efficacité et de tolérance afin de juger s'il y a lieu de la poursuivre.

L'immunothérapie allergénique réduit l'inflammation induite par l'allergène en agissant de façon étiologique sur le système immunitaire (accord professionnel).

Seuls certains allergènes ont bénéficié d'études permettant des recommandations.

La commission de la Transparence a précisé lors de l'évaluation de GRAZAX et ORALAIR (avis du 21 juillet 2010 et avis du 28 mars 2012) que « Le traitement par immunothérapie allergénique nécessite que : le patient soit motivé, la gêne subie suffisamment importante et le résultat du traitement symptomatique insuffisant ; l'allergène soit identifié par l'interrogatoire du patient et des tests cutanés et/ou sanguins. »

Les alternatives thérapeutiques sont à base d'extraits standardisés de différents allergènes. Ils ne couvrent donc pas l'ensemble des allergènes qui peuvent être proposés dans une prise en charge par les APSI. De plus les APSI ont des posologies variables adaptées à chaque patient. La place des APSI par rapport à ACARIZAX, GRAZAX et ORALAIR est donc difficile à préciser.

8.4.1 Rhinite allergique

Sur la base d'un consensus international³⁵, la stratégie thérapeutique dans la rhinite allergique a été précisée en France dans le cadre d'un consensus d'experts regroupant différentes sociétés savantes françaises (Société Française d'Allergologie, Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou, Société Française de Documentation et de Recherche en Médecine Générale et Société Française de Pédiatrie)^{34,36}.

Pour le traitement médicamenteux :

- Antihistaminiques :
 - L'efficacité des antihistaminiques a été démontrée sur tous les symptômes nasaux, y compris, mais à un moindre degré, l'obstruction nasale (grade A)
 - Il est impossible de différencier ces médicaments en termes d'efficacité sur les symptômes de rhinite (grade C).
 - Ceux de première génération sont sédatifs (grade A). Seuls les anti-H1 de deuxième génération doivent être prescrits dans une rhinite allergique (accord professionnel).
- Corticoïdes :
 - L'efficacité des glucocorticoïdes locaux a été démontrée sur l'ensemble des symptômes de la rhinite allergique (grade A)
 - Leur efficacité est globalement supérieure à celle des anti-H1 sur les symptômes nasals (grade A)

³⁴ 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;27:S79-S105.

³⁵ Bousquet J. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). Allergy 2008;63(S86):8-160.

³⁶ 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;27:S79-S105.

- Il n'y a pas de démonstration probante d'une différence d'efficacité clinique entre les corticoïdes locaux (grade C).
- La tolérance locale et générale est excellente, aux posologies recommandées dans la rhinite (grade A).
- Les glucocorticoïdes locaux sont indiqués en première intention en cas de rhinite allergique sévère et en seconde intention en cas d'échec des anti-H1 (accord professionnel).
- Dans tous les cas, et particulièrement chez l'enfant, la dose minimale efficace de glucocorticoïdes nasals doit être recherchée (accord professionnel).
- Les glucocorticoïdes systémiques administrés par voie intramusculaire sont à proscrire (grade C). Les glucocorticoïdes administrés *per os* sont à éviter. Ils ne sont prescrits que sur de courtes durées du fait de leurs effets indésirables (accord professionnel).

Place des APSI dans la stratégie thérapeutique

Dans la rhinite provoquée par les pollens, l'immunothérapie est recommandée lorsque la rhinite est sévère, mal contrôlée par les médicaments symptomatiques ou que le traitement est refusé par le patient ou responsable d'effets indésirables importants. La positivité des tests allergologiques doit être corrélée avec les symptômes de rhinite.

Dans la rhinite perannuelle, l'immunothérapie est recommandée lorsque la rhinite est sévère et/ou prolongée, surtout lorsqu'elle s'accompagne d'un asthme léger ou modéré.

Ils représentent le traitement étiologique personnalisé de seconde intention dans la rhinoconjonctivite sévère.

Les APSI permettent de proposer des mélanges dans le cas d'allergies complexes³⁷ en respectant des règles de bonne pratique (mélange d'allergènes compatibles, mise en évidence du poids des différentes allergies dans la dégradation de la qualité de vie du patient). Ils permettent la prise en charge des patients polyallergiques.

Au total, les APSI représentent un traitement de seconde intention dans la rhinite allergique sévère lorsque les traitements médicamenteux symptomatiques sont insuffisants ou mal tolérés, ou de troisième intention lorsque les allergènes concernés sont ceux disponibles dans les spécialités ACARIZAX, GRAZAX ou ORALAIR.

8.4.2 Asthme allergique

La prise en charge thérapeutique de l'asthme est fondée sur l'escalade des moyens thérapeutiques avec principalement deux types de médicaments à visée symptomatique :

- les traitements de la crise : les bronchodilatateurs bêta-agonistes inhalés de courte durée d'action utilisés ;
- les traitements de fond : les corticoïdes inhalés en monothérapie ou en association à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action, un anti-leucotriène, un anticholinergique, ou à la théophylline à libération prolongée. Dans les asthmes persistants sévères, il peut être ajouté de la théophylline et en cas d'échec de ces traitements, un corticoïde oral en cure courte ou continue. L'omalizumab (anti-IgE), dans les asthmes sévères allergiques, et le mépolizumab (anti IL5), dans les asthmes à éosinophiles peuvent être des alternatives à la corticothérapie orale.

³⁷ Demoly P. et al. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based Approach. Allergy Asthma Clin Immunol. 2016. 12:2. DOI 10.1186/s13223-015-0109-6

Place des APSI dans la stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique dans l'asthme chez le patient de plus de 12 ans a récemment fait l'objet d'une recommandation française³⁸. Cette recommandation s'appuie sur la conférence d'experts de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) en 2007³⁹.

L'immunothérapie allergénique peut être ajoutée au traitement habituel de l'asthme lorsque le tableau clinique et les résultats biologiques témoignent de la responsabilité particulière d'un allergène pour lequel une efficacité et une tolérance ont été documentés dans la littérature (acariens, graminées, bouleau, ambroisie), (grade B).

La voie sous-cutanée est efficace, mais non dénuée de risques (anaphylaxie, exacerbation d'asthme). Il faut respecter les règles strictes de sécurité si la voie sous-cutanée est utilisée. La voie sublinguale est efficace et plus sûre (grade A).

Les contre-indications sont fondées sur les risques anaphylactiques et d'exacerbation d'asthme observés avec la voie sous-cutanée : asthme mal contrôlé, patient sous bêtabloquant (en raison du risque de neutralisation de l'effet d'une injection d'adrénaline), mauvaise observance attendue et maladies sous-jacentes sévères ou auto-immunes.

Selon la SPLF (2007), l'immunothérapie allergénique ne peut être proposée qu'à des patients ayant un asthme contrôlé avec une fonction ventilatoire proche de la normale (VEMS > 70 % de la valeur théorique) du fait du risque de bronchospasme. Cette recommandation s'appuyait essentiellement sur les résultats observés avec l'immunothérapie allergénique sous-cutanée. Actuellement, les médecins compétents dans la prise en charge des maladies allergiques utilisent surtout l'immunothérapie allergénique par voie sublinguale et l'utilisent en pratique, non seulement pour les asthmes contrôlés mais également pour les asthmes partiellement contrôlés avec un VEMS \geq 70 %^{40,41}.

Selon le GINA (2017)⁴², l'immunothérapie allergénique peut être une option de traitement lorsque l'allergie joue un rôle prédominant dans l'asthme et notamment lorsque il est associé à une rhinoconjonctivite.

Au total, les APSI représentent un traitement de seconde intention de l'asthme allergique réservé aux formes non sévères, avec un VEMS \geq 70 %, insuffisamment contrôlé par des traitements médicamenteux, ou de troisième intention lorsque les allergènes concernés sont ceux disponibles dans les spécialités ACARIZAX, GRAZAX ou ORALAIR.

08.5 Intérêt pour la santé publique

La rhinite allergique représente un fardeau de santé publique faible. Le fardeau porté par la sous-population des patients présentant une rhinite persistante, modérée à sévère est également faible. L'amélioration de la prise en charge de cette pathologie ne constitue pas un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie.

³⁸ Raheison et al. Mise à jour des recommandations (2015) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes et adolescents (de 12 ans et plus) sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) (Texte long). Rev Maladies Resp 2016;33:279-325.

³⁹ Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandations sur « asthme et allergie ». Rev Mal Respir 2007;24:S1-S67

⁴⁰ Gayraud J, Refabert L, Chartier A. Modalités et motivations dans la prise en charge par immunothérapie spécifique d'une allergie aux acariens. Conséquences de la présence d'un asthme associé. Enquête observationnelle AdArA. Revue française d'allergologie 2013;53:458-467.

⁴¹ Demoly P, Broué-Chabbert A, Wessel F, et al. Severity and disease control before house dust mite immunotherapy initiation: ANTARES a French observational survey. Allergy Asthma Clin Immunol (2016) 12:13 DOI 10.1186/s13223-016-0119-z

⁴² Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2017. Accédé le 12 octobre 2017 à <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>

Compte tenu de la prévalence élevée de l'asthme, estimée en France à près de 9 % chez l'enfant et 6 % chez l'adulte, des conséquences associées en termes de morbi-mortalité et des recours aux soins qu'il engendre (hospitalisations, soins en urgence), le fardeau de santé publique représenté par l'asthme est important. Le fardeau porté par la sous-population des patients avec un asthme allergique est important.

Au vu des résultats des études cliniques et des méta-analyses, l'impact sur la morbidité par rapport au placebo est mal établie et, au mieux, peut être qualifié faible. Il n'est pas attendu d'impact important sur la qualité de vie. Le traitement par immunothérapie n'est pas susceptible d'avoir un impact sur l'organisation des soins. La transposabilité des résultats des données cliniques à la pratique courante n'est pas garantie du fait notamment de problèmes d'observance pouvant survenir, ce traitement devant être pris au long cours pour pouvoir modifier l'évolution de la pathologie.

En conséquence, les APSI ne sont pas susceptibles d'avoir un intérêt pour la santé publique dans la prise en charge de la rhinite allergique et de l'asthme allergique.

09 RECOMMANDATIONS DU COLLEGE DE LA HAS

Le Collège constate que :

- **les APSI concernent des allergies qui peuvent généralement dégrader la qualité de vie en raison des perturbations qu'elles entraînent, voire, dans le cas de l'asthme, entraîner de rares complications à prendre en charge en urgence,**
- **les données disponibles montrent une efficacité faible et mal démontrée,**
- **les APSI ne présentent que des effets indésirables généralement bénins mais que la voie sous cutanée peut entraîner des effets indésirables graves plus fréquemment que la voie sublinguale,**
- **leur place, eu égard aux alternatives thérapeutiques (ACARIZAX, GRAZAX ou ORALAIR), devrait être en deuxième intention, après les traitements symptomatiques médicamenteux, ou en troisième intention (lorsque ces alternatives peuvent être utilisées),**
- **ils ne présentent pas d'intérêt pour la santé publique.**

En conséquence, le Collège considère que les modalités de prise en charge des APSI devraient être harmonisées à celle de leurs alternatives thérapeutiques, à l'exception des formes injectables qui ne devraient pas relever d'une prise en charge par la solidarité nationale.

Annexe 1

Définitions de IRSTG et ICSTG

IRSTG et ICSTG sont des unités d'activité biologique définies par le laboratoire Stallergènes.

L'unité d'activité biologique définie par Stallergènes pour les extraits allergéniques standardisés est l'Indice de Réactivité (IRSTG) : « un extrait allergénique titre 100 IRSTG/ml lorsque, utilisé en test cutané effectué avec le prick test Stallerpoint® chez 30 sujets sensibilisés à cet allergène, il provoque une papule de 7 mm de diamètre (moyenne géométrique). La réactivité cutanée de ces sujets est simultanément démontrée par la positivité d'un prick-test au phosphate de codéine à 9 % ou à l'histamine à la concentration de 10 mg/ml ».

Il n'est pas possible de standardiser tous les extraits allergéniques, en particulier les allergènes rares.

Aussi l'unité d'activité biologique définie par Stallergènes pour les extraits allergéniques non standardisés est "l'Indice de concentration (ICSTG)" : « un extrait allergénique a un indice de concentration de 100 ICSTG/ml lorsque ses paramètres de fabrication correspondent au même rapport de dilution moyen que celui des extraits standardisés à 100 IRSTG/ml de la même famille d'allergènes, ces extraits étant alors pris en référence. Lorsque la famille d'allergènes ne comprend pas d'extrait de référence, la valeur 100 ICSTG/ml correspond à un extrait dont le rapport de dilution est établi d'après l'expérience médicale ».

Commentaires :

Un extrait allergénique standardisé présente une activité allergénique uniforme d'un lot à un autre de la solution mère. L'objectif de la standardisation des extraits allergéniques est de garantir la quantité et la qualité d'un lot à un autre, en ajustant les variations inhérentes à l'activité biologique entre les lots de matières premières en raison des différences :

- d'origine géographique,
- de conditions de culture,
- de procédés d'extraction,
- de variations saisonnières ou annuelles.

Cette normalisation est également importante pour mener à bien des essais cliniques.

L'activité allergénique d'un extrait quantifie sa capacité à induire une réaction allergique *in vivo* par un test cutané pratiqué sur un sujet allergique à la substance en question.

Les unités de concentration exprimées sont donc en réalité des unités d'activité biologique qui ne sont pas comparables entre produits standardisés selon des méthodes différentes.

Seul le diamètre de la papule obtenue lors d'un test cutané permet de comparer les concentrations en extraits allergéniques de deux APSI.

Chaque industriel producteur d'APSI a défini une méthode de standardisation qui lui est propre avec une unité d'activité allergénique spécifique.

Annexe 2

GRAZAX, évaluations du SMR et de l'ASMR

| | |
|--|---|
| Date de l'avis (motif de la demande) | 7 novembre 2007 (inscription) |
| Indication | « Traitement de la rhinite et de la conjonctivite allergiques déclenchées par les pollens de graminées chez les adultes ayant une symptomatologie clinique imputable à une allergie aux pollens de graminées avec confirmation diagnostique par un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées. » |
| SMR (libellé) | Modéré |
| ASMR (libellé) | Au regard de la quantité d'effet observée dans l'étude présentée et en l'absence de données comparatives fiables, la Commission de la Transparence considère que GRAZAX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge. |

| | |
|--|---|
| Date de l'avis (motif de la demande) | 22 juillet 2009 (demande de réévaluation du niveau d'ASMR suite au dépôt de données complémentaires) |
| Indication | « Traitement de la rhinite et de la conjonctivite allergiques déclenchées par les pollens de graminées chez les adultes ayant une symptomatologie clinique imputable à une allergie aux pollens de graminées avec confirmation diagnostique par un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées. » |
| SMR (libellé) | Faible |
| ASMR (libellé) | <p>La Commission de la Transparence a pris en compte la faible quantité d'effet de GRAZAX démontrée sur le traitement des rhinites et conjonctivites déclenchées par les pollens de graminées. De plus, les APSI, utilisés dans ce traitement, n'étant pas des spécialités pharmaceutiques n'ont fait l'objet ni d'une évaluation, ni d'une AMM. Il n'y a donc pas de donnée comparative ou d'évaluation de l'efficacité des APSI. Il n'existe enfin pas d'alternative à GRAZAX ayant démontré d'efficacité.</p> <p>En conséquence, la Commission considère que GRAZAX apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la rhinite et de la conjonctivite allergiques, déclenchées par les pollens de graminées, chez des patients n'ayant pas d'allergie liée à des allergènes multiples et ayant une réponse insuffisante aux traitements symptomatiques, à savoir antihistaminiques et/ou corticoïdes, quelle que soit leur forme d'administration.</p> |

| | |
|--|---|
| Date de l'avis (motif de la demande) | 21 juillet 2010 (extension d'indication chez l'enfant à partir de 5 ans) |
| Indication | « Traitement de désensibilisation afin de modifier l'évolution de la rhinite et de la conjonctivite allergiques déclenchées par les pollens de graminées chez les adultes et les enfants (à partir de 5 ans) ayant une symptomatologie clinique imputable à une allergie aux pollens de graminées avec confirmation diagnostique par un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées. Les enfants pouvant bénéficier de ce traitement doivent être sélectionnés de façon rigoureuse. » |
| SMR | Faible |
| ASMR (libellé) | La Commission de la Transparence a pris en compte la faible quantité d'effet de GRAZAX démontrée sur le traitement des rhinites et conjonctivites déclenchées par les pollens de graminées. Les APSI, utilisés dans ce traitement, n'étant pas des spécialités pharmaceutiques, n'ont fait l'objet ni d'une évaluation, ni d'une AMM. Il n'y a donc pas de donnée comparative ou d'évaluation de l'efficacité des APSI. En conséquence, la Commission considère que GRAZAX apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la rhinite et de la conjonctivite allergiques, déclenchées par les pollens de graminées, chez les enfants à partir de 5 ans ayant une allergie exclusivement liée aux pollens de graminées et une réponse insuffisante aux traitements symptomatiques, à savoir antihistaminiques et/ou corticoïdes, quelle que soit leur forme d'administration. |

| | |
|--|--|
| Date de l'avis (motif de la demande) | 16 février 2011 (réévaluation du SMR chez l'adulte suite au dépôt de données complémentaires.) |
| Indication | « Traitement de désensibilisation afin de modifier l'évolution de la rhinite et de la conjonctivite allergiques déclenchées par les pollens de graminées chez les adultes et les enfants (à partir de 5 ans) ayant une symptomatologie clinique imputable à une allergie aux pollens de graminées avec confirmation diagnostique par un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées. Les enfants pouvant bénéficier de ce traitement doivent être sélectionnés de façon rigoureuse. » |
| SMR | Faible |
| ASMR (libellé) | La Commission de la Transparence a pris en compte la faible quantité d'effet de GRAZAX démontrée sur le traitement des rhinites et conjonctivites déclenchées par les pollens de graminées. A noter que, les APSI, utilisés dans ce traitement, n'étant pas des spécialités pharmaceutiques n'ont fait l'objet ni d'une évaluation, ni d'une AMM. Il n'y a donc pas de données comparatives ou d'évaluation de l'efficacité des APSI. Il n'existe enfin pas d'alternative à GRAZAX ayant démontré d'efficacité. En conséquence, la Commission considère que GRAZAX apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la |

| | |
|--|--|
| | prise en charge de la rhinite et de la conjonctivite allergiques, déclenchées par les pollens de graminées, chez des patients ayant une allergie exclusivement liée aux pollens de graminées et ayant une réponse insuffisante aux traitements symptomatiques, à savoir antihistaminiques et/ou corticoïdes, quelle que soit leur forme d'administration. |
| Date de l'avis (motif de la demande) | 20 janvier 2016 (réévaluation du SMR et résultats d'une étude post-inscription) |
| Indication | « Traitement de désensibilisation afin de modifier l'évolution de la rhinite et de la conjonctivite allergiques déclenchées par les pollens de graminées chez les adultes et les enfants (à partir de 5 ans) ayant une symptomatologie clinique imputable à une allergie aux pollens de graminées avec confirmation diagnostique par un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées. Les enfants pouvant bénéficier de ce traitement doivent être sélectionnés de façon rigoureuse. » |
| SMR | Faible |