

## COLLEGE DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE

### Recommandations

21 février 2018

#### *Allergènes préparés spécialement pour un individu (APSI)*

## 01 RESUME

---

### 01.1 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. »

Pour répondre à cette question, la HAS a collecté, sélectionné et analysé la littérature en retenant les méta-analyses réalisées, les études soumises par les laboratoires, les avis d'experts et des parties prenantes puis soumis son projet de recommandation à une consultation publique. Les laboratoires concernés ont été entendus en audition. L'ensemble des observations ont été considérées dans la recommandation ci-dessous.

### 01.2 L'essentiel

**Les APSI sont des 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 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.

**Outre le diagnostic des allergènes en cause, les APSI sont généralement prescrits dans la prise en charge de formes sévères de rhinite et/ou d'asthme, allergiques.** La rhinite allergique

s'accompagne de symptômes entraînant une gêne pouvant altérer la qualité de vie. L'asthme allergique peut entraîner de rares complications à prendre en charge en urgence et évoluer vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

**Les essais cliniques et les méta-analyses considérés dans cette évaluation mettent en évidence une efficacité des APSI, faible et mal démontrée.** Il n'existe pas de critère spécifique permettant de mesurer l'effet des APSI, cependant, à titre illustratif dans des études fournies par les laboratoires, la réduction du score de symptômes dans la rhinite allergique a été de 6,07 (groupe APSI) et de 7,49 (groupe placebo) la première année de traitement, puis de 4,64 versus 6,68 la 2<sup>e</sup> année. Dans l'asthme allergique, le pourcentage de patients avec un bon contrôle de leur asthme a été de 85,4% (groupe APSI) et de 81,5% (groupe placebo).

**Les effets indésirables des APSI administrés par voie sublinguale sont généralement bénins. Des effets indésirables rares et graves ont été plus fréquemment observés avec la voie sous-cutanée.**

**Les alternatives thérapeutiques sont ACARIZAX, GRAZAX et ORALAIR** et concernent un nombre limité d'allergènes, couvrant la majorité des allergènes.

**Les APSI sont recommandés en 2<sup>e</sup> intention après échec des traitements symptomatiques ou en 3<sup>e</sup> intention, lorsque les traitements médicamenteux symptomatiques sont insuffisants ou mal tolérés et que les spécialités ACARIZAX, GRAZAX ou ORALAIR ne peuvent pas être utilisées.**

## 01.3 Recommandations

Considérant :

- le projet de recommandation de la commission de la Transparence fondé sur l'analyse de la littérature, les données fournies par les 2 laboratoires concernés, l'audition d'experts et de parties prenantes,
- l'audition des 2 laboratoires concernés,
- les observations transmises à la HAS dans le cadre d'une consultation publique,

le Collège estime que :

- les APSI concernent des allergies qui peuvent 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 des APSI faible et mal démontrée,
- les APSI ne présentent que des effets indésirables généralement bénins mais la voie sous cutanée peut entraîner des effets indésirables graves plus fréquemment que la voie sublinguale,
- la place des APSI, 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),
- malgré l'importance de la population concernée et en l'état actuel des données, les APSI ne sont pas susceptibles d'avoir un intérêt pour la santé publique.

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

Dans le cas d'une décision de modification des conditions de remboursement, au vu des possibles difficultés financières auxquelles seraient confrontés les patients en cours de traitement, les traitements pouvant être pluriannuels, le Collège recommande des modalités particulières d'application de la décision permettant d'assurer la continuité des soins engagés.

Par ailleurs, le Collège prend note que, lors des auditions, les industriels concernés ont proposé de nouvelles études avec pour objectif de démontrer l'impact clinique d'un traitement par APSI. En conséquence, le Collège souhaite réévaluer ces produits dans un délai maximal de 5 ans, espérant que ces études répondront aux qualités méthodologiques actuelles qui permettront de conclure.

**Table des matières**

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| <b>01</b>  | <b>Résumé</b> .....   | <b>1</b>  |
| 01.1       | Contexte de la demande.....   | 1         |
| 01.2       | L'essentiel.....  | 1         |
| 01.3       | Recommandations.....  | 2         |
| <b>02</b>  | <b>Produits concernés</b> .....   | <b>5</b>  |
| <b>03</b>  | <b>Méthodes d'élaboration de la recommandation</b> .....  | <b>6</b>  |
| 03.1       | Analyse des données de la littérature, des sociétés savantes et des laboratoires pharmaceutiques<br>6 | 6         |
| 03.2       | Projet de recommandation et consultation publique.....  | 6         |
| 03.3       | Recommandation finale.....  | 6         |
| <b>04</b>  | <b>Contexte règlementaire</b> .....   | <b>6</b>  |
| 04.1       | Statut des APSI.....  | 6         |
| 04.2       | Prise en charge des APSI.....   | 7         |
| <b>05</b>  | <b>Composition</b> .....  | <b>7</b>  |
| 05.1       | Activité allergénique - laboratoire ALK.....  | 8         |
| 05.2       | Activité allergénique - laboratoire Stallergènes.....   | 8         |
| <b>06</b>  | <b>Indication et posologie</b> .....  | <b>9</b>  |
| <b>07</b>  | <b>Recherche documentaire</b> .....   | <b>10</b> |
| 07.1       | Sources des données identifiées dans la littérature.....  | 10        |
| 07.2       | Stratégie et résultats de la recherche documentaire.....  | 10        |
| <b>08</b>  | <b>Données cliniques d'efficacité et de tolérance</b> .....   | <b>10</b> |
| 08.1       | Efficacité.....   | 11        |
| 8.1.1      | Etudes cliniques fournies par les laboratoires.....   | 11        |
| 8.1.2      | Méta-analyses.....  | 25        |
| 08.2       | Tolérance.....  | 35        |
| 8.2.1      | Etudes fournies par les laboratoires.....   | 35        |
| 8.2.2      | Etudes identifiées lors de la consultation publique.....  | 43        |
| 8.2.3      | Données de pharmacovigilance.....   | 44        |
| <b>09</b>  | <b>Cas particulier du diagnostic</b> .....  | <b>50</b> |
| <b>010</b> | <b>Conclusions</b> .....  | <b>51</b> |
| 010.1      | Gravité des allergies concernées.....   | 51        |
| 10.1.1     | Rhinite allergique.....   | 51        |
| 10.1.2     | Asthme allergique aux acariens.....   | 52        |
| 010.2      | Efficacité et effets indésirables éventuels.....  | 52        |
| 10.2.1     | Efficacité.....   | 52        |
| 10.2.2     | Tolérance.....  | 53        |
| 010.3      | Alternatives thérapeutiques.....  | 53        |
| 010.4      | Place dans la stratégie thérapeutique.....  | 54        |
| 10.4.1     | Rhinite allergique.....   | 55        |
| 10.4.2     | Asthme allergique.....  | 56        |
| 010.5      | Intérêt pour la santé publique.....   | 57        |
| <b>011</b> | <b>Recommandations du collège de la HAS</b> .....   | <b>58</b> |

## 02 PRODUITS CONCERNES

### **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)

### **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

Laboratoire STALLERGENES

### **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)

### **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

Laboratoires ALK

## **03** METHODES D'ELABORATION DE LA RECOMMANDATION

---

Les modalités d'élaboration de la recommandation ont été définies par le Collège de la HAS en sa séance d'orientation et d'information du 1er juin 2017 et modifiées en sa séance du 16 novembre 2017.

### **03.1** Analyse des données de la littérature, des sociétés savantes et des laboratoires pharmaceutiques

La HAS a collecté, sélectionné et analysé la littérature (Cf. 07 Recherche documentaire), les données soumises par les laboratoires, les avis d'experts et des parties prenantes.

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 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 habituelle de l'allergie cutanée par les APSI. Ces données concernent essentiellement une prise en charge d'affections allergiques ORL (rhinites parfois associées à une conjonctivite) et pulmonaire (asthme).

La HAS a sollicité les deux laboratoires pharmaceutiques produisant des APSI en France (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.

### **03.2** Projet de recommandation et consultation publique

Suite à l'évaluation des données disponibles, la Commission de la transparence a proposé au Collège un projet de recommandation sur les conditions de remboursement des APSI.

Prenant en compte l'ensemble des éléments fournis, le Collège a adopté un projet de recommandation en vue de sa publication pour consultation publique.

La consultation publique a été ouverte du 18 décembre 2017 au 21 janvier 2018. Elle a permis de recueillir les observations écrites de tous les acteurs du domaine qui ont souhaité s'exprimer. Le projet de recommandation a également été transmis aux laboratoires concernés qui ont demandé une audition auprès du Collège. Ceux-ci ont été entendus par le Collège le 14 février 2018.

### **03.3** Recommandation finale

Le Collège de la HAS a pris en considération l'ensemble des commentaires émis dans le cadre de la consultation publique et a adopté une recommandation finale lors de la séance du 21 février 2018. Cette recommandation est publiée et adressée à la Direction de la Sécurité Sociale. Les contributions de la consultation publique sont publiées.

## **04** CONTEXTE REGLEMENTAIRE

---

### **04.1** 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.

## 04.2 Prise en charge des APSI

L'arrêté du 4 août 1987 modifié dispose 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.

## 05 COMPOSITION

---

Les APSI ont une composition et une concentration, 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 méthode visant à améliorer la tolérance des produits d'immunothérapie afin 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 l'absence de référence internationale, chaque laboratoire développe sa propre méthode de standardisation à l'aide de Préparations de Références Internes (PRI), 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.

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.

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.

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.

## 05.1 Activité allergénique - laboratoires 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  $\geq 3$ 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.

## 05.2 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<sub>STG</sub>)" : « un extrait allergénique a un indice de concentration de 100 IC<sub>STG</sub>/ml lorsque ses paramètres de fabrication correspondent au même rapport de dilution moyen que celui des extraits standardisés à 100 IR<sub>STG</sub> /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<sub>STG</sub> /ml correspond à un extrait dont le rapport de dilution est établi d'après l'expérience médicale ».

## 06 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 principalement saisonnier (ex : pollens cyprès, bouleau, graminées, ambrosie) ou perannuel (ex : acariens, chat, alternaria, hyménoptères).

Pour les allergies saisonnières, le traitement est instauré 2 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 poursuivre la prescription devra être réévalué.

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 et sont remboursés à 65%.

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

Cas particulier du diagnostic :

Les extraits allergéniques entrant dans la composition des APSI sont également ceux utilisés dans les tests cutanés qui sont l'outil diagnostique pour l'identification de l'allergie et la détermination de son niveau de sévérité.

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

## 07 RECHERCHE DOCUMENTAIRE

---

### 07.1 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 circonscrite aux publications en langues anglaise et française.

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

### 07.2 Stratégie et résultats de la recherche documentaire

#### Méthode d'analyse des données

Pour évaluer les APSI, il a été recherché les données permettant d'apprécier ces produits selon les critères définis par la saisine. Les données proviennent des laboratoires, des sociétés savantes 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.

## 08 DONNEES CLINIQUES D'EFFICACITE ET DE TOLERANCE

---

A ce jour, il n'existe pas de critère d'évaluation clinique spécifique 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 dans les mêmes maladies (ACARIZAX, GRAZAX et ORALAIR).

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. Les résultats d'une étude observationnelle ont également été fournis.

Compte tenu du caractère rétrospectif des cohortes évalués, de la multiplicité des allergènes étudiés et des critères d'évaluation, des affections allergiques associés ou non, de l'absence de groupe contrôle et de randomisation, les résultats de cette étude ne permettent pas d'évaluer de manière robuste une éventuelle quantité d'effet des APSI.

Les études de suivi en conditions réelles d'utilisation n'ont pas été retenues dans l'évaluation de l'efficacité car elles ne permettent pas d'apprécier de manière robuste une éventuelle efficacité des produits utilisés. Les laboratoires ALK ont 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 (pour les motifs précisés ci-dessous).

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Etudes cliniques fournies par les laboratoires

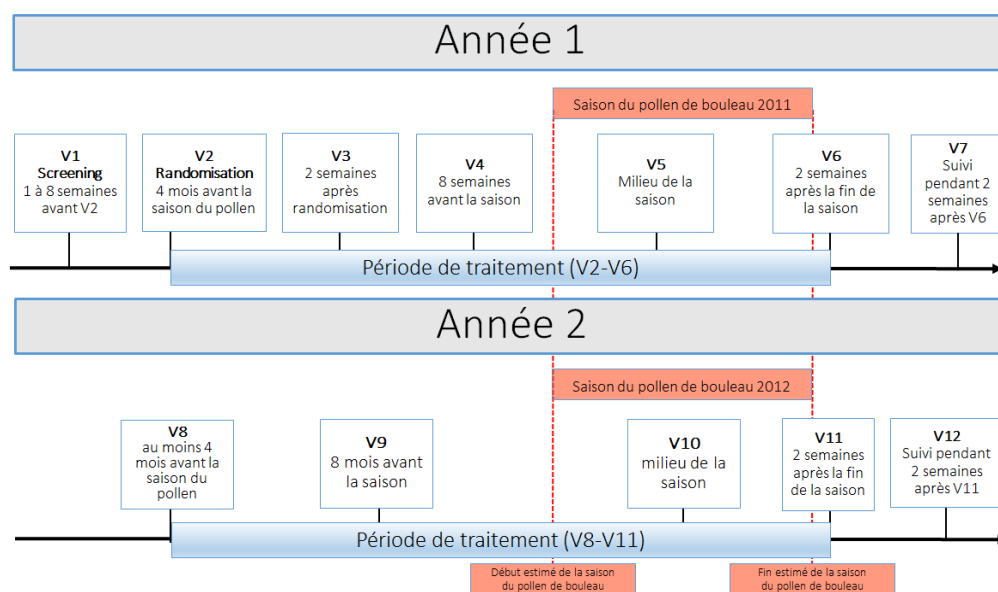
#### ❖ Rhinoconjonctivite allergique

##### ➤ Etude Worm – V068<sup>1</sup>

|  |  |
|--|--|
| <b>Type de l'étude</b>                 | Etude de phase III, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo.   |
| <b>Date et durée de l'étude</b>        | Le 1 <sup>er</sup> patient (1 <sup>re</sup> visite) a été inclus le 8 novembre 2010, et la dernière visite le 5 juillet 2012.  |
| <b>Objectif de l'étude</b>             | Evaluer l'efficacité et la tolérance de STALORAL 300 IR <sub>STG</sub> versus placebo.   |
| <b>METHODE</b>                         |  |
| <b>Principaux critères d'inclusion</b> | <p>Patients masculins et féminins ambulatoires âgés de 18 à 65 ans, avec</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une rhino-conjonctivite allergique symptomatique due au pollen de bouleau pendant au moins les 2 dernières saisons polliniques, nécessitant un traitement symptomatique,</li> <li>- sensibilisés au pollen de bouleau (diamètre des papules cutanées &gt; 3 mm et niveau d'IgE spécifiques <math>\geq 0,7</math> kU/L),</li> <li>- un score total rétrospectif des symptômes de rhino-conjonctivite (RRTSS*) <math>\geq 12</math> et <math>\leq 18</math>,</li> <li>- FEV1 <math>\geq 80</math> % de la valeur prédite.</li> </ul> <p>* Retrospective Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score (RRTSS). La sévérité de 6 symptômes (éternuements, rhinorrhée, prurit nasal, congestion nasale, prurit oculaire et larmoiement) de la rhinoconjonctivite est évaluée par le sujet de 0 (absent) à 3 (sévère). Le score total varie donc de 0 à 18.</p> |
| <b>Critères de non inclusion</b>       | <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 du stade 1 à 4 (intermittent à persistant sévère)</p>  |
| <b>Cadre et lieux de l'étude</b>       | 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).  |

<sup>1</sup> 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.

Figure 1 : Schéma de l'étude



|   |   |
|---|---|
| <b>Traitements</b>                                | Extrait d'allergène de pollen de bouleau (STALORAL) 300 IR par jour (dose d'entretien), par voie sublinguale ou placebo   |
| <b>Critère de jugement principal</b>              | Score moyen ajusté des symptômes (AAAdSS)* après 2 ans de traitement discontinu.<br>* AAAdSS (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.  |
| <b>Parmi les critères de jugement secondaires</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> <li>- 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"> <li>0 = aucun médicament.</li> <li>1 = antihistaminique (par voie oral ou ophtalmique).</li> <li>2 = corticoïdes par voie nasale.</li> <li>3 = corticoïdes par voie orale.</li> </ul>                     Le score (ARMS) est la moyenne des RMS quotidiens. Il varie de 0 à 3.                 </li> <li>- Chacun des 6 scores moyens individuels de la rhinoconjonctivite (ARSSs)</li> <li>- Score moyen combiné (ACS). Il est défini la moyenne des scores combinés quotidiens :<br/> <math display="block">CS = [(RTSS/6) + RMS]/2</math>                     Il varie de 0 à 3.                 </li> <li>- Tolérance</li> </ul> |
| <b>Taille de l'échantillon</b>                    | Nombre de patients randomisés: 574<br>Population de tolérance : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Période 1 : 572 patients</li> <li>• Période 2 : 511 patients</li> </ul> Population Full Analysis Set (FAS), tous les patients traités avec au moins un AdSS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Période 1 : 536 patients</li> <li>• Période 2 : 500 patients</li> </ul> Population Per Protocol Set (PPS): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Période 1 : 486 patients</li> <li>• Période 2 : 406 patients</li> </ul> Ces critères secondaires sont présentés au regard de leur intérêt clinique et de leur pertinence au regard de la méthodologie de l'étude.  |
| <b>Méthode de randomisation</b>                   | Randomisation selon le ratio 1 :1   |

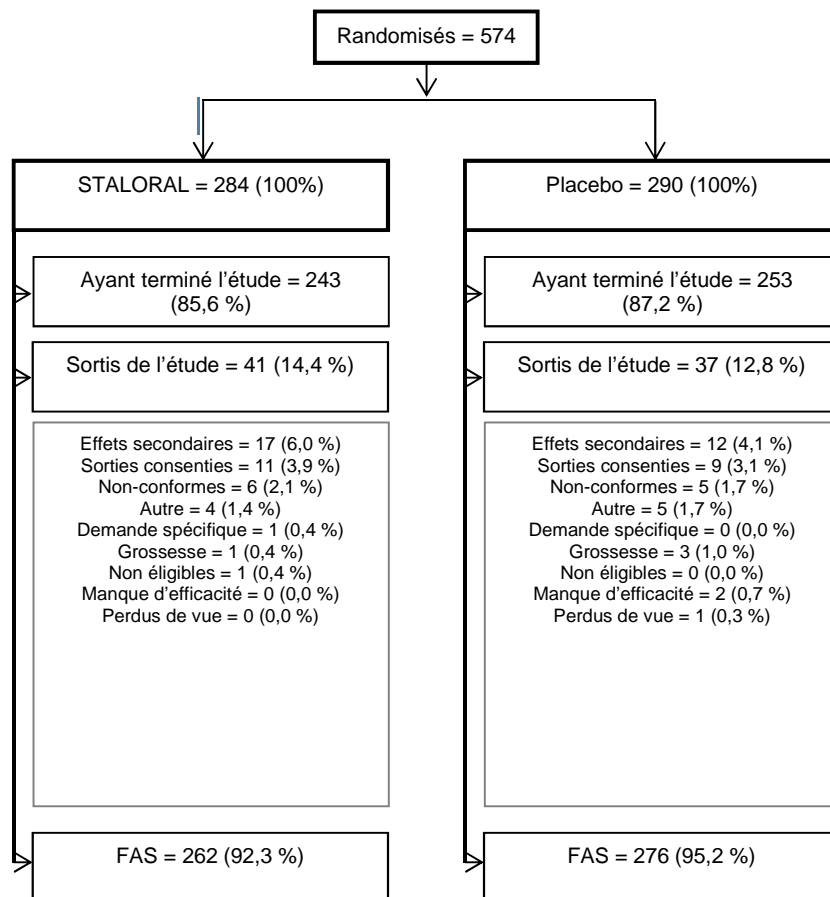
**Méthode d'analyse des résultats**

Analyse de la variable principale (AAdSS) pendant la 2<sup>e</sup> période pollinique dans la population FAS

**RESULTATS**

**Répartition des patients**

Figure 2 : Nombre de patients



**Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes**

Les caractéristiques démographiques des patients sont résumées dans le Tableau 1 pour la population FAS-1<sup>ère</sup> année et FAS-2<sup>ème</sup> 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

| Année 1                  | Variable                               | Catégorie/<br>Statistique | STALORAL<br>(N=261)                    | Placebo<br>(N=275)                     | Total Année 1<br>(N=536)               |
|--------------------------|--|---------------------------|--|--|--|
|                          | Sexe                                   | Homme<br>Femme            |  | 124 (47,5 %)<br>137 (52,5 %)           | 134 (48,7 %)<br>141 (51,3 %)           |
| Age (années)             | Moyenne ± ET<br>[IC 95 %]<br>Min – Max |                           | 36,6±11,26<br>[35,3 ; 38,0]<br>18 – 64 | 38,6±10,97<br>[37,3 ; 39,9]<br>18 – 65 | 37,7±11,14<br>[36,7 ; 38,6]<br>18 – 65 |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | Moyenne ± ET                           |                           | 25,4±4,83                              | 25,8 ±3,99                             | 25,6±4,42                              |

|         |                          |  |  |  |  |
|---------|--------------------------|--|--|--|--|
|         |                          | [IC 95 %<br>Min - Max                  | [24,8 ; 26,0]<br>18 – 50               | [25,3 ; 26,3]<br>17 – 44               | [25,3 ; 26,0]<br>17 – 50               |
| Année 2 | <b>Variable</b>          | <b>Catégorie/<br/>Statistique</b>      | <b>STALORAL<br/>(N=247)</b>            | <b>Placebo<br/>(N=253)</b>             | <b>Total Année 2<br/>(N=500)</b>       |
|         | Sexe                     | Homme<br>Femme                         | 118 (47,8 %)<br>129 (52,2 %)           | 121 (47,8 %)<br>132 (52,2 %)           | 239 (47,8 %)<br>261 (52,2 %)           |
|         | Age (années)             | Moyenne ± ET<br>[IC 95 %]<br>Min – Max | 36,7±11,33<br>[35,3 ; 38,1]<br>18 – 64 | 38,4±11,05<br>[37,1 ; 39,8]<br>18 – 65 | 37,6±11,21<br>[36,6 ; 38,6]<br>18 – 65 |
|         | IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | Moyenne ± ET<br>[IC 95 %]<br>Min - Max | 25,6±4,87<br>[25,0 ; 26,2]<br>18 – 50  | 25,8 ±4,07<br>[25,3 ; 26,3]<br>17 – 44 | 25,7±4,48<br>[25,3 ; 26,1]<br>17 – 50  |

### **Score AAdSS**

Pendant la seconde saison pollinique, le groupe recevant STALORAL a montré une réduction statistiquement significative du score AAdSS de 2,04 en valeur absolue (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 parmi 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 absolue 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 absolue 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

**Evaluation des scores des symptômes individuels (ARSSs)**

| 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 |            |                 |                 |         |

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 lors du traitement par APSI. Ces événements indésirables ont été reliés au produit chez 52,7% des patients du groupe STALORAL et 21,8% du groupe de placebo.

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

Tableau 7 : Résumé des événements indésirables lors d'un traitement par APSI

| Description  | STALORAL (N=283)<br>n (%) | Placebo (N=289)<br>n (%) |
|--|---------------------------|--------------------------|
| <b>Événements indésirables survenant lors du traitement par APSI</b> |                           |                          |
| Total  | 217 (76,7 %)              | 208 (72,0 %)             |
| Graves   | 10 (3,5 %)                | 4 (1,4 %)                |
| Relié au produit   | 149 (52,7 %)              | 63 (21,8 %)              |
| Grave relié au produit   | 1 (0,4 %)                 | 0 (0,0 %)                |
| Entraînant un arrêt prématuré de l'étude                             | 16 (5,7 %)                | 11 (3,8 %)               |
| Ayant entraîné un décès  | 0 (0,0 %)                 | 0 (0,0 %)                |

Événements indésirables lors d'un traitement par APSI les plus fréquents (≥ 5 %)

Les événements indésirables lors du traitement par APSI les plus fréquents ont été infectieux (STALORAL : 41,3% et placebo : 47,8%) dont la rhinopharyngite, gastro-intestinaux (STALORAL: 46,6% et placebo: 24,6%) dont le prurit oral et respiratoires, thoraciques et médiastinaux (STALORAL: 25,4% et placebo: 19,7%) dont l'asthme.

Tableau 8 : Evènements indésirables des événements indésirables lors d'un traitement par APSI de fréquence ≥ 5 %

| Types d'EI  | STALORAL<br>(n=283)<br>n (%) | Placebo<br>(n=289)<br>n (%) |
|---|------------------------------|-----------------------------|
| <b>Infectieux</b>                                 |                              |                             |
| Rhinopharyngite                                   | 40 (14,1 %)                  | 61 (21,1 %)                 |
| Grippe  | 12 (4,2 %)                   | 17 (5,9 %)                  |
| Infection des voies respiratoires supérieures     | 16 (5,7 %)                   | 13 (4,5 %)                  |
| <b>Gastro-intestinales</b>                        |                              |                             |
| Prurit oral                                       | 76 (26,9 %)                  | 13 (4,5 %)                  |
| Œdème de la bouche                                | 29 (10,2 %)                  | 0 (0,0 %)                   |
| <b>Respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b> |                              |                             |
| Asthme  | 12 (4,2 %)                   | 19 (6,6 %)                  |
| Irritation de la gorge                            | 21 (7,4 %)                   | 2 (0,7 %)                   |
| Maux de tête                                      | 52 (18,4 %)                  | 51 (17,6 %)                 |
| Douleurs dorsales                                 | 6 (2,1 %)                    | 17 (5,9 %)                  |

Évènements indésirables graves lors d'un traitement par APSI

Huit patients (2,8%) du groupe STALORAL et 2 patients (0,7%) du groupe placebo ont rapporté au moins un EJET grave au cours de la période 1. Deux patients (0,8%) du groupe STALORAL et 3 patients (1,2%) du groupe placebo ont rapporté au moins un événement indésirable grave au cours de la période 2. Tous ces événements indésirables graves ont été considérés par l'investigateur comme non reliés au produit.

Évènements indésirables ayant entraîné une sortie prématurée de l'étude

Au total, 16 patients (5,7%) ont eu au moins un événement indésirable ayant entraîné une sortie prématurée de l'étude du groupe STALORAL et 11 (3,8%) du 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 - AL02.00L02.00F<sup>2</sup>

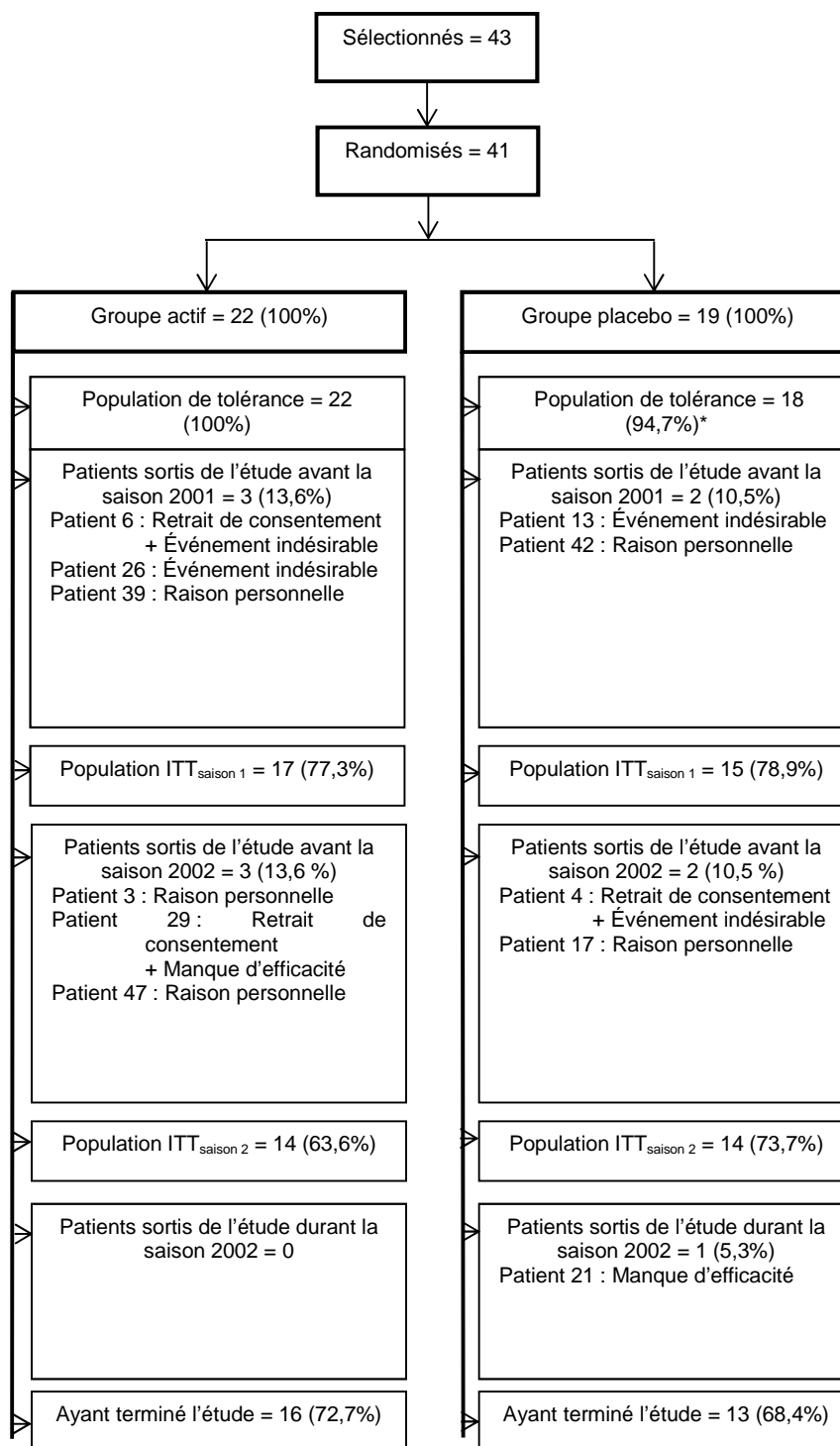
|   |   |
|---|---|
| <b>Type de l'étude</b>                      | Etude de phase III, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo.  |
| <b>Date et durée de l'étude</b>             | Le 1 <sup>er</sup> patient (1 <sup>re</sup> visite) a été inclus le 9 octobre 2000 et la dernière visite a été effectuée le 23 mai 2002.  |
| <b>Objectif de l'étude</b>                  | Evaluer l'efficacité de l'immunothérapie par voie sous-cutanée versus placebo dans le traitement de la rhinoconjonctivite allergique au pollen de cyprès.   |
| <b>METHODE</b>                              |   |
| <b>Principaux critères d'inclusion</b>      | <p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'histoire clinique durant les mois de janvier, février, mars.</li> <li>• Des prick-tests cutanés positifs à <i>Cupressus sempervirens</i> ou <i>Juniperus ashei</i> ou <i>Cupressus arizonica</i> : papule ≥ 4 mm.</li> <li>• Un test de provocation nasale positif au pollen de cyprès <i>Juniperus ashei</i></li> <li>• Patients ayant déjà présenté des signes cliniques lors de la saison pollinique précédente.</li> </ul>   |
| <b>Principaux critères de non inclusion</b> | <p>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).</p> <p>La cosensibilisation devait être établie selon la pertinence de l'histoire clinique corrélée à des tests cutanés positifs (papule ≥ 5 mm).</p> <p>Asthme sévère intermittent ou persistant (stades GINA 3 et 4)</p> <p>Patients déjà désensibilisés par immunothérapie spécifique au pollen de cyprès par voie injectable ou sublinguale au cours des 2 années précédant l'inclusion.</p>  |
| <b>Cadre et lieu de l'étude</b>             | <p>France (8 sites)</p> <p style="text-align: center;">Figure 3 : Schéma de l'étude</p> <p>Détails du schéma : L'étude commence en octobre 2000 avec une inclusion de 40 patients. Une phase d'escalation d'un mois suit. Les patients sont répartis en deux groupes : Placebo (n=18) et Alustal (n=22). Au cours de la 1<sup>re</sup> saison de traitement (Jan-April 2001), le groupe Placebo passe à n=16 (ITT=15) et le groupe Alustal à n=19 (ITT=17). Au cours de la 2<sup>e</sup> saison de traitement (Jan-April 2002), le groupe Placebo passe à n=14 (ITT=14) et le groupe Alustal à n=16 (ITT=14). À la fin de l'étude en mars 2002, il reste 14 patients dans le groupe Placebo et 16 dans le groupe Alustal. Des échantillons sanguins pour l'analyse des anticorps et SF-36 sont prélevés à l'inclusion et à la fin de l'étude.</p> |
| <b>Traitements</b>                          | Extrait allergénique de cyprès <i>Juniperus ashei</i> adsorbé sur hydroxyde d'aluminium administré par voie sous-cutanée (ALUSTAL).   |

<sup>2</sup> Charpin D, Gouitaa M, Dron-Gonzalvez M, Fardeau MF, Massabie-Bouchat YP, 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.

|   |   |
|---|---|
|   | Placebo   |
| <b>Critère de jugement principal</b>              | <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<sup>er</sup> janvier au 22 avril 2001 pour la première saison et du 1<sup>er</sup> janvier au 21 avril 2002 pour la deuxième saison) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Symptômes de rhinite : éternuements, rhinorrhée, prurit nasal, obstruction nasale</li> <li>- Symptômes de conjonctivite : rougeur oculaire, prurit oculaire, larmolement</li> </ul> <p>Parallèlement, les scores totaux de rhinite et de conjonctivite ont été calculés quotidiennement pour chaque patient.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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)</li> </ul> <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> |
| <b>Parmi les critères de jugement secondaires</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre de jours avec asthme.</li> <li>- Efficacité selon l'investigateur à V4 et V6 scoré comme suit : <ul style="list-style-type: none"> <li>1 = succès</li> <li>2 = amélioration partielle</li> <li>3 = sans changement</li> <li>4 = aggravation</li> </ul> </li> <li>- Qualité de vie (SF-36) évalué à V2 (inclusion), après la première saison pollinique (V4) et après la seconde saison pollinique (V6).</li> <li>- Tolérance</li> </ul>   |
| <b>Taille de l'échantillon</b>                    | <p>Nombre de patients planifiés : 60 (30 dans le bras actif et 30 dans le bras placebo)</p> <p>Nombre de patients analysés : 41 randomisés</p> <p>Population ITT :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1<sup>ère</sup> saison (2001) : 32 patients</li> <li>• 2<sup>ème</sup> saison (2002) : 28 patients</li> </ul>   |
| <b>Méthode d'analyse des résultats</b>            | <p>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.</p> <p>Les comparaisons des groupes de traitement ont été réalisées en utilisant le test t de Student.</p>  |

Figure 3 : Répartition 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

Nombre de sujets analysés

|                         | 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 <sub>saison 1</sub> | 17      | 77,3  | 15      | 78,9  | 32    | 78,0  |
| ITT <sub>saison 2</sub> | 14      | 63,6  | 14      | 73,7  | 28    | 68,3  |

**Résultats sur le critère de jugement principal**

**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)                 | 2001   | 0,60 ± 0,49<br>(0,52) | 0,67 ± 0,47<br>(0,63) | NS         | 0,78 ± 0,60<br>(0,77) | 0,92 ± 0,53<br>(0,94) | NS     |
| Moyenne ± ET (Médiane)               | 2002   | 0,69 ± 0,45<br>(0,67) | 0,93 ± 0,60<br>(0,93) | NS         | 0,92 ± 0,62<br>(0,89) | 1,22 ± 0,73<br>(1,33) | NS     |
| Rhinorrhée (0 à 3)                   | 2001   | 0,62 ± 0,73<br>(0,53) | 0,67 ± 0,50<br>(0,71) | NS         | 0,81 ± 0,80<br>(0,50) | 0,93 ± 0,61<br>(0,96) | NS     |
| Moyenne ± ET (Médiane)               | 2002   | 0,70 ± 0,47<br>(0,65) | 1,01 ± 0,63<br>(0,90) | NS         | 0,99 ± 0,63<br>(1,11) | 1,33 ± 0,73<br>(1,34) | NS     |
| Prurit nasal (0 à 3)                 | 2001   | 0,47 ± 0,65<br>(0,18) | 0,58 ± 0,55<br>(0,25) | NS         | 0,64 ± 0,84<br>(0,20) | 0,71 ± 0,61<br>(0,66) | NS     |
| Moyenne ± ET (Médiane)               | 2002   | 0,51 ± 0,46<br>(0,43) | 0,95 ± 0,62<br>(0,90) | 0,04<br>28 | 0,73 ± 0,67<br>(0,61) | 1,21 ± 0,72<br>(1,30) | NS     |
| Obstruction nasale (0 à 3)           | 2001   | 0,47 ± 0,74<br>(0,12) | 0,66 ± 0,58<br>(0,73) | NS         | 0,55 ± 0,87<br>(0,06) | 0,83 ± 0,69<br>(1,10) | NS     |
| Moyenne ± ET (Médiane)               | 2002   | 0,44 ± 0,45<br>(0,29) | 1,13 ± 0,74<br>(1,12) | 0,01<br>80 | 0,67 ± 0,66<br>(0,59) | 1,30 ± 0,78<br>(1,20) | 0,0157 |
| Score total de rhinite (0 à 12)      | 2001   | 2,15 ± 2,52<br>(1,08) | 2,55 ± 2,05<br>(2,49) | NS         | 2,76 ± 2,98<br>(1,51) | 3,32 ± 2,27<br>(2,97) | NS     |
| Moyenne ± ET (Médiane)               | 2002   | 2,36 ± 1,64<br>(2,22) | 4,01 ± 2,39<br>(3,44) | 0,04<br>26 | 3,30 ± 2,42<br>(3,40) | 5,06 ± 2,66<br>(4,88) | NS     |
| Rougeur oculaire (0 à 3)             | 2001   | 0,22 ± 0,37<br>(0,06) | 0,45 ± 0,48<br>(0,27) | NS         | 0,32 ± 0,52<br>(0,09) | 0,56 ± 0,57<br>(0,43) | NS     |
| Moyenne ± ET (Médiane)               | 2002   | 0,38 ± 0,49<br>(0,11) | 0,67 ± 0,64<br>(0,52) | NS         | 0,51 ± 0,59<br>(0,27) | 0,88 ± 0,73<br>(0,86) | NS     |
| Prurit oculaire (0 à 3)              | 2001   | 0,24 ± 0,42<br>(0,12) | 0,49 ± 0,43<br>(0,36) | 0,02<br>36 | 0,36 ± 0,61<br>(0,11) | 0,66 ± 0,55<br>(0,60) | 0,0235 |
| Moyenne ± ET (Médiane)               | 2002   | 0,31 ± 0,46<br>(0,07) | 0,82 ± 0,50<br>(0,66) | 0,00<br>72 | 0,42 ± 0,54<br>(0,16) | 1,10 ± 0,53<br>(1,06) | 0,0046 |
| Larmolement (0 à 3)                  | 2001   | 0,20 ± 0,35<br>(0,05) | 0,32 ± 0,44<br>(0,07) | NS         | 0,26 ± 0,44<br>(0,06) | 0,35 ± 0,55<br>(0,09) | NS     |
| Moyenne ± ET (Médiane)               | 2002   | 0,15 ± 0,31<br>(0,04) | 0,55 ± 0,68<br>(0,27) | NS         | 0,17 ± 0,23<br>(0,04) | 0,73 ± 0,81<br>(0,47) | NS     |
| Score total de conjonctivite (0 à 9) | 2001   | 0,66 ± 1,11<br>(0,29) | 1,26 ± 1,28<br>(0,62) | 0,03<br>68 | 0,92 ± 1,53<br>(0,34) | 1,57 ± 1,47<br>(1,23) | 0,0216 |
| Moyenne ± ET (Médiane)               | 2002   | 0,75 ± 1,07<br>(0,19) | 2,03 ± 1,72<br>(1,50) | 0,00<br>63 | 1,00 ± 1,12<br>(0,44) | 2,71 ± 1,93<br>(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.                                    |
| <b>Résultats sur les critères de jugement secondaires</b> | <b><u>Réduction du nombre de jours avec présence d'asthme</u></b><br>Aucune différence statistiquement significative entre les groupes de traitement n'a été observée pour le nombre de jours avec présence d'asthme.          |
|   | <b><u>Evaluation de l'efficacité par l'investigateur</u></b><br>Les proportions de patients ayant eu une amélioration n'ont pas montré de différence significative entre les groupes de traitement.                            |
|   | <b><u>Evaluation de la qualité de vie</u></b><br>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, multiplie 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.

La méthode choisie pour cette étude ne permet donc pas d'évaluer avec robustesse la quantité d'effet de l'immunothérapie allergique ALUSTAL chez des patients avec une rhinoconjonctivite allergique.

#### ❖ [Asthme allergique](#)

##### ➤ [Etude VO55<sup>3,4</sup>](#)

Une étude réalisée en Chine a évalué l'efficacité et la tolérance de STALORAL 300 IR<sub>STG</sub> 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<sub>STG</sub> *Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae* ou un placebo.

<sup>3</sup> 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;69:1181-8.

<sup>4</sup> 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;71:249-57.

|   |  |
|---|--|
| <b>Type de l'étude</b>                            | Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo.   |
| <b>Date et durée de l'étude</b>                   | L'étude a été réalisée dans 14 centres situés en Chine.<br>Le 1 <sup>er</sup> patient (1 <sup>ère</sup> visite) a été inclus le 9 octobre 2007 et la dernière visite le 24 juillet 2009.   |
| <b>Objectif de l'étude</b>                        | Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'immunothérapie sublinguale avec STALORAL comparativement au placebo dans la réduction des symptômes d'asthme allergique.   |
| <b>METHODE</b>                                    |  |
| <b>Critères d'inclusion</b>                       | 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> .  |
| <b>Cadre de l'étude</b>                           | <p>Figure 5 : Schéma de l'étude</p> <p>Détails du schéma de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Sélection</b> (jaune) : de la semaine -15 à -12.</li> <li><b>Baseline</b> (vert) : de la semaine -12 à -4 (3 mois).</li> <li><b>Période de traitement</b> (bleu) : de la semaine 0 à +52 (12 mois).</li> <li>Visites (V1 à V12) : V1 (-15), V2 (-12), V3 (-8), V4 (-4), V5 (0), V6 (4), V7 (+8), V8 (+16), V9 (+24), V10 (+32), V11 (+40), V12 (+52 fin).</li> <li><b>Processus de recrutement</b> : Au moins 675 patients sélectionnés (3 sem.) → 540 randomisés → ITSL n=360 patients / Placebo n=180 patients.</li> </ul> |
| <b>Produits étudiés</b>                           | STALORAL: (extrait d'allergène d'acariens domestiques <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> et <i>Dermatophagoides farinae</i> ) 300 IR/ jour, administré par voie sublinguale.<br>Placebo   |
| <b>Critère de jugement principal</b>              | 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).  |
| <b>Parmi les critères de jugement secondaires</b> | Pourcentage de patients ayant atteint un contrôle total de leur asthme (cf. définition ci-dessous).  |
| <b>Taille de l'échantillon</b>                    | Nombre de patients planifiés : 540 randomisés pour un ratio de 2 : 1 (360 dans le groupe de STALORAL et 180 dans le groupe placebo).<br>Nombre de patients analysés : 484 ont été randomisés (322 dans le groupe STALORAL et 162 dans le groupe placebo).  |
| <b>Méthode d'analyse des résultats</b>            | 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

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.

### Répartition de sujets analysés

Tableau 11: 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.

### Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

Tableau 12 : Caractéristiques démographiques

| Catégorie/ Statistiques |                | STALORAL<br>(N=308) | Placebo<br>(N=157) | Total<br>(N=465) |
|-------------------------|----------------|---------------------|--------------------|------------------|
| Age<br>(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 :  $\leq 2$  jours avec un score de symptôme  $> 1$ ,
- Recours aux  $\beta_2$  antagonistes : recours  $\leq 2$  jours à une fréquence  $\leq 4$  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 avec robustesse l'efficacité des APSI compte tenu des choix méthodologiques qui ont été faits :

- Les études Wüthrich<sup>5</sup>, Ariano<sup>6</sup>, Sablayrolles<sup>7</sup>, Arifhodzic<sup>8</sup>, Mauro<sup>9</sup> sont des études ouvertes non comparatives non randomisées réalisées chez un nombre limité de sujets (15 à 82 selon les études).
- L'article Fernandez-Tavora<sup>10</sup> est une opinion d'expert sur les protocoles d'instauration et d'entretien du traitement.
- L'étude Serrano<sup>11</sup> s'appuie sur des données rétrospectives pour comparer différents types de protocoles d'instauration et d'entretien du traitement.

Les laboratoires ALK ont fourni la publication d'une étude<sup>12</sup> 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 diverses comparaisons entre chaque groupe ne permettent pas d'évaluer avec robustesse la quantité d'effet des produits utilisés.

<sup>5</sup> Wuthrich B, Gumowski PL, 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;11:149-56

<sup>6</sup> 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;27:159-63

<sup>7</sup> Sablayrolles V, Pereira B, Petit I, Fauquert JL, Labbé A. Désensibilisation aux pollens de graminées chez l'enfant : quels symptômes trois ans après l'arrêt du traitement ? *Revue Française d'Allergologie* 2012;52:311-6

<sup>8</sup> 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;8:47-57

<sup>9</sup> 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;156:416-22

<sup>10</sup> Fernandez-Tavora L, Justicia JL, Moreno C, Tabar AI, 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;10:947-55

<sup>11</sup> Serrano P, Justicia JL, 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;102:247-52

<sup>12</sup> Didier A 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;168:182-92



### ❖ Conclusion sur ces études cliniques fournies par les laboratoires

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, une réduction statistiquement significative sur le score des symptômes ajusté sur la prise de traitement symptomatique (critère de jugement principal) a été 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 de faible pertinence clinique. De même façon, une différence statistiquement significative a été mise en évidence sur les critères de jugement secondaires ; la quantité d'effet est faible.

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 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%).

## 8.1.2 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 patients Score de symptômes SMD (95% IC) | Nombre d'études Répartition des patients Score de médicaments de recours SMD (95% IC) | Test d'hétérogénéité Valeur de p                              |
|-------------------------------------|----------|--|--|---|---|
| Calderon et al <sup>13</sup> , 2007 | adultes  | Voie sous-cutanée Allergie saisonnière   | 15 études<br>n =597 ITA<br>n = 466 placebo<br>-0,73                      | 8 études<br>n=320 ITA<br>n = 297 placebo<br>-0,57                                     | Score symptômes :<br>I <sup>2</sup> =63%<br>p=0,0005<br>Score |

<sup>13</sup> Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev. 2007:CD001936.

|  |                    |   |   |   |   |
|--|--------------------|---|---|---|---|
|  |                    |   | (-0,97 ; -0,50)   | (-0,82 ; -0,33)   | médicament :<br>I <sup>2</sup> =64%,<br>p=0,0009  |
| Radulovic et al <sup>14</sup> , 2010             | adultes et enfants | Voie sublinguale<br>Allergie saisonnière et perannuelle | n=2 333 ITA<br>n=2 256 placebo<br>49 études<br>-0,49<br>(-0,64 ; -0,34)     | n= 1 737 ITA<br>n=1 642 placebo<br>38 études<br>-0,32<br>(-0,43 ; -0,21)    | Score symptômes :<br>I <sup>2</sup> =81%,<br>p<0,00001<br><br>Score médicament :<br>I <sup>2</sup> =50%,<br>p=0,004 |
| Penagos et al <sup>15</sup> , 2006               | enfants            | Voie sublinguale<br>Allergie saisonnière et perannuelle | 10 études<br>n=484 ITA<br>n=245 placebo<br><br>-0,56<br>(-1,01 ; -0,10)     | 7 études<br>n=141 ITA,<br>n=138<br><br>-0,76<br>(-1,46 ; -0,06)             | Score symptômes :<br>I <sup>2</sup> =81%<br>p<0,001<br><br>Score médicament :<br>I <sup>2</sup> =86%<br>p=0,03      |
| Olaguibel et Alvarez Puebla <sup>16</sup> , 2005 | enfants            | Voie sublinguale<br>Allergie saisonnière et perannuelle | 6 études<br>n=117 ITA<br>n= 115 placebo<br><br>-0,44<br>(-1,22 ; 0,3)       | 4 études*<br>n=74 ITA<br>n= 72 placebo<br><br>-1,01<br>(-2,06 ; 0,04)       | I <sup>2</sup> = non disponible   |
| Compalati et al <sup>17</sup> , 2009             | adultes et enfants | Voie sublinguale<br>Acariens                            | 8 études<br>n=194 ITA<br>n= 188 placebo<br><br>-0,95<br>(-1,77 ; -0,14)     | 4 études<br>n=89 ITA<br>n= 86 placebo<br><br>-1,88<br>(-3,65 ; -0,12)       | Score symptômes :<br>I <sup>2</sup> =93%<br>p<0,00001<br><br>Score médicament :<br>I <sup>2</sup> =95%<br>p<0,00001 |
| Di Bona et al <sup>18</sup> , 2010               | adultes et enfants | Voie sublinguale<br>Pollen de graminées                 | 19 études<br>n=1 518 ITA<br>n=1 453 placebo<br><br>-0,32<br>(-0,44 ; -0,21) | 17 études<br>n=1 430 ITA<br>n=1 358 placebo<br><br>-0,33<br>(-0,50 ; -0,16) | Score symptômes :<br>I <sup>2</sup> = 56%<br>p = 0,002<br><br>Score médicament :<br>I <sup>2</sup> =78%<br>p=0,0001 |
| Wilson et al, 2005 <sup>19</sup>                 | adultes et enfants | Voie sublinguale<br>Allergie saisonnière et perannuelle | n=484 ITA<br>n=398 placebo<br>21 études<br><br>-0,42<br>(-0,69 ; -0,15)     | n=405 ITA,<br>n=398<br>17 études<br><br>-0,42<br>(0,63 ; -0,23)             | I <sup>2</sup> non disponible   |

<sup>14</sup> Radulovic S et al. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy*. 2011;66:740–752.

<sup>15</sup> 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;97:141-8.

<sup>16</sup> Olaguibel JM, Álvarez Puebla MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. *Invest Allergol Clin Immunol* 2005;15:9-16.

<sup>17</sup> Compalati E et al. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. *Allergy* 2009;64:1570-9.

<sup>18</sup> 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;126:558-66.

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

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.*)

Tableau 14 : Meta-analyses - asthme allergique

| Etude, 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 SMD (95% IC)  | Test d'hétérogénéité Valeur de p   |
|------------------------------------|--------------------|--|---|---|--|
| Abramson et al, 2010 <sup>20</sup> | enfants adultes et | Voie sous-cutanée Allergie saisonnière ou perannuelle                                | 35 études<br>n= 727 ITA<br>n= 557 placebo<br><br>-0,59<br>(-0,83 ; -0,35) | 21 études<br>n= 485 ITA<br>n= 384 placebo<br><br>-0,53<br>(-0,80 ; -0,27) | Essais en ouvert<br>Score symptômes :<br>$I^2 = 90\%$<br>$p = 0,00001$<br><br>Score médicament :<br>$I^2 = 67\%$<br>$p = 0,0001$ |
| Calamita et al, 2006 <sup>21</sup> | adultes enfants et | Voie sublinguale Allergie saisonnière et perannuelle                                 | 9 études<br>n= 150 ITA<br>n= 153 placebo<br><br>-0,38<br>(-0,79 ; 0,03)   | 6 études<br>n= 132 ITA<br>n= 122 placebo<br><br>-0,91<br>(-1,94 ; 0,12)   | Essais en ouvert<br>Score symptômes :<br>$I^2 = 64\%$<br>$p = 0,005$<br><br>Score médicament :<br>$I^2 = 92\%$<br>$p = 0,00001$  |
| Penagos et al, 2008 <sup>22</sup>  | enfants            | Voie sublinguale Allergie saisonnière et perannuelle                                 | 9 études<br>n= 232 ITA<br>n= 209 placebo<br><br>-1,14<br>(-2,10 ; -0,18)  | 7 études<br>n= 192 ITA<br>n= 174 placebo<br><br>-1,63<br>(-2,83 ; -0,44)  | Score symptômes :<br>$I^2 = 94\%$<br>$p = 0,0001$<br><br>Score médicament :<br>$I^2 = 95\%$<br>$p = 0,0001$                      |

<sup>20</sup> 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.

<sup>21</sup> Calamita Z. et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration Method. *Allergy* 2006;61:1162-72.

<sup>22</sup> 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.

|   |                    |   |   |  |   |
|---|--------------------|---|---|--|---|
| Olaguibel et Alvarez Puebla, 2005 <sup>16</sup> | enfants            | Voie sublinguale<br>Allergie saisonnière et perannuelle | 5 études<br>n= 99 ITA<br>n= 94 placebo<br><br>-1,42<br>(-2,51 ; -0,34)<br>I <sup>2</sup> = non rapporté | 4 études*<br>n=74 ITA<br>n= 72 placebo<br><br>-1,01<br>(-2,06 ; 0,04)    | I <sup>2</sup> non disponible   |
| Compalati et al, 2009 <sup>23</sup>             | adultes et enfants | Voie sublinguale<br>Acaris                              | 9 études<br>n= 243 ITA<br>n= 233 placebo<br><br>-0,95<br>(-1,74 ; -0,15)                                | 7 études<br>n= 202 ITA<br>n= 195 placebo<br><br>-1,48<br>(-2,70 ; -0,26) | Score symptômes :<br>I <sup>2</sup> = 93%<br>p = 0,00001<br><br>Score médicament :<br>I <sup>2</sup> = 96%<br>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 regroupé 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 importante a été mise en évidence sur ces 2 critères (respectivement I<sup>2</sup>=63% et I<sup>2</sup>=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

<sup>23</sup> Compalati E et al. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. Allergy 2009;64:1570-9.

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],  $p < 0,00001$ ).

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 modérée à importante 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 importante 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 évaluables (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 considérable et significative a été mise en évidence sur ces 2 critères (respectivement I<sup>2</sup>=92% et I<sup>2</sup>=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 modérée à importante a été mise en évidence sur ces 2 critères (respectivement I<sup>2</sup>=56% et I<sup>2</sup>=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 ( $X^2=75,36\%$  et  $X^2=28,48\%$ ).

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.

#### ➤ Méta-analyse Meadows<sup>24</sup> :

Cette méta-analyse a évalué l'efficacité de l'immunothérapie par voie sublinguale et celle par voie sous-cutanée, par rapport au placebo dans la réduction des symptômes et des médicaments de recours chez des adultes et des enfants ayant une rhinite allergique.

Pour la voie sous-cutanée :

Dix-sept études ont été incluses représentant un total de 659 patients ayant reçu une immunothérapie et 525 ayant reçu un placebo.

Les résultats sur le score des symptômes est disponible pour 17 études et sur le score des médicaments de recours pour 16 études.

Les résultats ont montré une réduction du score des symptômes (SMD) de -0,65 (IC95% : [-0,85 ; -0,45], p=0,00001).

Sur le score des médicaments de recours, les résultats ont montré une réduction du score de -0,55 (IC95% : [-0,75 ; -0,34], p=0,00001).

Une hétérogénéité modérée a été mise en évidence sur ces 2 critères ( $I^2=57\%$  pour les 2 critères).

Pour la voie sublinguale :

Trente-neuf études ont été incluses représentant un total de 2 440 patients ayant reçu une immunothérapie et 2 379 ayant reçu un placebo.

Les résultats (39 études) ont montré une réduction du score des symptômes (SMD) de -0,33 (IC95% : [-0,42 ; -0,25], p=0,00001).

Sur le score des médicaments de recours (32 études), les résultats ont montré une réduction du score de -0,27 (IC95% : [-0,37 ; -0,17], p=0,00001).

Une hétérogénéité modérée a été mise en évidence sur ces 2 critères (respectivement  $I^2=42\%$  et  $49\%$ ).

Les auteurs ont conclu que l'immunothérapie par voie sublinguale et celle par voie sous-cutanée est efficace dans le traitement de la rhinite allergique. Ils précisent qu'ils ne savent pas dans quelle mesure la différence statistiquement significative se traduit par des différences cliniquement significatives compte tenu des différents types d'évaluation utilisés.

#### ➤ Méta-analyse Dhami<sup>25</sup> :

Cette méta-analyse a évalué l'efficacité de l'immunothérapie par voie sublinguale ou sous-cutanée, par rapport au placebo dans la réduction des symptômes et des médicaments de recours chez des adultes et des enfants ayant une rhinoconjonctivite allergique.

---

<sup>24</sup> Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C, Barton P, Dretzke J. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. Health Technol Assess 2013;17(27):1-322.

<sup>25</sup> Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. Allergy 2017;72:1597-631.



Cette méta-analyse a regroupé 61 études randomisées en double aveugle versus placebo ayant évalué l'immunothérapie par voie sous-cutanée, incluant 6 379 patients, 71 études ayant évalué l'immunothérapie par voie sublinguale incluant 13 636 patients.

Les résultats des études (n=105) ayant évalué le score des symptômes (SMD) ont montré une réduction du score de -0,53 (IC 95% : [-0,63 ; -0,42]).

Concernant le score des médicaments de recours, les résultats sur les études (n=89) ayant évalué ce score ont montré une réduction (SMD) de -0,37 (IC95% [-0,49 ; -0,26]).

Une hétérogénéité a été mise en évidence sur ces 2 critères (respectivement  $I^2=67%$  et  $I^2=60%$ ).

Les auteurs ont conclu que l'immunothérapie allergique était efficace dans l'amélioration des symptômes et d'une moindre utilisation des médicaments de recours chez des patients ayant une rhinoconjonctivite 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 regroupé 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 importante 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 importante 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 considérable 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 eu 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 hétérogénéité considérable a été mise en évidence (respectivement  $I^2=93%$  et  $I^2=96%$  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.

➤ **Méta-analyse Dhami<sup>26</sup>**

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

Cette méta-analyse a regroupé 54 études randomisées en double aveugle versus placebo ayant évalué l'immunothérapie par voie sous-cutanée, incluant 2 305 patients, 34 études ayant évalué l'immunothérapie par voie sublinguale incluant 5 108 patients.

Les résultats des études (n=58) ayant évalué le score des symptômes (SMD) ont montré une réduction du score de -1,11 (IC 95% : [-1,66; -0,56]).

Concernant le score des médicaments de recours, les résultats sur les études (n=42) ayant évalué ce score ont montré une réduction (SMD) de -1,21 (IC95% [-1,87 ; -0,54]).

Une hétérogénéité importante a été mise en évidence sur ces 2 critères (respectivement I<sup>2</sup>=94% et I<sup>2</sup>=92%).

Les auteurs ont conclu que l'immunothérapie allergique était efficace dans l'amélioration des symptômes et d'une moindre utilisation des médicaments de recours chez des patients ayant un 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 modérée entre les études a été mise en évidence (I<sup>2</sup>=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.

---

<sup>26</sup> Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. Allergy 2017;72;1825-48.

Au sein d'une même méta-analyse, les études sélectionnées peuvent 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, évaluant des extraits allergéniques de différentes sources (pollens, acariens,...), utilisant des voies d'administration différentes, chez des patients 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 forte hétérogénéité mises en évidence pour toutes les méta-analyses ne permettent pas de conclure avec robustesse sur l'efficacité de l'immunothérapie par rapport au placebo.

## 08.2 Tolérance

### 8.2.1 Etudes fournies par les laboratoires

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

#### ➤ Etude AL03.03 - Pfaar<sup>27</sup>

|  |   |
|--|---|
| <b>Type de l'étude</b>                     | Etude prospective ouverte   |
| <b>Date et durée de l'étude</b>            | Date de début d'étude : 21/10/2003<br>Date de fin d'étude : 28/01/2005  |
| <b>Objectif de l'étude</b>                 | 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.   |
| <b>METHODE</b>                             |   |
| <b>Parmi les critères d'inclusion</b>      | Sujets âgés de 18 à 55 ans ayant une rhinite allergique et/ou un éventuel asthme allergique léger à modéré<br>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   |
| <b>Parmi les critères de non inclusion</b> | 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<br>Autres allergies pouvant interférer pendant la période de l'étude  |
| <b>Cadre et lieu de l'étude</b>            | Allemagne (1 centre), Suisse (2 centres), Italie (1 centre), Portugal (1 centre) et Espagne (3 centres)<br>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.<br><br><b>Pollens</b><br>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 |

<sup>27</sup> 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;150:102-8.

| 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    |

### Acariens

protocole de 2 semaines pour les patients allergiques aux acariens selon le schéma suivant

| 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   |

| <b>Produits étudiés</b>  | <p>Alustal</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Extrait d'acariens : mélange de <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (50%) et <i>Dermatophagoides farinae</i> (50%)</li> <li>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)</li> <li>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%)</li> <li>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)</li> </ol> |  |  |   |  |  |  |
|--|--|--|--|---|--|--|--|
| <b>Critère de jugement principal</b>   | Evaluation de la tolérance   |  |  |   |  |  |  |
| <b>Taille de l'échantillon</b>   | <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> <p>Population en intention de traiter (ITT) : 157<br/> Population de tolérance : 157<br/> Population <i>per</i> protocole (PPP): 138</p>   |  |  |   |  |  |  |
| <b>Méthode d'analyse des résultats</b>   | 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%.   |  |  |   |  |  |  |
| <b>Répartition des patients</b>  | <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Patients inclus = population en Intention de traiter = population de tolérance (n=157)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Groupe « pollen » (n=110)<br/>protocole de 3 semaines<br/>(phase de montée de dose)</td> <td>Groupe « acariens » (n=47)<br/>protocole de 2 semaines<br/>(phase de montée de dose)</td> </tr> <tr> <td>Sortis d'étude (n=4) :<br/>• Refus de continuer l'étude (n=1)</td> <td>Sortis d'étude (n=2) :<br/>• Pour événements indésirables</td> </tr> </tbody> </table>  | Patients inclus = population en Intention de traiter = population de tolérance (n=157) |  | Groupe « pollen » (n=110)<br>protocole de 3 semaines<br>(phase de montée de dose) | Groupe « acariens » (n=47)<br>protocole de 2 semaines<br>(phase de montée de dose) | Sortis d'étude (n=4) :<br>• Refus de continuer l'étude (n=1) | Sortis d'étude (n=2) :<br>• Pour événements indésirables |
| Patients inclus = population en Intention de traiter = population de tolérance (n=157) |  |  |  |   |  |  |  |
| Groupe « pollen » (n=110)<br>protocole de 3 semaines<br>(phase de montée de dose)      | Groupe « acariens » (n=47)<br>protocole de 2 semaines<br>(phase de montée de dose)   |  |  |   |  |  |  |
| Sortis d'étude (n=4) :<br>• Refus de continuer l'étude (n=1)                           | Sortis d'étude (n=2) :<br>• Pour événements indésirables   |  |  |   |  |  |  |

|   |  |   |
|---|--|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Autre raison (n=3)<br/>(visite finale au-delà de la fin de l'étude)</li> </ul>                | (1 cas après la visite 5 et 1 cas après la visite 2)  |
|   | Non inclus dans l'analyse pour d'autres raisons (n=12) :<br>non-respect de l'intervalle de temps entre les visites ou les injections | Non inclus dans l'analyse pour d'autres raisons (n=1) :<br>non-respect de l'intervalle de temps entre les visites ou les injections |
| <b>Population per protocole (n=138)</b> |  |   |
|   | 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.

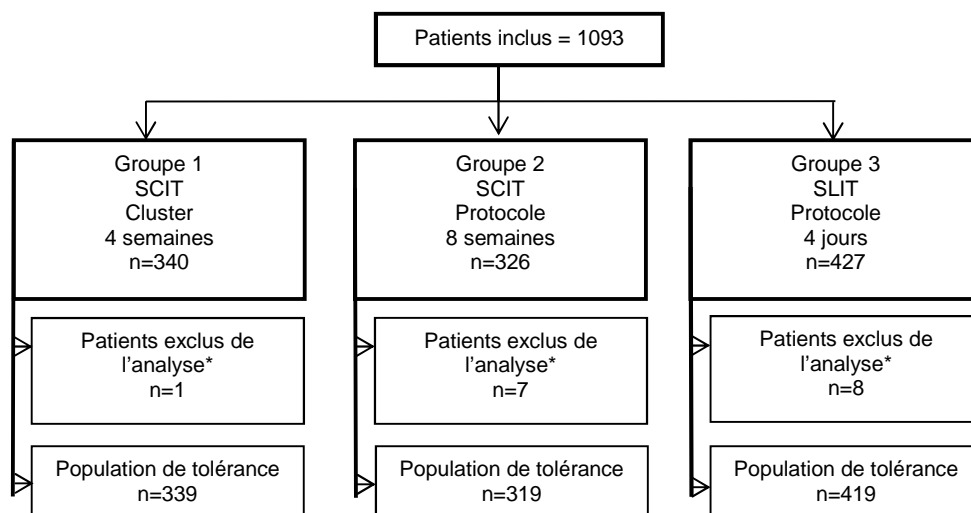
### Conclusion de l'étude AL.03.03

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

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| <b>Type de l'étude</b>                | Etude multicentrique rétrospective observationnelle  |
| <b>Date et durée de l'étude</b>       | Le 1 <sup>er</sup> patient (1 <sup>re</sup> visite) a été inclus en décembre 2008 et la dernière visite a été effectuée en septembre 2009.   |
| <b>Objectif de l'étude</b>            | 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.  |
| <b>METHODE</b>                        |  |
| <b>Parmi les critères d'inclusion</b> | Patients de tous âges avec une affection respiratoire d'origine allergique (rhinite, rhinoconjonctivite ou asthme).<br>Sensibilisation détectée par prick-test cutané ou présence d'IgE spécifiques d'aéroallergènes (acariens, pollens, moisissures ou phanères d'animaux).   |
| <b>Cadre et lieu de l'étude</b>       | Espagne (106 centres)  |
| <b>Produits étudiés</b>               | Alustal: suspension d'allergène standardisé adsorbé sur gel d'hydroxyde d'aluminium pour immunothérapie spécifique par voie sous-cutanée.<br>Staloral: solution glycérolée, mannitolée d'extraits allergéniques standardisés pour immunothérapie spécifique par voie sublinguale.  |
| <b>Critère de jugement principal</b>  | Evaluation de la tolérance   |
| <b>Taille de l'échantillon</b>        | Nombre de patients planifiés : 840<br>Nombre de patients inclus : 1093   |
| <b>RESULTATS</b>                      |  |
| <b>Répartition des patients</b>       | 1 093 patients ont été inclus dans l'étude et répartis en trois groupes :<br>Groupe 1: 339 patients ayant reçu Alustal (voie sous-cutanée) selon un protocole en cluster de 4 semaines.<br>Groupe 2: 319 patients ayant reçu Alustal (voie sous-cutanée) selon un protocole de 8 semaines.<br>Groupe 3: 419 patients ayant reçu Staloral (voie sublinguale) selon un protocole court de 4 jours.<br>La répartition des patients est présentée dans la Figure 6 ci-dessous. |

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

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

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

<sup>2</sup> Cette catégorie inclut les mélanges de *Dermatophagoides* + autres acariens

<sup>3</sup> 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**

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

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.

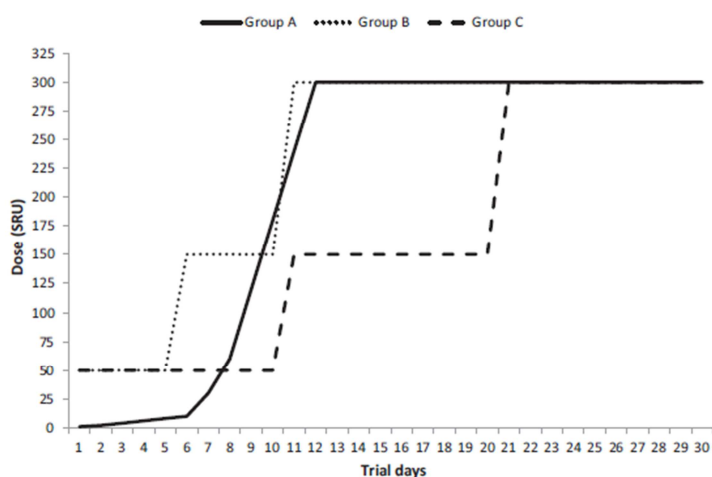
## Conclusion de l'étude STA.2008-RAPID

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



➤ Etude Nittner-Marszalska

Les laboratoires ALK ont 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).



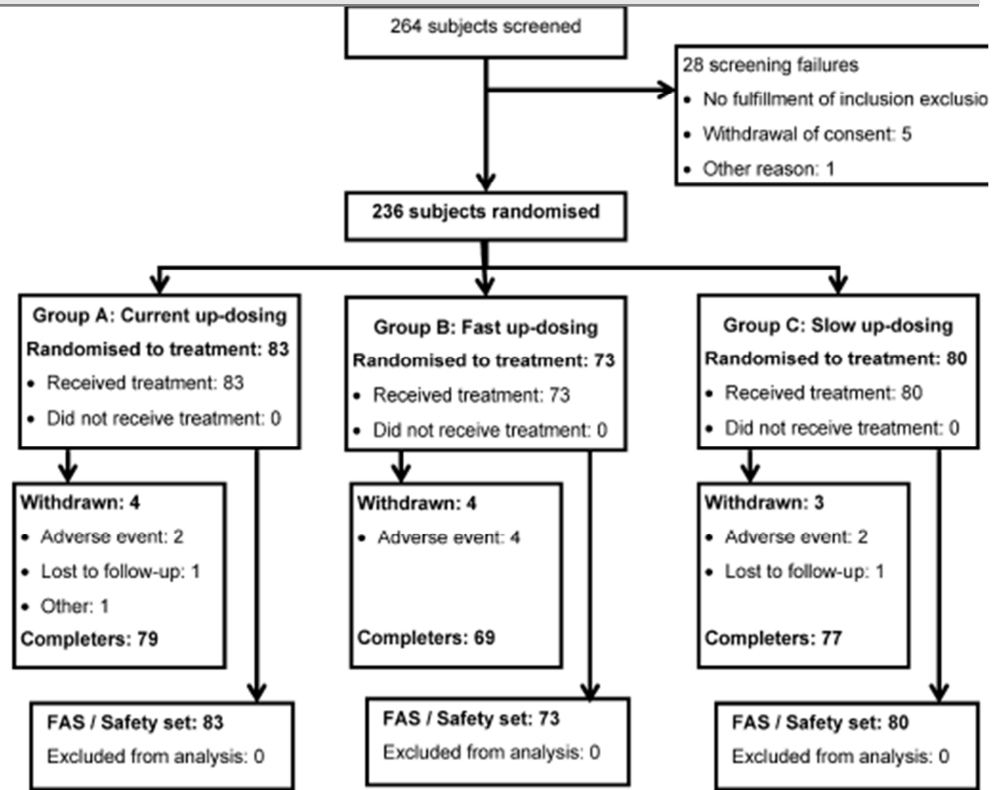
SRU : Standard Reactivity Units, soit l'Index de Réactivité

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

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

## RESULTATS

### Répartition des patients



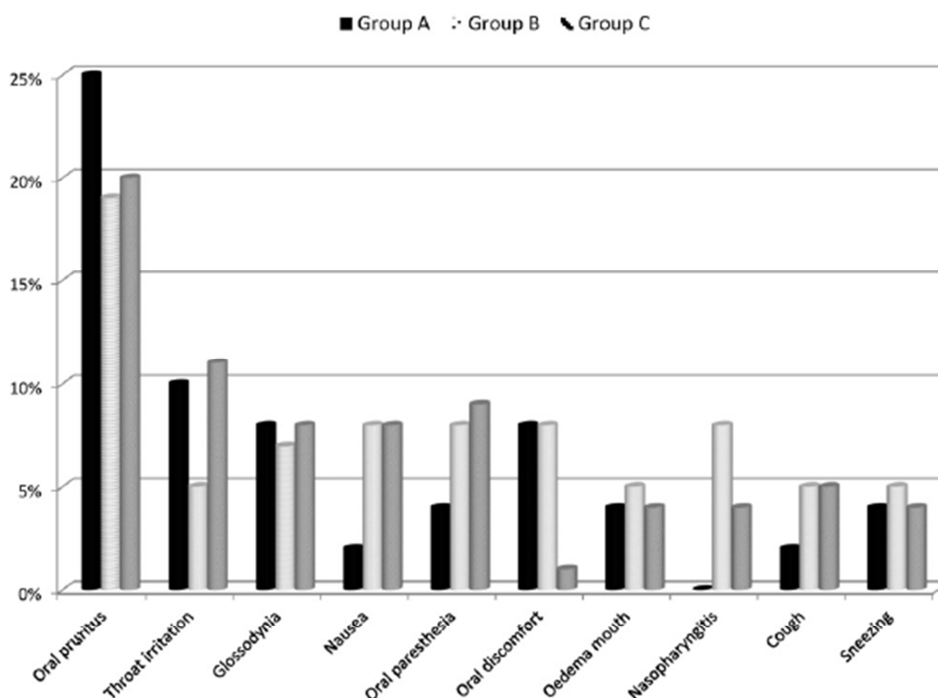
### Caractéristiques des patients

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 schémas différents d'administration de montée de doses rapides, est assez bien tolérée à court terme.

➤ [Enquête américaine de pharmacovigilance<sup>28</sup>](#)

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.

### **8.2.2 Etudes identifiées lors de la consultation publique**

➤ [Etude de tolérance chez des enfants: The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy \(EASSI\): A paediatric assessment<sup>29</sup>](#)

Une étude prospective européenne a évalué la tolérance d'un traitement par immunothérapie chez des patients âgés de 18 ans ou moins. Un total de 1 563 patients (âge moyen 11,7 ans +/- 3,9 ans, rhinite: 93,7%; asthme: 61,5%; polysensibilisation: 62,5%).

Une immunothérapie à un seul allergène a été réalisée chez 89% des patients (n = 1412).

L'immunothérapie par voie sous-cutanée a été utilisée dans 71,4% (n = 1127) des cas. La période de suivi a été en moyenne de 12,9 mois +/- 3,3 mois.

Vingt-quatre patients (1,53%) ont eu 29. Les réactions systémiques ont été principalement fréquemment respiratoires (55,7%) et cutanées (37,9%). Trois réactions anaphylactiques ont été diagnostiquées, soit (10,3% des cas de réactions systémiques). L'adrénaline a été utilisée dans 2 de ces cas.

L'analyse des résultats montre que le risque de réaction systémique était plus faible chez les patients sensibilisés aux acariens et plus élevé en cas de polysensibilisation.

➤ [Etude de tolérance dans la population générale : European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy \(EASSI\): a real-life clinical assessment<sup>30</sup>](#)

Une étude prospective européenne a évalué la tolérance d'un traitement par immunothérapie chez 4 316 patients, enfants et adultes (âge moyen 26,4 ans). Un total de 109 réactions systémiques a été observé, et 90 patients (2,1%) ont présenté au moins une réaction systémique. La plupart des réactions systémiques sont survenues dans le groupe ayant reçu le traitement par voie sous-cutanée (89%, n = 97). Les symptômes les plus fréquemment rapportés ont été l'urticaire, la rhinite, la dyspnée et la toux.

---

<sup>28</sup> 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;110:274-8.

<sup>29</sup> Rodriguez del Rio P, Vidal C, Just J, Tabar AI, Sanchez-Machin I, Eberle P, Borja J, Bubel P, Pfaar O, Demoly P, Calderon MA. The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): A paediatric assessment. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:60-70.

<sup>30</sup> Calderón MA, Vidal C, Rodríguez del Río P, Just J, Pfaar O, Tabar AI, Sánchez-Machín I, Bubel P, Borja J, Eberle P, Reiber R, Bouvier M, Lepelliez A, Klimek L, Demoly P on behalf of the EASSI Doctors' Group. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. *Allergy* 2017; 72: 462-72.

La plupart des réactions systémiques ont été de gravité légère (71,6%). L'adrénaline administrée par voie intramusculaire a été administrée dans 17 cas.

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.

### 8.2.3 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.

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<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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   | 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        |

| Système-organe                                      | Nombre de cas |               | Nombre d'effets indésirables |               |
|---|---------------|---------------|------------------------------|---------------|
|   | Graves        | Non graves    | Graves                       | Non graves    |
| 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            |
| 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             |
| <b>TOTAL</b>  | <b>1 184</b>  | <b>14 546</b> | <b>1 709</b>                 | <b>20 569</b> |

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<sup>e</sup> 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<sup>ème</sup> 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   | 31            | 38         | 33                           | 42         |
| Affections du système nerveux                                | 32            | 15         | 39                           | 18         |
| 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          |
| <b>TOTAL</b>   | <b>668</b>    | <b>599</b> | <b>915</b>                   | <b>829</b> |

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   | 44            | 106        | 49                           | 124        |
| Affections du système  | 138           | 29         | 139                          | 29         |

| Système-organe                                      | Nombre de cas |              | Nombre d'effets indésirables |              |
|---|---------------|--------------|------------------------------|--------------|
|   | Graves        | Non graves   | Graves                       | Non graves   |
| immunitaire   |               |              |                              |              |
| 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            |
| 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            |
| <b>TOTAL</b>  | <b>934</b>    | <b>1 705</b> | <b>1 254</b>                 | <b>2 361</b> |

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-cutanée. 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*

Les laboratoires ALK ont fourni les données pour les gammes Iris (voie sous-cutanée) et Osiris (voie sublinguale) concernant la période du dernier rapport de pharmacovigilance (PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> juillet 2015 au 30 juin 2016) en termes d'effets indésirables classés par système-organe (SOC), cf. Tableaux 21 et 22 suivants. Le nombre de patients exposé est estimé à 193 000 patients.

Tableau 21 : nombre de cas et d'effets indésirables de Iris du 1<sup>er</sup> juillet 2015 au 30 juin 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           | 0             | 19         | 0                            | 39         |

|  |          |           |          |            |
|--|----------|-----------|----------|------------|
| au site d'administration                                     |          |           |          |            |
| Infections   | 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         |
| <b>TOTAL</b>   | <b>1</b> | <b>68</b> | <b>1</b> | <b>115</b> |

Tableau 22 : nombre de cas et d'effets indésirables de Osiris du 1er juillet 2015 au 30 juin 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   | 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                        | 6             | 249        | 4                            | 529        |



|  |           |             |           |             |
|--|-----------|-------------|-----------|-------------|
| et médiastinales                             |           |             |           |             |
| 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           |
| <b>TOTAL</b>                                 | <b>53</b> | <b>1214</b> | <b>56</b> | <b>2290</b> |

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), et des troubles liés à la sphère respiratoire.

#### ❖ Publication sur la voie sublinguale<sup>31</sup>

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 n'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 cutanée, 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 liés 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.

<sup>31</sup> Canonica G.W. et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. World Allergy Org J 2014;7:6

## 09 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 épicutanée d'allergène à l'aide d'une lancette) ou de l'intradermo-réaction (injection dans le derme d'une 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 le prick-test 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.

Les tests cutanés sont actuellement la technique de référence pour établir le profil de sensibilisation d'un patient. Ils sont faciles à réaliser, de bonne sensibilité et spécificité. Ils permettent d'effectuer un diagnostic et sont parfois complétés par une recherche d'IgE sériques spécifiques.

## 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, au sens réglementaire du terme.

Le spécialiste allergologue doit adapter la composition du traitement immuno-allergénique 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.

## **010.1** Gravité des allergies concernées

### **10.1.1** 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 cas<sup>32</sup>), 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<sup>33,34</sup>. Cette atteinte est plus marquée avec les allergies perannuelles qu'avec les allergies polliniques<sup>35</sup>.

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'adulte<sup>36</sup>. Elle est fréquemment associée à un asthme.

---

<sup>32</sup> Singh K et al. The epidemiology of ocular and nasal allergy in the United States, 1988-1994. *J Allergy Clin Immunol* 2010 ;126:778-783.

<sup>33</sup> Braun JJ 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.

<sup>34</sup> 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;24:387-400.

<sup>35</sup> Boxal N et al. The Burden of Allergic Rhinitis and Allergic Asthma Systematic literature review and database feasibility Report. MAPI 2016.

<sup>36</sup> Shaaban R et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet* 2008;372:1049-57.

## 10.1.2 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.

## 010.2 Efficacité et effets indésirables éventuels

### 10.2.1 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 été réalisées sur des essais généralement de petits effectifs aux critères d'inclusion très variables et des allergènes très différents. Elles sont source d'un facteur élevé d'hétérogénéité qui ne permet pas de conclure clairement.

Selon des recommandations de consensus d'experts et des revues de la littérature, l'immunothérapie est efficace pour réduire les symptômes de l'asthme allergique et de la rhinite allergique, notamment selon les académies américaines et européennes d'allergie<sup>37,38,39,40</sup>. A long terme, la supériorité d'efficacité d'une voie par rapport à une autre n'est pas connue<sup>41,42,43</sup>.

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

---

<sup>37</sup> Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, Nelson H and Akdis CA. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report.. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131: 1288-96.

<sup>38</sup> European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergen Immunotherapy Guidelines Part 1: systematic Reviews. 2017 Antonella Muraro, Graham Roberts ed. Zurich

<sup>39</sup> Pfaar O, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int* 2014; 23: 282–319.

<sup>40</sup> Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, Kim J M, Chelladurai Y, Segal J B, Lin S Y. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: A systematic review. *Laryngoscope* 2014; 124 (3): 616–27.

<sup>41</sup> Nelson H, Cartier S, Allen-Ramey F, Lawton S, Calderon M A. Network Meta-analysis Shows Commercialized Subcutaneous and Sublingual Grass Products Have Comparable Efficacy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 256–66.

<sup>42</sup> Lin S Y, Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, Kim J M, Ward D, Chelladurai Y, Segal J B. Allergen-specific immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and/or asthma: Comparative effectiveness review. *Comparative Effectiveness Review* 2013; 111: 1–488.

<sup>43</sup> Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2017;00:1-33.

## 10.2.2 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 fréquents et de gravité plus élevée que ceux observés avec la voie sublinguale. Cette voie d'administration conduit essentiellement à un risque d'effet indésirable au site d'injection et concerne la sphère respiratoire.

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.

## 010.3 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'AMM<sup>44</sup>). »

**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 odoratum* 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. »

---

<sup>44</sup> 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.

Tableau 23 : médicaments comparateurs des APSI

| SPÉCIALITÉ<br><i>Laboratoire</i>                             | Extrait allergénique      | Résumé de l'indication   | Date de l'avis   | SMR    | ASMR                              | Prise en charge (taux) |
|--|---------------------------|--|------------------|--------|-----------------------------------|------------------------|
| <b>ACARIZAX</b><br>lyophilisat oral<br><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) | Oui (15%)              |
| <b>GRAZAX</b><br>lyophilisat oral<br><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%)              |
| <b>ORALAIR</b><br>comprimé sublingual<br><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 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.

## 010.4 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)<sup>45</sup>.

Aucune immunothérapie ne doit être débutée en l'absence de diagnostic précis de sensibilisation allergénique et d'évaluation 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.

<sup>45</sup> Braun JJ Devillier P, Wallaert B 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.



### 10.4.1 Rhinite allergique

Sur la base d'un consensus international<sup>46</sup>, 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)<sup>34,47</sup>.

Pour le traitement médicamenteux symptomatique :

- **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)
  - Il n'y a pas de démonstration probante d'une différence d'efficacité clinique des corticoïdes locaux entre eux (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 complexes<sup>48</sup> 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.

<sup>46</sup> 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.

<sup>47</sup> 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). *Rev Mal Respir* 2010;27:S79-S105.

<sup>48</sup> Demoly P et al. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based Approach. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016; 12:2.

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 et que l'affection du patient correspond à une indication de l'AMM.

#### 10.4.2 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.

#### 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 française<sup>49</sup>. Cette recommandation s'appuie sur la conférence d'experts de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) en 2007<sup>50</sup>.

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 sublinguale est efficace et plus sûre (grade A). 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.

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 %<sup>51,52</sup>.

<sup>49</sup> 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). Rev Maladies Resp 2016;33:279-325.

<sup>50</sup> Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandations sur « asthme et allergie ». Rev Mal Respir 2007;24:S1-S67

<sup>51</sup> 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.



Selon le GINA (2017)<sup>53</sup>, 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.

Selon les recommandations de l'American Academy of Allergy Asthma and Immunology<sup>54</sup>, l'immunothérapie peut être envisagée si une relation a été clairement établie entre l'asthme et l'exposition à un aéroallergène inévitable pour lequel des anticorps IgE spécifiques ont été observés et si les critères suivants sont établis :

- faible réponse aux traitements symptomatiques ou aux mesures d'évitement ;
- intolérance aux traitements symptomatiques ;
- rhinite allergique associée ;
- longue durée des symptômes.

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 la spécialité ACARIZAX.

## 010.5 Intérêt pour la santé publique

Le fardeau de santé publique d'une maladie se définit par la taille de la population et la gravité de l'affection concernée.

La rhinite allergique concerne une taille importante de population mais sa gravité est faible. De ce fait le fardeau de la rhinite allergique persistante, modérée à sévère, est faible.

Compte tenu de la gravité potentielle de l'asthme allergique chez certains patients et de sa prévalence élevée, le fardeau de santé publique de l'asthme allergique est important.

L'amélioration de la prise en charge de ces maladies n'a pas été inscrite dans un plan national de santé publique.

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

Par ailleurs, une réduction de la consommation de soins (consultations, hospitalisations, ...) n'a pas été étudiée : le traitement par APSI n'est pas susceptible d'avoir un impact sur l'organisation des soins.

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.

<sup>52</sup> 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

<sup>53</sup> 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/>

<sup>54</sup> AAAAI Guidelines for Asthma Treatment

<http://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF%20Documents/Referral%20Guidelines/Table-3C-Asthma-treatment---immunotherapy.pdf> consulté le 26 janvier 2018

Considérant :

- le projet de recommandation de la commission de la Transparence fondé sur l'analyse de la littérature, les données fournies par les 2 laboratoires concernés, l'audition d'experts et de parties prenantes,
- l'audition des 2 laboratoires concernés,
- les observations transmises à la HAS dans le cadre d'une consultation publique,

le Collège estime que :

- les APSI concernent des allergies qui peuvent 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 des APSI faible et mal démontrée,
- les APSI ne présentent que des effets indésirables généralement bénins mais la voie sous cutanée peut entraîner des effets indésirables graves plus fréquemment que la voie sublinguale,
- la place des APSI, 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),
- malgré l'importance de la population concernée et en l'état actuel des données, les APSI ne sont pas susceptibles d'avoir un intérêt pour la santé publique.

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

Dans le cas d'une décision de modification des conditions de remboursement, au vu des possibles difficultés financières auxquelles seraient confrontés les patients en cours de traitement, les traitements pouvant être perannuels, le Collège recommande des modalités particulières d'application de la décision permettant d'assurer la continuité des soins engagés.

Par ailleurs, le Collège prend note que, lors des auditions, les industriels concernés ont proposé de nouvelles études avec pour objectif de démontrer l'impact clinique d'un traitement par APSI. En conséquence, le Collège souhaite réévaluer ces produits dans un délai maximal de 5 ans, espérant que ces études répondront aux qualités méthodologiques actuelles qui permettront de conclure.