

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 décembre 2018

*Date d'examen par la Commission : 21 novembre 2018***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.)**

ORALAIR 300 IR, comprimé sublingual

B/30 comprimés (CIP : en 34009 368 952 2 5)

ORALAIR 100 IR & 300 IR, comprimé sublingual

B/3 comprimés de & 100 IR et de 28 comprimés de 300 IR (CIP : 34009 368 951 6 4)

Laboratoire STALLERGENES S.A.

Code ATC	V01AA02 (extrait allergénique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« 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. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Faible
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de seconde intention lorsque le traitement symptomatique par antihistaminiques et/ou corticoïdes s'est avéré insuffisant. S'il n'est pas observé d'amélioration significative des symptômes, la poursuite du traitement l'année suivante n'est pas justifiée.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	18/03/2010 (procédure de Reconnaissance mutuelle) Modification du RCP du 04/05/2016 (voir détail en annexe)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	V V01 V01A V01AA V01A02	Divers Allergènes Allergènes Extraits allergéniques Pollen de graminées

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux par arrêté du 19/11/2012 (JO du 22/11/2012).

Dans son avis d'inscription du 28/03/2012, la Commission a considéré que le SMR d'ORALAIR était faible dans l'indication de l'AMM et a souhaité qu'une étude soit mise en place une étude pour déterminer, dans les conditions réelles d'utilisation :

- les caractéristiques des patients traités par ORALAIR : données socio-démographiques, antécédents, co-morbidités, diagnostic et sa confirmation, histoire et sévérité de la maladie, traitements antérieurs,...
- les caractéristiques des prescripteurs (spécialité, type d'exercice, ..) ;
- les modalités de prescription (indication, posologie, traitements concomitants dont les antihistaminiques, corticoïdes locaux, cromones, décongestionnants, date d'instauration du traitement par rapport à la saison des pollens de graminées...) et la stratégie thérapeutique,
- le taux de maintenance du traitement ;
- la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ;
- la fréquence de survenue des effets indésirables.

La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique indépendant, doit être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission et notamment tenir compte du caractère saisonnier de la rhinoconjonctivite allergique déclenchée par les pollens de graminées.

Le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques et les résultats de l'étude observationnelle réalisée pour répondre à la demande de la Commission.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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. ».

04 POSOLOGIE

Le paragraphe « Posologie et mode d'administration » a fait l'objet de modifications (rectificatif du 04/05/2016, voir détail en Annexe).

« Un traitement par ORALAIR ne doit être prescrit et initié que par des médecins formés et expérimentés dans le traitement des maladies allergiques. Le traitement chez l'enfant devra être conduit par un médecin formé et expérimenté dans le traitement des maladies allergiques de l'enfant.

La première prise du comprimé ORALAIR doit être effectuée sous surveillance médicale pendant 30 minutes.

Posologie

La thérapie se compose d'un traitement d'initiation (incluant une augmentation progressive de la dose sur une durée de 3 jours) et d'un traitement d'entretien.

La boîte d'ORALAIR destinée au traitement en phase d'initiation contient les médicaments pour le premier mois de traitement incluant des comprimés ORALAIR 100 IR et ORALAIR 300 IR en 2 plaquettes différentes :

Petite plaquette	Jour 1	1 x 100 IR comprimé
	Jour 2	2 x 100 IR comprimés
Grande plaquette	Jour 3	1 x 300 IR comprimé
	Jour 4	1 x 300 IR comprimé
	Jour 5	1 x 300 IR comprimé
	.	.
	.	.
	Jour 30	1 x 300 IR comprimé

La boîte d'ORALAIR destinée au traitement d'entretien ne contient que des comprimés ORALAIR 300 IR et sera utilisée à partir du 2^e mois en poursuivant par un comprimé sublingual ORALAIR 300 IR par jour. Cette posologie sera maintenue jusqu'à la fin de la saison pollinique.

Le traitement doit être initié environ 4 mois avant le début estimé de la saison pollinique et poursuivi jusqu'à la fin de la saison pollinique.

Lorsqu'il n'y a pas d'amélioration significative des symptômes au cours de la première saison pollinique, la poursuite du traitement n'est pas justifiée.

Généralement, si le traitement est interrompu moins de 7 jours, il peut être poursuivi. En cas d'interruption du traitement pendant une durée supérieure à 7 jours, il est recommandé de poursuivre le traitement sous surveillance médicale.

Populations spécifiques

Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'immunothérapie spécifique par ORALAIR chez les patients âgés de plus de 50 ans.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'ORALAIR chez les enfants âgés de moins de 5 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée concernant le traitement avec ORALAIR chez les enfants au-delà d'une saison pollinique n'est disponible.

La posologie à utiliser chez les adolescents et les enfants à partir de 5 ans est la même que chez les adultes. »

05 BESOIN MEDICAL

La rhinite allergique aux pollens de graminées est caractérisée par des symptômes nasaux plus ou moins sévères tels que des éternuements, une rhinorrhée, un prurit et une obstruction nasale et peut être associée à une conjonctivite dont les symptômes sont une hyperémie conjonctivale, un larmoiement, un prurit oculaire et un œdème palpébral. Bien que bénigne, la rhinite allergique associée ou non à une conjonctivite, peut altérer la qualité de vie en raison de la 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, des troubles cognitifs et une baisse de la productivité à long terme^{1,2}.

En France, la prévalence de la rhinite allergique dans la population générale est de 24,5 %³. La prévalence de la rhinite allergique aux pollens de graminées est difficile à estimer. Elle est plus élevée chez les adultes jeunes que chez les enfants et les personnes âgées et elle varie d'une région à l'autre en raison de la différence de végétation entre les régions mais aussi des intensités variables des saisons polliniques⁴. L'allergie aux graminées représenterait environ la moitié des rhinites allergiques⁵.

En cas d'allergie, la première mesure à mettre en œuvre est l'éviction de l'allergène dans la mesure du possible.

Chez l'adolescent, comme chez l'adulte, Le traitement médicamenteux de la rhinite allergique fait appel d'abord aux antihistaminiques oraux ou nasaux et aux cromones puis aux corticoïdes nasaux et, en cas d'échec, aux corticoïdes oraux en cure courte.

Dans la rhinite sévère en échec à la corticothérapie, une immunothérapie allergénique peut être proposée.

Actuellement, dans le traitement de l'allergie aux pollens de graminées par immunothérapie, on dispose de médicaments à base d'extraits allergéniques standardisés (ORALAIR et GRAZAX) et des allergènes préparés spécialement pour un individu (APSI) lorsque les extraits allergéniques standardisés ne sont pas appropriés, toutefois leur efficacité est modeste. Par conséquent, le besoin médical est partiellement couvert par ces traitements.

¹ 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.

² Masoli M. Fabian D. Holt S. Beasley R for the Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA. Dissemination Committee report. Allergy. 2004;59:469– 478

³ Bousquet J. Khaltaev N et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy 63 Suppl 86:8-160.

⁴ État des connaissances sur l'impact sanitaire lié à l'exposition de la population générale aux pollens présents dans l'air ambiant. ANSES. Janvier 2014.

<https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2011sa0151Ra.pdf>

⁵ Bauchau V. & Durham S. R., Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe 2004, Eur. Respir. J., 24, 758-764

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

GRAZAX est le seul autre traitement d'immunothérapie, administré par voie orale, ayant le statut de médicament, cependant sa composition est différente de celle d'ORALAIR ; elle est limitée à un seul type de pollen (pollen de graminées de fléole des prés : *Phleum pratense*).

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
GRAZAX fléole des prés <i>ALK Abello</i>	Oui	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.	20/01/2016 (Réévaluation du SMR)	Faible	Sans objet	Oui

*classe pharmacothérapeutique

GRAZAX 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. »

Dans son avis de réévaluation de GRAZAX du 20/01/2016, la Commission a considéré qu'au des nouvelles données disponibles, le SMR de GRAZAX restait faible dans l'indication de l'AMM.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Allergènes préparés spécialement pour un individu (APSI).

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui : 100 %, avec un reste à charge de 10 € (Juin 2008)	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
Autriche	Oui : 100 %, avec un reste à charge de 5,70 € (Novembre 2011)	
Belgique	Non	
Pays-Bas	Oui : 100 % (Juin 2010)	
République Tchèque	Oui : entre 90-100 % selon la base de remboursement retenue (Novembre 2010)	
République Slovaque	Oui : 85 % (Septembre 2010)	
Hongrie	Non	
Lettonie	Non	
Lituanie	Non	
Pologne	Evaluation en cours	
Roumanie	Non	
Irlande	Oui : 100 % (Octobre 2011)	
Italie	Oui : Classe A (Février 2015)	
Espagne	Oui : entre 40%-60 % selon les revenus (Visa) (Janvier 2011)	
Slovénie	Oui : 25% (restriction : prescription par un allergologue) (Avril 2011)	
Suisse	Oui : 90% (Août 2011)	
Russie	Non	
Canada	Oui : Ontario (Mars 2013, avec la désignation « limited use »), Québec (Février 2013), Nova Scotia (Mai 2015, avec un « exception status benefit »), Manitoba (Avril 2014 avec un « Exception Drug status »), New Brunswick (July 2015)	ORALAIR (sublingual tablet of grass pollen extract) is indicated for the treatment of symptoms of moderate to severe seasonal grass pollen allergic rhinitis with or without conjunctivitis in patients 5 to 50 years of age, confirmed by clinically relevant symptoms, a positive cutaneous test and a positive titre of the specific IgE to Poaceae grass pollen, who have suffered from allergic rhinitis with or without conjunctivitis for at least two pollen seasons and have not adequately responded to, or tolerated, conventional pharmacotherapy.
Australie	Non	Treatment of grass pollen allergic rhinitis with or without conjunctivitis in adults, adolescents and children (above the age of 5) with clinically relevant symptoms, confirmed by a positive cutaneous test and/or a positive titre of the specific IgE to the grass pollen.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<p>Date de l'avis Motif de la demande</p>	<p>28 mars 2012 Inscription Sécurité Sociale et Collectivités</p>
<p>Indication</p>	<p>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.</p>
<p>SMR</p>	<p>Les rhinites et les conjonctivites allergiques représentent des affections fréquentes qui peuvent dégrader la qualité de vie par les perturbations qu'elles entraînent. Cette spécialité est un traitement à visée préventive.</p> <p><u>Intérêt en termes de santé publique :</u> La rhinite allergique représente un fardeau de santé publique faible. L'amélioration de sa prise en charge ne constitue pas un besoin s'inscrivant dans le cadre d'une priorité de santé publique établie.</p> <p>Les données cliniques disponibles sur la spécialité ORALAIR ne permettent pas d'estimer l'impact attendu d'ORALAIR en termes de morbidité et de qualité de vie par rapport à la prise en charge thérapeutique actuelle de la rhinite allergique. En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ORALAIR dans cette indication.</p> <p>Le rapport efficacité / effets indésirables est modeste. Il s'agit d'un traitement de seconde intention. Il existe des alternatives thérapeutiques. Le service médical rendu par les spécialités ORALAIR est faible.</p>
<p>ASMR</p>	<p>La Commission de la Transparence a pris en compte la faible quantité d'effet d'ORALAIR démontrée sur le traitement des rhinites et conjonctivites déclenchées par les pollens de graminées. Les APSI (allergènes préparés spécialement pour un seul individu), utilisés dans ces mêmes indications, n'étant pas des spécialités pharmaceutiques, n'ont fait l'objet ni d'une évaluation clinique, ni d'une AMM.</p> <p>En conséquence, la Commission considère qu'ORALAIR apporte, comme GRAZAX, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la rhinite et de la conjonctivite allergiques, déclenchées par les pollens de graminées, en cas de réponse insuffisante aux traitements symptomatiques, à savoir les antihistaminiques et/ou les corticoïdes, quelle que soit leur forme d'administration.</p>
<p>Etude demandée</p>	<p>La Commission souhaite la mise en place d'une étude permettant de déterminer, dans les conditions réelles d'utilisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les caractéristiques des patients traités par ORALAIR : données socio-démographiques, antécédents, co-morbidités, diagnostic et sa confirmation, histoire et sévérité de la maladie, traitements antérieurs,... - les caractéristiques des prescripteurs (spécialité, type d'exercice, ..) ; - les modalités de prescription (indication, posologie, traitements concomitants dont les antihistaminiques, corticoïdes locaux, cromones, décongestionnants, date d'instauration du traitement par rapport à la saison des pollens de graminées...) et la stratégie thérapeutique, - le taux de maintenance du traitement ; - la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ; - la fréquence de survenue des effets indésirables. <p>La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique indépendant, devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission et notamment tenir compte du caractère saisonnier de la rhinoconjonctivite allergique déclenchée par les pollens de graminées.</p>

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Rappel des précédentes données (avis du 28 mars 2012)

L'efficacité et la tolérance d'ORALAIR ont été évaluées dans deux études de court terme randomisées, en double-aveugle versus placebo, l'une réalisée chez des adultes (VO34.04), l'autre chez des enfants âgés de 5 à 17 ans (VO52.06) atteints de rhino-conjonctivite allergique depuis au moins 2 ans. Ces patients ont été traités par ORALAIR (100 IR, 300 IR et 500 IR chez l'adulte et 300 IR chez l'enfant et l'adolescent) ou placebo pendant environ 4 mois avant la saison pollinique et jusqu'à l'achèvement de celle-ci. Le critère principal de jugement était le score total RTSS moyen pendant la période d'analyse (30 jours environ comprenant le pic pollinique). Ce score représente la somme des scores individuels (de 0 à 3) de 6 symptômes, pouvant varier de 0 à 18.

Les adultes traités par une dose de 300 IR d'ORALAIR (dose retenue par l'AMM) ont eu un score RTSS moyen plus faible qu'avec le placebo ($3,58 \pm 2,97$ versus $4,93 \pm 3,23$ avec le placebo soit une différence de 1,39 point, $p = 0,0001$ selon une analyse de covariance prenant en compte le RTSS rétrospectif, l'asthme et le statut de sensibilisation), de même qu'après ajustement en fonction de la consommation de traitements de secours (score AAdSS : $4,17 \pm 3,39$ versus $5,88 \pm 3,82$ avec le placebo, soit une différence de 1,84 point $p < 0,0001$).

Les enfants et adolescents traités par une dose de 300 IR d'ORALAIR (dose retenue par l'AMM) ont eu un score RTSS moyen plus faible qu'avec le placebo ($3,25 \pm 2,86$ versus $4,51 \pm 2,93$ avec le placebo soit une différence de 1,13 point, $p = 0,0010$ selon une analyse de covariance prenant en compte le RTSS rétrospectif, l'asthme et le statut de sensibilisation), de même qu'après ajustement en fonction de la consommation de traitements de secours (score AAdSS : $4,30 \pm 3,57$ versus $6,12 \pm 3,85$ avec le placebo soit une différence de 1,64 point, $p = 0,0002$).

Les événements indésirables plus fréquents avec ORALAIR 300 IR qu'avec le placebo ont été un prurit buccal : 26 % versus 5 % chez l'adulte et 32 % versus 1 % chez l'enfant et l'adolescent.

L'efficacité et la tolérance à long terme ont été évaluées pendant 3 ans dans une étude randomisée en double aveugle versus placebo chez l'adulte (VO53.06). ORALAIR a été administré de façon discontinue, environ 4 mois avant la saison pollinique puis jusqu'à l'achèvement de celle-ci avec reprise du traitement l'année suivante selon le même schéma. Après 3 ans, les patients ont été suivis pendant une 4^{ème} année sans traitement.

Au cours de la 3^{ème} année de traitement, le score RTSS moyen ajusté en fonction de la consommation de traitements de secours (AAdSS) a été plus faible dans les groupes ORALAIR 300 IR que dans le groupe placebo : $3,46 \pm 0,03$ versus $5,28 \pm 3,94$ soit une différence de 1,81 ($p < 0,0001$). Cette différence a été de 1,25 point la 1^{ère} année, de 1,90 la 2^{ème} année et de 1,14 pendant la 4^{ème} année de suivi sans traitement. Comme dans l'étude à court terme, les événements indésirables plus fréquents qu'avec le placebo ont été un prurit buccal (25,8 % versus 1,8 %) et une irritation de la gorge (14,6 % versus 4,2 %).

Aucune étude comparative n'a été réalisée versus GRAZAX (pollen de fléole des prés en lyophilisat oral).

09.2 Nouvelles données d'efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données d'efficacité :

- une étude de phase III, randomisée en double aveugle versus placebo (étude VO61.08)
- une analyse *post hoc* de l'étude clinique VO53.06 décrivant l'efficacité d'ORALAIR 2 ans après la fin du traitement.

9.2.1 Etude VO61.08 versus placebo

Etude VO61.08 Versus placebo	
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la sécurité d'ORALAIR 300 IR par rapport au placebo chez des adultes ayant une rhino-conjonctivite allergique aux pollens de graminées modérée à sévère
Méthode	Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, réalisée aux États-Unis.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Age : 18 à 65 ans, ▪ Antécédents d'au moins deux ans de rhino-conjonctivite déclenchée par les pollens de graminées avec confirmation diagnostique par un test cutané positif, ▪ RTSS rétrospectif ≥ 12 au cours de la saison pollinique précédente. Pour être inclus dans l'étude chaque patient devait se souvenir avoir eu, un jour au cours de la saison pollinique précédente, un niveau d'intensité de ses symptômes correspondant à un score ≥ 12, correspondant à une rhinite allergique modérée à sévère.
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptômes de rhino-conjonctivite allergique induits par tout autre allergène que les pollens de graminées pendant la saison pollinique. Les patients doivent être asymptomatiques pour tous les autres allergènes durant la saison pollinique, ▪ Patients souffrant de rhinite allergique perannuelle, ▪ Asthme nécessitant un traitement autre que des agonistes β-2 inhalés, ▪ Traitement d'immunothérapie aux pollens de graminées, ▪ Traitement d'immunothérapie pour tout autre allergène que les pollens de graminées durant les cinq dernières années.
Schéma de l'étude	Après la période de sélection (1 à 12 semaines), les patients ont été traités environ 6 mois. Le traitement a débuté 4 mois avant le début de la saison pollinique. Un suivi des patients a été mis en place pendant 2 semaines après la fin de la saison pollinique.
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ORALAIR 300 IR : 300 IR / jour. ▪ Placebo Administration tous les jours à la même heure par voie sublinguale
Traitements associés	Traitements de secours autorisés : antihistaminiques (voie orale et collyre), corticoïdes nasaux et corticoïdes systémiques (sur prescription de l'investigateur).
Critère de jugement principal	Score DCS , score composé du score de symptômes RTSS (50 %) et du score de recours aux médicaments de secours RMS (50 %) ⁶ . Ce score est validé par la FDA. Les patients évaluent quotidiennement le RTSS et RMS. Le DCS est calculé chaque jour.
Parmi les critères de jugement secondaires	Score AAdSS ⁷ : score de symptômes de la rhino-conjonctivite ajusté sur la consommation de traitements de secours. Ce score a été validé par l'EMA comme critère de jugement principal à utiliser dans les études évaluant l'immunothérapie allergénique.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>La taille de l'échantillon est basée sur l'hypothèse d'une différence de -1,2 point entre ORALAIR et le placebo sur le score AAdSS (0 à 18), un écart-type de 3,603, un risque alpha bilatéral de 5 %, une puissance d'étude de 90 % et l'hypothèse de 10 % de patients perdus de vue. Sur ces hypothèses, la taille de l'échantillon a été estimée à 424 patients soit 212 patients dans chaque groupe.</p> <p>Selon le critère de jugement principal accepté par la FDA avant la levée de l'aveugle, avec l'hypothèse d'une différence entre ORALAIR et placebo de - 0,14 sur le score DCS avec un écart-type de 0,50, un risque alpha bilatéral de 5 %, il a été estimé qu'un effectif de 202 patients par groupe permettrait de détecter cette différence avec une puissance de 80 %.</p>
Analyse statistique	L'analyse principale des scores DCS et AAdSS a été réalisée sur la population des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement selon un modèle ANCOVA pour mesures répétées.

⁶ **DCS (« Daily Combined Score »)** : score combinant le score de symptômes **RTSS** (« Rhinitis Total Symptom Score ») et le score de consommation de traitement de secours **RMS** (« Rescue Medication Score ») et basé sur l'hypothèse d'une équivalence du poids relatif des symptômes et du recours aux médicaments de secours. Ce score s'exprime sur une échelle allant de 0 à 3 et est calculé pour chaque jour pour chaque patient, comme détaillé ci-après : $DCS = (RTSS / 6 + RMS) / 2$.

⁷ **« Average Adjusted Symptom Score »** : score basé sur le score ARTSS – « Average Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score » qui représente la moyenne des moyennes des scores journaliers des 6 symptômes individuels (cotés de 0 à 3) de chaque patient pendant la durée d'analyse – ajusté sur la consommation de traitements symptomatiques.

Résultats :

► Effectifs

Un total de 473 patients a été randomisé dont 233 dans le groupe ORALAIR et 240 dans le groupe placebo. Parmi ces patients, 431 (91,3 %) ont terminé la phase de traitement et 429 (90,7 %) sont restés dans l'étude jusqu'à la fin de la période de suivi.

Le pourcentage de patients ayant terminé prématurément l'étude a été de 11,2 % (n = 26) dans le groupe ORALAIR, principalement pour événements indésirables (6,4 %) et de 7,1 % (n = 17) dans le groupe placebo, principalement pour retrait du consentement (2,5 %), décision de l'investigateur (1,3 %) et grossesse (1,3 %).

La population d'analyse est de 438 patients (92,6 % des patients randomisés) dont 210 dans le groupe ORALAIR et 228 dans le groupe placebo.

► Caractéristiques des patients

Les patients inclus dans l'étude étaient composés en majorité de femmes (53,4 %). Ils étaient âgés en moyenne de 37,5 ans environ. L'ancienneté de la maladie était de 23 ans en moyenne et 20 % des patients souffraient concomitamment d'asthme. Les patients étaient polysensibilisés dans 78 % des cas.

Dans les deux groupes, le score RTSS à l'inclusion était de 14,9 points (score de rhinoconjonctivite de 0 à 18).

► Critère de jugement principal : score DCS

Le score DCS moyen, score combinant les symptômes et la consommation de traitement de secours (coté de 0 à 3), au cours de la saison pollinique a été de 0,32 dans le groupe ORALAIR versus 0,45 dans le groupe placebo soit une différence de -0,13 (IC_{95%} = [-0,19 ; -0,06], p = 0,0003)

► Parmi les critères de jugement secondaire : score AAdSS

Le score AAdSS au cours de la saison pollinique a été de 3,98 dans le groupe ORALAIR versus 5,22 dans le groupe placebo soit une différence moyenne ajustée de -1,239 (IC_{95%} = [-1,944 ; -0,534], p = 0,0006).

9.2.2 Résultats exploratoires à 5 ans (2 ans après l'arrêt du traitement) de l'étude VO53.06

L'étude VO53.06 est une étude randomisée, en double aveugle, ayant évalué versus placebo le maintien de l'efficacité après 3 ans, d'ORALAIR selon 2 schémas de traitement, instauration du traitement 2 ou 4 mois avant la saison pollinique (le RCP a validé une période de 4 mois avant la saison pollinique) et poursuite du traitement jusqu'à la fin de la saison pollinique, chez des patients atteints de rhinoconjonctivite allergique aux pollens de graminées. Les résultats initiaux de cette étude ont été rappelés ci-dessus montrant la supériorité d'ORALAIR (4 mois) par rapport au placebo en termes de score AAdSS pendant les 3 années de traitement et au cours de la 1^{ère} année de suivi (4,28 versus 5,34 soit une différence de -1,14 (IC_{95%} = [-2,03 ; -0,26], p = 0,0114).

L'analyse *post hoc* des résultats obtenus sur la 2^{ème} année de suivi sans traitement n'a pas mis en évidence de différence significative entre ORALAIR (4 mois) et placebo en termes de score AAdSS.

09.3 Qualité de vie

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité en termes de qualité de vie.

09.4 Tolérance

9.4.1 Données issues de l'étude VO61.08

La durée moyenne de traitement a été de 165,8 (\pm 45,44) jours dans le bras ORALAIR et 173,7 (\pm 32,13) jours dans le bras placebo.

Le pourcentage de patients ayant eu un événement indésirable (EI) au cours du traitement a été de 82,0 % dans le groupe ORALAIR et de 76,7 % dans le groupe placebo. Ces EI ont été considérés comme liés au traitement chez 54,9 % des patients dans le groupe ORALAIR et 22,5 % dans le groupe placebo. Il s'agissait principalement de troubles gastro-intestinaux tels que prurit oral (24,5 % vs 4,6 % dans le groupe placebo), œdème buccal (9,4 % vs 0,4 %) et paresthésie orale (9,4 % vs 0,4 %), d'une irritation de la gorge (30,9 % vs 8,8 %), et d'un prurit de l'oreille (13,7 % vs 0,4 %).

Les EI graves rapportés n'ont pas été considérés comme liés au traitement. Aucun décès n'est survenu au cours de l'étude.

9.4.2 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les données du dernier « Periodic Benefit-Risk Report » (PBRER) couvrant la période du 25/06/2013 au 24/12/2016. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

Les risques importants identifiés sont :

- Affections graves du laryngopharynx
- Réactions anaphylactiques sévères
- Oesophagite à éosinophiles

Les risques importants potentiels sont :

- Choc anaphylactique
- Affections du système immunitaire

Les informations manquantes concernent :

- Femmes enceintes et allaitantes
- Patients âgés (de plus de 65 ans)

9.4.3 Données issues du RCP

Le 04/05/2016, le RCP a fait l'objet de modifications notamment en ce qui concerne les rubriques suivantes :

« Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :

- en cas de traitement par des antidépresseurs tricycliques et des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ;
- en cas de réaction systémique grave nécessitant de l'administration d'adrénaline chez des patients traités par bêta-adrénergiques (bêta-bloquants) ;
- concernant le risque de survenue d'oesophagite à éosinophiles.

« Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » :

- avec les anti-dépresseurs tricycliques ou les IMAO lors d'une administration d'adrénaline en cas de réaction allergique sévère ;
- absence de données en cas de vaccination : la vaccination pourra être envisagée sans interrompre le traitement par ORALAIR, seulement après un examen médical évaluant l'état général du patient.

« **Grossesse et allaitement** » :

- Grossesse : l'instauration d'une immunothérapie n'est pas recommandée au cours de la grossesse. Elle peut être poursuivie si la grossesse survient au cours du traitement si nécessaire et sous étroite surveillance.
- Allaitement : l'instauration d'une immunothérapie n'est pas recommandée au cours de l'allaitement, elle peut être envisagée en tenant compte du bénéfice du traitement chez la mère et du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant.
- Fertilité : ajout d'un paragraphe signalant l'absence de données sur la fertilité chez l'animal et chez l'homme.

« Effets indésirables » : réécriture complète du paragraphe.

Les effets indésirables les plus fréquents mentionnés dans le RCP sont :

- rhinopharyngite, rhinite,
- céphalée,
- troubles oculaires : prurit oculaire, conjonctivite, augmentation de la sécrétion lacrymale,
- prurit de l'oreille,
- troubles des voies respiratoires : irritation de la gorge, troubles respiratoires (asthme, rhinite allergique, toux, douleur oropharyngée, œdème pharyngé, congestion des sinus, dyspnée, dysphonie, sécheresse de la gorge, formation de cloques oropharyngées, gêne oropharyngée),
- troubles gastrointestinaux : prurit oral, Douleur abdominale, diarrhée, vomissement, œdème buccal, prurit de la langue, œdème labial, paresthésie orale, dyspepsie, œdème de la langue, hypoesthésie orale, stomatite, prurit labial, gêne buccale, nausée, glossodynie, sécheresse buccale, dysphagie,
- urticaire, prurit, dermatite atopique
- gêne thoracique.

Le profil de tolérance chez l'enfant est comparable à celui établi chez l'adulte.

Depuis la commercialisation, des exacerbations d'asthme, des réactions allergiques systémiques et des œsophagites à éosinophiles ont été rapportées chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant avec une fréquence indéterminée (la fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

09.5 Données d'utilisation et de prescription

9.5.1 Etudes observationnelles prospectives

9.5.1.1 Etude observationnelle prospective EVORA

Cette étude observationnelle a été réalisée en réponse à la demande de la Commission de la transparence afin de décrire les conditions de prescription et d'utilisation d'ORALAIR en pratique réelle.

	Etude EVORA
Objectif principal de l'étude	Evaluer les modalités de prescription d'ORALAIR en conditions réelles d'utilisation.
Méthode	Etude de cohorte prospective nationale de patients débutant un traitement par ORALAIR pour la saison pollinique 2015, impliquant également un suivi jusqu'à la fin de la saison pollinique. Cette étude a été réalisée auprès de médecins qualifiés en allergologie. Chaque médecin participant devait inclure dans la cohorte, sur une période de 3 mois (décembre, janvier, février), tous les patients éligibles jusqu'à ce que l'objectif prévu d'adultes et d'enfants soit atteint (recrutement compétitif), avec un maximum de 10 patients par médecin.

	<p>Les patients inclus dans la cohorte étaient suivis de façon habituelle par le médecin, avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un bilan intermédiaire lors de la première consultation après l'inclusion, si le patient était revu en consultation, - un bilan de fin d'étude après la période pollinique, réalisé au plus tard au mois de septembre pour tous les patients.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patient débutant un traitement par ORALAIR pour la saison pollinique 2015, ▪ Patient non traité antérieurement par ORALAIR.
Traitements associés	Aucun traitement associé n'était prévu au protocole.
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Modalités de prescription d'ORALAIR</u> : indication, posologie, date d'instauration du traitement par rapport à la saison pollinique, traitements concomitants, notamment antihistaminiques, corticoïdes locaux, cromones et décongestionnants.
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Profil des patients traités par ORALAIR (caractéristiques démographiques et médicales), ▪ Caractéristiques des prescripteurs, ▪ Fréquence et les motifs des arrêts de traitement à court terme, ▪ Taux de maintien du traitement, ▪ Fréquence de survenue des effets indésirables.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Avec une hypothèse de 75 % d'actifs, 120 médecins participants étaient attendus pour un objectif de 90 médecins actifs, avec une moyenne de 5 patients inclus par médecin. Ces 90 médecins actifs devaient inclure prospectivement, entre décembre 2014 et février 2015, 450 patients (300 adultes et 150 enfants à partir de 5 ans) , débutant pour la première fois un traitement par ORALAIR pour la saison pollinique de 2015.
Analyse statistique	<p>Pour l'analyse descriptive, les variables qualitatives et ordinales ont été exprimées en effectif et pourcentage. L'intervalle de confiance à 95 % (IC_{95%}) d'une proportion a également été calculé pour les paramètres pertinents selon la loi appropriée (normale, binomiale exacte ou de Poisson), en fonction des effectifs observés (en particulier dans les analyses en sous-groupes). Les variables quantitatives ont été exprimées en effectif, moyenne arithmétique, écart-type, médiane, quartiles et valeurs minimum / maximum. L'IC_{95%} d'une moyenne a également été calculé, selon la formule d'une moyenne suivant une loi normale.</p> <p>Aucun test statistique de comparaison n'a été réalisé dans ces analyses.</p> <p>Aucune imputation des données manquantes n'a été faite.</p> <p>Gestion des biais :</p> <p><u>Biais de sélection :</u></p> <p>En l'absence de données statistiques nationales sur les caractéristiques des allergologues, il n'est pas possible d'évaluer la représentativité des médecins participants par rapport à ceux ayant refusé de participer. Néanmoins, pour assurer la représentativité des patients inclus dans l'étude, leurs caractéristiques ont été comparées à celle de l'EGB, échantillon permanent aléatoire au 1/97ème du système national d'assurance maladie et représentatif de la population française en terme de sexe, d'âge et de dépense moyenne remboursée par consommant. En cas de déséquilibre par rapport aux données de l'EGB, des redressements de la cohorte seront effectués afin de produire des données représentatives.</p> <p><u>Biais d'attrition</u></p> <p>Afin de limiter un biais d'attrition lié aux perdus de vue, les patients qui ne seraient pas revus par leur allergologue seront contactés directement par le centre coordinateur en fin d'étude, avec un questionnaire téléphonique reprenant les informations du bilan de fin d'étude.</p> <p><u>Biais d'information :</u></p> <p>Le recueil d'informations concernant la pathologie et son évolution est relativement classique pour l'évaluation par un allergologue d'un patient avec un diagnostic de rhinite allergique avec ou sans conjonctivite. Compte tenu de la simplicité des informations mais également de la variabilité des pratiques professionnelles liées au nombre et à la nature des médecins concernés par le projet, le risque de biais d'information, c'est-à-dire d'erreur systématique en relation avec l'évolution clinique des patients, a été considéré peu probable.</p>

Résultats :

► **Effectifs**

Les effectifs de médecins et de patients visés ont été atteints : 90 médecins ont inclus 524 patients dont 483 analysables (41 perdus de vue), avec un suivi réalisé en fin d'étude (280 adultes et 203 enfants).

► **Caractéristiques des médecins participants**

Sur les 1 731 médecins sollicités ayant une activité en allergologie inscrits dans le fichier de la société CEGEDIM, 90 médecins ont donné leur accord pour participer à l'étude et ont inclus au moins un patient. Ils ont déclaré avoir une compétence en allergologie dans 95,6 % des cas. Les médecins participants étaient principalement de femmes (64,4 %) et l'âge moyen était de 54,2 ans. La majorité d'entre eux exerçait en libéral (70,0 %) dont un quart (25,6 %) avec une activité mixte. Ils ont inclus en moyenne 5,8 patients et 25 ont inclus 10 patients.

► **Caractéristiques des patients à l'inclusion**

Les patients étaient âgés de 24,5 ans en moyenne, avec une moyenne d'âge de 11,8 ans chez les enfants et de 33,8 ans chez les adultes. La proportion d'hommes était plus importante dans la population totale (55,5 %) en raison d'une proportion de garçons plus importante chez les enfants (63,5 %). Les proportions d'hommes et de femmes étaient équilibrées chez les adultes (49,6 % et 50,4 % respectivement).

Le pourcentage de patients fumeurs anciens ou actuels était de 26,4 % chez les adultes et de 1,5 % chez les enfants.

L'âge moyen d'apparition de la 1^{ère} rhinite allergique était de 14,1 ans (18,6 ans chez les adultes et 7,8 ans chez les enfants). L'ancienneté moyenne de la rhinite était de 15,2 ans.

La rhinite était associée à une conjonctivite pour 85,7 % des patients, 51,8 % des patients avaient une autre manifestation allergique (asthme : 37,3 %, eczéma, allergies alimentaires, urticaire).

La quasi-totalité des patients (99,2 %) a eu un test cutané d'allergie aux pollens de graminées et 53,0 % ont eu un dosage d'IgE spécifiques. Les tests de provocation nasale n'ont pas été utilisés.

Traitements au cours de la saison précédente pour la rhinite allergique :

Environ un tiers des patients (33,7 %) avait été traité par immunothérapie allergénique et 75,6 % avaient reçu un traitement de fond : antihistaminiques systémiques (69,8 %), corticoïdes nasaux (29,2 %) et décongestionnants/anti-allergiques à usage ophtalmologique (15,5 %).

Un peu moins de la moitié des patients (45,5 %) avait reçu au moins un traitement de secours pour la rhinite allergique : antihistaminiques systémiques (20,1 %), décongestionnants/antiallergiques à usage ophtalmologique (18,0 %), décongestionnants et autres préparations nasales topiques (15,7 %) et corticoïdes nasaux (13,5 %).

► **Critères de jugement principaux : modalités de prescription et traitements concomitants**

Modalités de prescription d'ORALAIR :

Au cours de la saison pollinique précédente, la rhinite allergique était persistante pour 86,7 % des patients (85,2 % des enfants et 87,9 % des adultes) inclus et les symptômes étaient modérés à sévères pour 96,1 % des patients (92,6 % des enfants et 98,6 % des adultes) et légers pour 3,9 % des patients (7,4 % des enfants et 1,4 % des adultes).

ORALAIR a été prescrit 3 à 4 mois avant le début de la saison pollinique pour 65,0 % des patients et plus de 4 mois avant pour 20,3 % des patients. La durée moyenne de traitement a été de 5,4 mois, soit 2,5 mois depuis le début de la saison pollinique et 69,1 % avaient une durée moyenne de 5 à 7 mois.

Traitements concomitants :

Au cours de la saison pollinique étudiée, 29,2 % des patients ont eu une prescription d'au moins un traitement de fond (contre 75,6 % la saison pollinique précédente) :

- antihistaminiques systémiques (22,4 % vs 69,7),
- décongestionnants et autres préparations nasales topiques (7,2 % vs 30,4 %),
- corticoïdes nasaux (6,8 % vs 13,5 %),
- décongestionnants/anti-allergiques à usage ophtalmologique (2,5 % vs 15,5 %).

Au moins un traitement de secours a été prescrit à 61,5 % des patients (contre 45,5 % la saison pollinique précédente) :

- antihistaminiques systémiques (47,8 % vs 20,1 %),
- décongestionnants et autres préparations nasales topiques (21,5 % vs 15,7 %),
- décongestionnants/antiallergiques à usage ophtalmologique (20,5 % vs 18,0 %)

- corticoïdes (19,3 %).

Divergence des prescriptions avec les recommandations de la Commission :

Pour la majorité des patients (85 %), la prescription d'ORALAIR a été faite conformément aux recommandations au moins 3 mois avant le début de la saison pollinique. La symptomatologie clinique était significative (symptômes modérés à sévères) pour 96 % des patients. Aucun enfant de moins de 5 n'a été mis sous traitement par ORALAIR et aucun patient n'a été mis sous traitement en l'absence de test spécifique.

► **Autres critères de jugement secondaires**

Fréquence et motifs des arrêts d'étude :

A la fin de l'étude, 82,2 % des patients avaient déjà arrêté leur traitement par ORALAIR.

Parmi ces patients :

- 10,8 % des patients l'ont arrêté moins de 2 mois après le début du traitement : le motif principal d'arrêt pour ces patients a été la survenue d'un événement indésirable dans 83,7 % des cas, les autres motifs ont été une décision du patient (9,3 %) et un oubli du patient (7,0 %) :
- 85,9 % l'ont arrêté après le début de la saison pollinique : dans 90,3 % des cas il s'agissait d'un arrêt planifié.

Maintien du traitement :

Au 1^{er} jour de la saison pollinique, 88,8 % des patients étaient toujours sous traitement par ORALAIR. Ce pourcentage est resté relativement stable jusqu'à 45 jours (81,9 %) après le début de la saison pollinique puis a diminué progressivement : 64,7 % à 60 jours, 42,5 % à 75 jours et 19,1 % à 90 jours.

Tolérance :

Au total, 255 événements indésirables (EI) ont été déclarés dans l'étude. Ces EI ont concerné environ 25 % des patients et 207 EI (82 %) ont été considérés comme étant liés à ORALAIR par un médecin. Quatre (4) patients ont présenté au moins un EI grave (10 EI attendus et 1 EI inattendu) : striction pharyngée, gonflement important de la langue, œdème sublinguale, gênes pharyngée et respiratoire, dyspnée et sensation de poitrine serrée. Les EI liés à ORALAIR attendus (principalement « irritation de la gorge » et « prurit buccal ») sont survenus dans un délai maximum de 3 mois après l'instauration du traitement, avec une grande majorité dans le premier mois.

► **Autres résultats:**

Retentissement du traitement :

Les scores de retentissement calculés pour chaque item de l'auto-questionnaire (questionnaires de 25 items (cotés de 0 à 4) relatifs aux attentes suscitées par le traitement, complété par le patient avant et après la saison pollinique), montrent que le bénéfice apporté par le traitement était le plus important en fin de saison pollinique par rapport à ce qui était attendu avant le début de la saison pollinique, concernaient essentiellement les symptômes de la rhinite allergique : « ne plus avoir les yeux, nez ou palais qui démangent » (2,5 vs 3,4), « ne plus avoir le nez bouché ou le nez qui coule » (2,5 vs 3,4), « être soulagé de l'ensemble des symptômes » (2,7 vs), pouvoir rester en plein air sans ressentir de symptômes » (2,5 vs 3,5), « ne plus avoir de crises d'éternuements » (2,5 vs 3,2), « pouvoir respirer plus facilement par le nez » (2,5 vs 3,2) et « ne plus avoir les yeux qui pleurent ou qui brûlent » (2,6 vs 3,3).

9.5.1.2 Etude observationnelle Elément'R

L'étude Elément'R est une étude observationnelle, prospective, multicentrique française, avec un suivi d'un an maximum, auprès de médecins libéraux formés et expérimentés dans le traitement des maladies allergiques, chez des patients ayant une rhinite allergique aux pollens de graminées (avec ou sans conjonctivite), avec une symptomatologie clinique significative, et devant débiter un traitement par ORALAIR. Les objectifs de l'étude étaient les suivants :

Objectif principal :

Décrire les modalités d'utilisation d'ORALAIR : schéma posologique, tolérance, observance et place dans la stratégie thérapeutique.

Objectifs secondaires :

- Décrire la population des patients mis sous ORALAIR : données démographiques, histoire de la maladie, antécédents, pathologies associées, co-allergies, co-prescription,
- Décrire les modalités de prescription d'ORALAIR et l'organisation du suivi des patients (schémas posologiques utilisés, surveillance du patient, traitements antérieurs, traitements concomitants, modalités de suivi des patients, intention de poursuite du traitement),
- Mesurer l'appréciation globale par le patient du traitement : facilité de prise, difficultés éventuelles rencontrées, adhésion au traitement, observance, satisfaction vis-à-vis du traitement,
- Mesurer l'intensité des symptômes de la rhinite allergique pendant la saison pollinique,
- Mesurer le niveau de contrôle de la rhinite allergique à l'aide d'un test de contrôle de la rhinite allergique.

Un échantillon de 200 médecins tirés au sort parmi les 1300 médecins sur l'ensemble du territoire français susceptibles de prescrire ORALAIR a été contacté. Le tirage au sort a été stratifié par régions (13 régions) pour obtenir des résultats extrapolables à l'ensemble de la France. Ainsi, 180 médecins ont accepté de participer à l'étude et ont inclus 1 105 patients entre octobre 2013 et avril 2014.

La taille de l'échantillon a été calculée de façon à répondre avec une précision suffisante à l'objectif principal de l'étude qui est de décrire les modalités d'utilisation d'ORALAIR selon le parcours de soins des patients, leur profil clinique et immunologique. Pour répondre à cet objectif, les fréquences de 3 variables principales ont été considérées : fréquence de prescriptions correspondant aux recommandations, fréquence de prescriptions conformes et fréquence d'arrêt de traitement. En l'absence de données permettant de connaître un ordre de grandeur de ces fréquences, il a été réalisé un sondage par grappes. Ainsi, en considérant une taille de grappe de 5, 200 grappes et un coefficient de corrélation intra-classe (CCI) à 0,1⁸, la correction du nombre de sujets consécutive au sondage par grappe (les médecins) est de 1,04. La précision de l'estimation des fréquences repose donc sur 962 sujets (1000/1,04).

Critères d'inclusion des patients :

- Patient âgé de 5 ans ou plus
- Patient présentant une rhinite allergique, avec ou sans conjonctivite, aux pollens de graminées 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
- Patient chez lequel le médecin instaure une immunothérapie avec ORALAIR
- Patient n'ayant jamais reçu d'immunothérapie aux graminées à ce jour

Les critères d'évaluation étaient les suivants :

- Critère de jugement principal : modalité d'utilisation d'ORALAIR : schéma posologique, tolérance, observance et place dans la stratégie thérapeutique (2^{ème} intention).
- Critères de jugement secondaires :
 - description de la population des patients,
 - analyse descriptive des modalités de prescription d'ORALAIR,
 - appréciation globale du traitement par le patient,

⁸ On ne dispose pas de données sur la valeur du CCI du critère principal. L'estimation de la valeur du CCI s'appuie sur l'étude d'Adams (voir référence ci-dessous). Cette publication fournit les valeurs des CCI d'un grand nombre de variables (1039) provenant d'études réalisées en soins primaires. D'après cette étude, la médiane des valeurs des CCI est de 0,01.

Adams G., et al. Patterns of intra-cluster correlation from primary care research to inform study design and analysis, Journal of Clinical Epidemiology.2004;57:785 – 794

- intensité des symptômes de la rhinite allergique pendant la saison pollinique,
- niveau de contrôle de la rhinite allergique,
- intensité globale des symptômes de la rhinite allergique en dehors de la saison pollinique.

L'analyse des données a été faite sur la population en intention de traiter. Un écart au protocole a été observé pour 44 patients et a été considéré comme mineur (antécédent d'immunothérapie aux graminées pour 42 patients et erreur d'indentification des documents de suivi pour 2 patients). Ces patients ont été conservés dans l'analyse.

Résultats :

► Effectifs et caractéristiques des patients inclus

Un total de 1105 patients a été inclus par 180 investigateurs entre octobre 2013 et avril 2014 (soit 90 % des médecins ayant accepté de participer à l'étude). Parmi ces patients, 837 (75,7 %) ont retourné leur carnet de patient d'inclusion et 620 (74,1 %) ont retourné le carnet patient de suivi.

L'âge moyen des patients était de 25,7 ans (5-78), avec un sex-ratio homme/femme de 58,7 %. Les 1105 patients inclus étaient répartis de la façon suivante : 198 enfants avec un âge moyen de 9,2 ans (5-11), 205 adolescents avec un âge moyen de 15,0 ans (12-17 ans) et 702 adultes avec un âge moyen de 33,7 ans (18-78).

Tous les patients ont eu une confirmation de leur allergie aux pollens de graminées, principalement par un test cutané.

En dehors de la saison pollinique, 98,5 % ont des antécédents d'allergie alimentaire, 83,9 % des antécédents d'allergie médicamenteuse, 75,2 % des antécédents d'allergie cutanée et 77,6 % des antécédents autres. Le score moyen des symptômes de rhino-conjonctivite allergique (ARTSS, score coté de 0 à 18) en dehors de la saison pollinique est de $1,92 \pm 2,91$.

► Critères de jugement principaux de l'étude

Modalités d'utilisation d'ORALAIR :

Pour 92,9 % des patients, la prescription d'ORALAIR a comporté une phase d'instauration durant laquelle la dose a été augmentée progressivement. Pour 97,1 % de ces patients, l'augmentation progressive de la dose a été faite sur 3 jours.

Dans 90,2 % des cas, le médecin a prescrit, dans le même temps, le traitement d'instauration et d'entretien à son patient. Le traitement d'entretien a été principalement prescrit pour une durée de 6 mois (47,9 % des patients),

La première prise a été réalisée sous surveillance médicale dans 96,7 % des cas.

Observance :

Les médecins ont considéré que 94,8 % des patients avaient été « observants » ou « très observants. »

En moyenne, le traitement par ORALAIR a été pris pendant 5,61 mois ($IC_{95\%} = [5,47 ; 5,75]$).

Selon les médecins, le traitement a été pris conformément à la prescription dans 81,8 % des cas.

Selon les patients eux-mêmes, ce pourcentage est de 85,1 %. Les principales causes de non-conformité ont été des oublis de prise (42,9 %), des difficultés liées au rythme d'administration (30,8 %), la survenue de réactions liées au traitement (30,8 %). Les difficultés sont apparues en moyenne 38 jours après l'instauration du traitement.

Co-prescriptions :

- 20,3 % des patients ont reçu une autre immunothérapie allergénique,
- 82,7 % des patients ont eu une co-prescription symptomatique à l'inclusion, principalement des antihistaminiques oraux (96,3 %) et des corticostéroïdes nasaux (38,8 %).
- 58,6 % des patients ont eu une co-prescription d'un collyre et 32,9 % des anti-allergiques locaux.

Ancienneté de la maladie et traitements antérieurs :

Les manifestations allergiques aux pollens de graminées étaient présentes depuis en moyenne 3,3 ans chez les enfants, 5,1 ans chez les adolescents et 11,4 ans chez les adultes. Les patients étaient suivis par leur médecin depuis en moyenne 22,8 mois. La moitié des patients s'étaient présentés spontanément chez l'allergologue. Les autres avaient été principalement adressés au spécialiste par leur médecin généraliste,

Un antécédent de traitement par immunothérapie allergénique a été rapporté chez 16,4 % des patients dont 40,6 % pour lesquels le traitement était en cours au moment de l'inclusion pour les pollens de graminées (2,4 %) ou d'autres allergènes végétaux ou animaux.

Tolérance :

Un total de 223 EI est survenu chez 133/1005 patients (13,2 %).

Des EI graves ont été rapportés chez 3 patients, totalisant 15 EI graves. Ils étaient principalement d'ordre respiratoire ou gastro-intestinal (dysphagie, œdème de la bouche et prurit oral) et ont nécessité l'arrêt du traitement par ORALAIR. Les symptômes ont disparu à l'arrêt du traitement. Ils ont été considérés comme liés au traitement. Les EI graves et inattendus étaient une surinfection respiratoire, des troubles respiratoires et une sensation de suffocation.

Des EI non graves inattendus ont été rapportés chez 12 patients totalisant 15 EI. Ils n'ont pas été rapportés chez plus de 1 patient à l'exception de 2 cas d'aphonie. Par ailleurs, 118 patients ont eu des EI non graves et attendus (troubles gastro-intestinaux et respiratoires).

► **Critères de jugement secondaires**

Les manifestations cliniques allergiques à l'inclusion étaient la rhinite pour 84,8 % des patients, la conjonctivite pour 73,6 % et l'asthme pour 30,9 %. L'asthme était contrôlé ou partiellement contrôlé chez 87,1 % des patients asthmatiques.

ORALAIR a été prescrit, selon 95,0 % des médecins, principalement pour sa facilité de prise en comprimé sublingual et pour une meilleure observance attendue (80,1 %). Le médecin a prévu de poursuivre le traitement par ORALAIR la saison pollinique suivante (saison 2015) pour 91,3 % des patients pour une durée moyenne de 5,85 mois.

Le suivi a été réalisé avec une première visite en moyenne 4,46 mois après l'instauration du traitement, renouvelée 6,06 mois après.

La satisfaction globale des patients vis à vis de leur traitement par ORALAIR a été de 86,7 % avec 95,5 % satisfaits de la facilité d'utilisation, 87,2 % satisfaits de l'efficacité du traitement, 83,5 % satisfaits de la rapidité de diminution des symptômes.

Le score de rhinite RRTSS a diminué de $12,46 \pm 3,54$ points lors de la saison pollinique précédente à $5,64 \pm 3,53$ points pour la saison pollinique suivant la prise d'ORALAIR. Le pourcentage de patients contrôlés est passé de 19,0 % pour la saison pollinique précédente à 78,0 % pour la saison pollinique suivant la prise d'ORALAIR avec un score moyen de $21,03 \pm 3,28$ points.

9.5.2 Etudes observationnelles rétrospectives

9.5.2.1 Etude rétrospective réalisée en France

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective qui avait pour objectif principal d'évaluer en vie réelle l'efficacité du traitement par immunothérapie sublinguale (ITS) par ORALAIR et/ou GRAZAX en comparaison avec un groupe témoin, en termes :

- d'impact sur la rhinite allergique, mesuré par la délivrance de médicaments symptomatiques de la rhinite allergique, après l'arrêt du traitement par ORALAIR et/ou GRAZAX ;

- d'impact sur l'apparition de l'asthme chez les patients non asthmatiques, évalué par la délivrance de médicaments antiasthmatiques, pendant le traitement et après l'arrêt du traitement par ORALAIR et/ou GRAZAX.

Cette étude a été réalisée à partir de la base de données IMS Lifelink™ Treatments Dynamics LTD qui collige les données relatives aux prescriptions (date de délivrance et prescription, département de la pharmacie, nom des médicaments, code CIP, quantité, nombre de lignes de traitement), aux prescripteurs à l'origine des prescriptions (spécialité), aux patients (identifiant anonymisé, âge, sexe). En 2017, la base de données IMS LTD couvrait environ 34 % des pharmacies de ville en France métropolitaine et un tiers des consommateurs de soins en pharmacie.

La période de suivi de l'étude débute en mars 2012 et s'achève en décembre 2016.

Critères d'inclusion du groupe ITS :

- âge \geq 5 ans à la date index.
- traitement par ORALAIR et/ou GRAZAX pendant au moins deux saisons / « années » de consécutives, en tenant compte des schémas de traitement pré-saisonniers, saisonniers ou continus (i.e. \geq 2 délivrances d'ORALAIR ou GRAZAX par cure de traitement).
- patients présents dans la base de données LTD lors de la saison pollinique précédant la date index et ayant eu au moins une délivrance d'un traitement de la rhinite allergique (i.e. \geq 1 délivrance de corticoïde par voie nasale ou 1 délivrance d'antihistaminique) dans les 365 jours avant la date index.
- patients incidents à la date index (i.e. recevant la toute première délivrance d'ORALAIR ou de GRAZAX à cette date).
- Patients ayant au moins 1 an de suivi après l'expiration de la dernière délivrance d'ORALAIR ou de GRAZAX (i.e. patients avec un arrêt de traitement par ORALAIR / GRAZAX après leur 2^{ème} ou 3^{ème} saison pollinique de traitement et au moins 1 an passé sans traitement avant le 31/12/2016).

Critères d'inclusion du groupe témoin :

- âge \geq 5 ans à la date index.
- rhinite allergique modérée à sévère due au pollen de graminées traitée (i.e. \geq 2 délivrances d'un traitement éligible de la rhinite allergique dans 3 saisons polliniques successives).
- patients présents dans la base de données IMS LTD lors de la saison pollinique précédant la date index et ayant eu au moins une délivrance d'un traitement de la rhinite allergique (i.e. \geq 1 délivrance de corticoïde par voie nasale ou 1 délivrance d'antihistaminique) dans les 365 jours avant la date index.

Critères de non-inclusion dans les 2 groupes :

- patients dont l'âge est inconnu et patients âgés de moins de 5 ans à la date index.
- patients souffrant d'asthme sévère sur la période pré-index : \geq 1 délivrance de XOLAIR dans l'année qui précède la date index ou \geq 2 délivrances de corticoïdes oraux dans l'année qui précède la date index en dehors de la saison pollinique avril-juillet et ce uniquement chez les patients traités par association LABA + CSI (i.e. concomitance entre ces produits supplémentaires LABA + CSI en association fixe ou en association libre avec chacune des 2 délivrances de corticoïdes oraux).

Dans le groupe ITS, la date index a été définie comme la 1^{ère} délivrance d'ORALAIR ou GRAZAX dans le suivi du patient collecté dans la base entre les saisons pré/co-polliniques de 2013 et 2014, soit sur les mois de décembre 2012 à juillet 2013.

Dans le groupe témoin, une date index « valide » doit remplir les conditions suivantes :

- présence d'au moins 3 traitements de la rhinite allergique dans la saison pollinique (avril-juillet) ou le mois précédent (mars) de 3 saisons polliniques successives, avec la date de la deuxième délivrance marquant la date index et tombant entre décembre 2012 et juillet 2014,
- présence d'au moins 1 délivrance de traitement de la rhinite allergique sur l'année précédant la date index,

- présence d'au moins 2 délivrances de traitement de la rhinite allergique sur la saison incluant la date index et sur la suivante.

Afin d'assurer la comparabilité des groupes traité et témoin, un appariement a été effectué avec comme critère maître l'année de la date index afin d'éviter les biais de sélection entre les saisons polliniques, dans la mesure où les saisons polliniques ne sont pas similaires entre elles en termes notamment de densité et/ou de variété des pollens.

Tous les autres facteurs de confusion potentiels n'ont pas été utilisés comme critères d'appariement. En revanche, leurs effets ont été contrôlés dans les analyses statistiques par le recours à des modèles multivariés dans lesquels ils ont été introduits comme cofacteurs.

Les périodes suivantes ont été définies :

- période pré-index : 365 jours avant la date index
- période de traitement : 2 ou 3 saisons polliniques
- période de suivi : la période allant de la date de fin de la période de traitement à la fin de la période d'étude
- période d'analyse complète : période comprenant les périodes de traitement et de suivi.

Analyse post hoc :

A la demande du Comité Scientifique, un appariement au groupe contrôle sur les 3 tranches d'âges (]5-17 ans], [18 ans – 45 ans], plus de 45 ans) en plus de l'année-index a été réalisé en raison d'une forte disparité des distributions de l'âge entre les groupes de patients traités et contrôles. Le taux d'appariement a été uniformément fixé à 1 patient du groupe ITS pour 10 patients du groupe témoin.

Critères de jugement principaux :

- **Evaluation de la progression de la rhinite allergique :** comparaison de l'évolution de la consommation de traitements symptomatiques de la rhinite allergique entre la période pré-index, et la période de suivi.
Cette consommation a été évaluée sur la base du nombre de délivrances par an de traitements retenus pour évaluer la progression de la rhinite allergique.
- **Evaluation de la survenue de l'asthme :** chez les patients non asthmatiques au cours de la période pré-index, nombre de délivrances de médicaments de l'asthme éligible pendant la période de traitement, la période de suivi et la période d'analyse complète. Au moins 2 délivrances de médicaments éligibles⁹ étaient requises au cours de la même année ou dans 2 années successives pour considérer que le patient était devenu asthmatique. La date de délivrance de la 1^{ère} d'entre elles étant considérée comme la date de développement de l'asthme

Résultats :

► **Effectifs et caractéristiques des patients**

Un total de 1 099 patients traités a été inclus dans l'analyse dont 617 (56,1 %) traités par ORALAIR seul, 439 (40,0 %) par GRAZAX seul et 43 (3,9 %) par les deux traitements. Ces patients ont été appariés avec 27 475 patients témoins.

A la date index, la proportion de patients par classe d'âge était très différente dans les groupes ITS et témoin.

Le groupe ITS comportait surtout des enfants âgés de]5-17 ans] et des adultes jeunes âgés de [18 ans - 45 ans], en proportion similaire (43,2 % et 47,3 %), et moins de 10 % d'adultes traités âgés de plus de 45 ans. Les proportions de patients par tranche d'âge étaient similaires dans les 3 sous-groupes de traitement.

⁹ Bêta-agonistes de courte et longue durée d'action, corticoïdes inhalés et associations corticoïde inhalé + bêta-agoniste de longue durée d'action.

En revanche, le groupe témoin comportait une large majorité d'adultes âgés de plus de 45 ans (70,5 %), 23,7 % d'adultes jeunes et très peu d'enfants (5, 8 %).

Les deux populations de patients regroupaient une majorité d'hommes : 45,8 % dans le groupe ITS et 48,6 % dans le groupe témoin. Le sexe était inconnu pour 17,7 % des patients du groupe ITS et pour 5,1 % des patients du groupe témoin.

► Critères de jugement principaux

➤ Progression de la rhinite allergique

Au cours de la période pré-index, le nombre moyen de prescriptions de traitements de la rhinite allergique par an et par patient s'est élevé à 6,5 prescriptions pour les patients du groupe ITS (6,7 dans le groupe ORALAIR, 6,3 dans le groupe GRAZAX) et à 11,5 pour les patients du groupe témoin.

Au cours de la période de suivi, le nombre moyen de prescriptions de traitements de la rhinite allergique par an et par patient s'est élevé à 2,6 prescriptions pour les patients du groupe ITS (2,6 dans le sous-groupe ORALAIR, 2,4 dans le sous-groupe GRAZAX) et à 11,0 pour les patients du groupe témoin, soit une réduction une diminution de 50 % dans le groupe ITS et une augmentation de 30 % dans le groupe témoin entre la période pré-index et la période de suivi ($p < 0,0001$, selon un modèle de régression linéaire ajusté sur le sexe, la classe d'âge (< 18 ans ou ≥ 18 ans), la spécialité du prescripteur la plus fréquente, et la présence d'asthme avant la date index]. La différence également a été significative pour la comparaison entre le sous-groupe ORALAIR et le groupe témoin ($p < 0,0001$).

➤ Survenue de l'asthme

Le nombre de patients qui n'était pas asthmatiques avant la date index était de 686 dans le groupe ITS (390 dans le groupe ORALAIR, 272 dans le groupe GRAZAX) et de 16 699 dans le groupe témoin.

Dans le groupe témoin, 16 699/27 475 (60,8 %) patients n'étaient pas asthmatiques avant la date index. Parmi ces patients, 2 054/16 699 (12,3 %) ont développé un asthme pendant la phase de traitement et 2 836/16 699 (17,0 %) pendant la phase de suivi.

Dans le groupe ITS, 686/1 099 (62,4 %) n'étaient pas asthmatiques avant la date index. Parmi ces patients :

- 83/686 (12,1 %) ont développé un asthme pendant la période de traitement
- 94/686 (13,7 %) pendant la phase de suivi.

Dans le sous-groupe ORALAIR, 390/617 (63,2 %) patients n'étaient pas asthmatiques avant la date index. Parmi ces patients :

- 47/390 (12,1 %) ont développé un asthme pendant la période de traitement
- 51/390 (13,1 %) pendant la phase de suivi.

Dans le sous-groupe GRAZAX, 272/439 (62,0 %) patients n'étaient pas asthmatiques avant la date index. Parmi ces patients :

- 35/272 (12,9 %) ont développé un asthme pendant la phase de traitement
- 40/272 (14,7 %) pendant la phase de suivi.

La survenue de l'asthme a été analysée sur les différentes périodes d'étude (traitement, suivi et période complète) à l'aide d'un modèle de régression logistique. Les odds ratios ainsi calculés montrent une réduction du risque de développer un asthme dans le groupe ITS par rapport au groupe témoin au cours des différentes périodes d'évaluation :

- période de traitement : réduction de 36,6 % du risque (OR = 0,634, IC_{95%} = [0,470 ; 0,857], $p = 0,003$)
- période de suivi : réduction de 62,5 % du risque (OR = 0,375, IC_{95%} = [0,199 ; 0,709], $p = 0,0025$)

- période complète de l'étude : réduction de 44,0 % du risque (OR = 0,560, IC_{95%} = [0,438 ; 0,717], p < 0,0001).

Une réduction du risque de survenue d'un asthme a également été retrouvée pour le sous-groupe traité par ORALAIR seul par rapport au groupe témoin.

- période de traitement : réduction de 36,6 % du risque (OR = 0,653, IC_{95%} = [0,454 ; 0,941], p = 0,0222)
- période de suivi : réduction de 62,5 % du risque (OR = 0,244, IC_{95%} = [0,089 ; 0,672], p = 0,064)
- période complète de l'étude : réduction de 44,0 % du risque (OR = 0,541, IC_{95%} = [0,394 ; 0,743], p = 0,0001).

► Analyse post hoc : appariement sur l'année index et la catégorie d'âge

Afin d'assurer la comparabilité des groupes Traité et Contrôle, l'appariement initialement prévu au protocole était basé sur l'année de la date index afin d'éviter les biais de sélection entre les saisons polliniques. Cet appariement *post hoc* ajoute à l'année de la date index le critère de la classe d'âge afin d'éliminer les disparités d'âges entre le groupe traité et le groupe contrôle. Les résultats de cette nouvelle analyse sont similaires aux résultats de l'analyse principale.

9.5.2.2 Etude rétrospective réalisée en Allemagne

Il s'agit d'une cohorte rétrospective comparative qui avait pour objectif principal d'évaluer en vie réelle l'efficacité à long terme d'un traitement par immunothérapie sublinguale (ITS) par ORALAIR ou GRAZAX versus groupe témoin sans traitement en termes de :

- impact sur l'évolution de la rhinite allergique (RA) mesuré par la délivrance de médicaments symptomatiques de la RA, après l'arrêt du traitement ;
- impact sur l'apparition de l'asthme chez les patients non-asthmatiques évalué par la délivrance de médicaments antiasthmatiques, pendant le traitement et après l'arrêt du traitement.

Cette étude a été réalisée à partir de la base de données IMS LRx qui collige les données relatives aux prescriptions (date de la délivrance, nom du médicament, molécule, dosage, conditionnement, quantité), aux prescripteurs à l'origine des prescriptions (spécialité), aux patients (identifiant anonymisé, âge, sexe). La base de données LRx couvre environ 60 % des prescriptions remboursées en Allemagne. L'analyse a été réalisée sur la période allant de janvier 2008 à février 2016.

Critères d'inclusion du groupe ITS :

- âge ≥ 5 ans
- au moins deux saisons / « années » de traitement par ORALAIR et/ou GRAZAX consécutives, en tenant compte des schémas de traitement pré-saisonniers, saisonniers ou continus
- au moins une prescription d'un traitement de la RA dans les 365 jours avant la date index
- traitement par ORALAIR ou GRAZAX débuté entre janvier 2009 et décembre 2011
- au moins 2 ans de suivi après l'expiration de la dernière prescription de SLIT

Critères d'inclusion du groupe témoin :

- âge ≥ 5 ans
- rhinite allergique modérée à sévère due au pollen de graminées : au moins trois prescriptions de corticoïdes nasal durant les périodes allant du mois d'avril à août dans trois années civiles successives afin de s'assurer que les patients inclus sont atteints de RA modérée à sévère.
- au moins 2 ans de suivi après l'expiration de la dernière prescription pour un traitement de la RA, dans l'année suivant la date index.

Critères d'exclusion dans les 2 groupes :

- antécédents d'immunothérapie allergénique
- asthme sévère : au moins une prescription de XOLAIR)

- asthme pérannuel : au moins trois prescriptions de corticoïdes (ICS, ICS / LABA, corticoïdes retard) ou méthylxanthines réparties sur trois périodes successives de quatre mois (janvier-avril, mai-août, septembre-décembre).

Dans le groupe ITS, la date index a été définie comme la 1^{ère} prescription d'ORALAIR ou GRAZAX entre janvier 2009 et décembre 2012.

Dans le groupe témoin, la date index a été définie comme la date de prescription du 2^{ème} traitement par corticoïdes nasal entre janvier 2009 et décembre 2012.

Les périodes suivantes ont été définies :

- période pré-index : 365 jours avant la date index
- période de traitement : au moins 1 saison pollinique
- période de suivi : la période allant de la date de fin de la période de traitement à la fin de la période d'étude (2018)
- période d'analyse complète : période comprenant les périodes de traitement et de suivi.

Un appariement des patients du groupe témoin au groupe ITS a été réalisé sur l'année de la date index afin de garantir une exposition pollinique identique dans les 2 groupes.

Cette procédure a permis d'apparier chaque patient du groupe témoin à un seul patient du groupe ITS. A l'inverse, chaque patient du groupe ITS a été apparié à plusieurs patients du groupe témoin.

Critères de jugement principaux :

- **Progression de la rhinite allergique** : comparaison de l'évolution du nombre de prescriptions de traitements symptomatiques de la RA entre la période pré-index index et la période de suivi.
- **Apparition de l'asthme** : développement de l'asthme (oui/non) chez les patients non asthmatiques durant la période pré-index.

Définitions :

- Les traitements symptomatiques de la RA sont définis par : R01A1 (corticoïdes nasaux), R06A0 (antihistaminiques oraux/systémiques), S01B0 (corticoïdes ophtalmiques), S01C1 (combinaisons corticoïdes ophtalmiques et anti infectieux)
- L'asthme est défini par deux prescriptions de corticoïdes (corticoïdes inhalés (R03D1), corticoïdes inhalés/LABA (R03F1), corticoïdes retard (H02A1) ou SABA (R03A2, R03A4) durant la même ou deux années successives.

Résultats :

► **Effectifs et caractéristiques des patients**

Après application des critères d'inclusion et d'exclusion, le nombre de patients inclus a été de :

- Groupe contrôle : n = 71 275,
- Groupe ITS : n = 2 851 (1 466 patients traités par ORALAIR et 1 385 patients traités par GRAZAX).

On note un déséquilibre entre les groupes en ce qui concerne la répartition des âges : alors que la proportion d'enfants et d'adultes était homogène dans le groupe ITS et ses sous-groupes, il n'y avait que 7,5 % d'enfants dans le groupe témoin, ce qui correspond à la répartition des âges dans la population allemande (grande proportion de patients âgés de plus de 40 ans).

Les pourcentages d'hommes et de femmes étaient pratiquement équilibrés dans les deux groupes, cependant le sexe était inconnu pour une part importante des patients (26,3 % à 29,5 % en fonction des groupes et sous-groupes). La part de patients de sexe inconnu était élevée dans tous les groupes (27-28 %).

► **Progression de la rhinite allergique**

Au cours de la période pré-index, le nombre moyen de prescriptions de traitements de la rhinite allergique par an et par patient s'est élevé à 2,01 prescriptions pour les patients du groupe ITS

(1,93 dans le sous-groupe ORALAIR et 2,09 dans le sous-groupe GRAZAX) et à 3,65 pour les patients du groupe témoin.

Au cours de la période de suivi, le nombre moyen de prescriptions de traitements de la rhinite allergique par an et par patient s'est élevé à 0,23 prescriptions pour les patients du groupe ITS (0,19 dans le sous-groupe ORALAIR et 0,26 dans le sous-groupe GRAZAX) et à 1,10 pour les patients du groupe témoin, soit une réduction relative entre les périodes de suivi et pré-index de 86,3 % ITS dans le groupe ITS versus 63,1 % dans le groupe témoin ($p < 0,001^{10}$).

► Apparition de l'asthme

Dans le groupe témoin, 53 718/71 275 (75,4 %) patients n'étaient pas asthmatiques avant la date index. Parmi ces patients, 6 222/53 718 (11,6 %) ont développé un asthme après la date index dont 3 643/6 222 (58,6 %) pendant la phase de traitement et 2 579/6 222 (41,4 %) pendant la phase de suivi.

Dans le groupe ITS, 2 191/2 851 (76,9 %) n'étaient pas asthmatiques avant la date index. Parmi ces patients¹¹ :

- 208/2 191 (9,5 %) ont développé un asthme après la date index (OR = 0,696 vs témoins, $p = 0,002$)
- 163/208 (78,4 %) pendant la période de traitement (OR = 0,714 vs témoins, $p = 0,013$)
- 45/208 (21,6 %) pendant la phase de suivi (OR = 0,575 vs témoins, $p = 0,013$).

Dans le sous-groupe ORALAIR, 1 138/1 466 (77,6 %) patients n'étaient pas asthmatiques avant la date index. Parmi ces patients¹¹ :

- 100/1 138 (8,8 %) ont développé un asthme après la date index (OR = 0,541 vs témoins, $p = 0,0001$)
- 78/100 (78,0 %) pendant la période de traitement (OR = 0,653 vs témoins, $p = 0,0222$)
- 22/100 (22,0 %) pendant la phase de suivi (OR = 0,244 vs témoins, $p = 0,0064$).

Dans le sous-groupe GRAZAX, 1 053/1 385 (76,0 %) patients n'étaient pas asthmatiques avant la date index. Parmi ces patients¹¹ :

- 108/1 053 (10,3 %) ont développé un asthme après la date index (OR = 0,580 vs témoins, $p = 0,0031$)
- 85/108 (78,7 %) pendant la phase de traitement (OR = 0,688 vs témoins, $p = 0,0800$)
- 23/108 (21,3 %) pendant la phase de suivi (OR = 0,422 vs témoins, $p = 0,0652$).

9.5.3 Autres données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2018), le nombre de prescriptions d'ORALAIR est estimé à 4900 pour la présentation 100 IR/300 IR et à 5100 prescription pour la présentation 300 IR.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

¹⁰ Résultats ajustés par les covariables âge (<18 ans/≥18 ans), sexe (Homme/Femme), spécialité du prescripteur, nombre d'années sous traitement ITS et proportion de patients asthmatiques avant la date index

¹¹ Résultats ajustés par les covariables âge (<18 ans/≥18 ans), sexe (Homme/Femme), spécialité du prescripteur, nombre d'années sous traitement SLIT et durée des périodes considérées

09.6 Résumé & discussion

ORALAIR 300 IR a été évalué dans une nouvelle étude clinique d'efficacité de phase III (VO61.08), randomisée en double aveugle, versus placebo chez 473 adultes ayant une rhinoconjonctivite allergique aux pollens de graminées modérée à sévère au cours d'une saison pollinique. Les patients ont débuté le traitement 4 mois avant le début de la saison pollinique pour une durée totale d'environ 6 mois. Ils pouvaient utiliser des traitements de secours (antihistaminiques oraux ou en collyre, corticoïdes nasaux et sur prescription de l'investigateur des corticoïdes oraux.

Le critère de jugement principal (validé par la FDA) était le score DCS (« Daily Combined Score », coté de 0 à 3) combinant le score de symptômes RRTSS (« Rhinoconjonctivitis Total Symptom Score ») et le score de consommation de traitements de secours RMS (« Rescue Medication Score»), évalué quotidiennement au cours de la période de traitement. Le score DCS moyen a été plus faible dans le groupe ORALAIR (0,32 point) que dans le groupe placebo (0,45 point) avec une différence de -0,13 point ($p = 0,0003$).

A la demande de l'EMA, ORALAIR a été aussi évalué sur le score AAdSS (« Average Adjusted Symptom Score », coté de 0 à 18), reprenant la définition du score ARTSS « Average Rhinoconjonctivitis Total Symptom Score » ajusté sur la consommation de médicaments de secours. Le score AAdSS a été plus faible dans le groupe ORALAIR (3,98 points) que dans le groupe placebo (5,22 points) avec une différence ajustée de -1,239 ($p = 0,0006$).

Pour répondre à la demande de la Commission le laboratoire a réalisé une étude observationnelle (EVORA) dont l'objectif principal était de décrire les modalités de prescription d'ORALAIR en conditions réelles d'utilisation. Il s'agit d'une étude de cohorte prospective française ayant inclus des patients débutant un traitement par ORALAIR pour la saison pollinique 2015 avec un suivi jusqu'à la fin de la saison pollinique. Les médecins devaient être inscrits dans le fichier CEGEDIM comme ayant une activité en allergologie, ils pouvaient inclure jusqu'à 10 patients, enfants et adultes, sur une période de 3 mois, de janvier à février 2015. Ainsi, les 90 médecins participants (sur un objectif de 120 médecins) ont inclus 483 patients analysables (sur un objectif de 450 patients).

Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 24,5 ans (min : 5 ans ; max : 72 ans), majoritairement de sexe masculin (55,5 %), surtout chez les enfants (63,5 % versus 49,7 % chez les adultes). Aucun enfant de moins de 5 n'a été mis sous traitement par ORALAIR. La rhinite allergique était le plus souvent associée à une conjonctivite allergique (85,7 % des patients). Environ un tiers des patients avait un antécédent d'immunothérapie allergénique et trois quarts avaient précédemment reçu des traitements symptomatiques. La rhinite allergique aux pollens de graminées a été confirmée par un test cutané pour la quasi-totalité des patients (99 %) et pour la grande majorité des patients, les symptômes étaient modérés à sévères (96 %) et persistants (86,7 %). Pour 85 % des patients, ORALAIR a été prescrit au moins 3 mois avant la saison pollinique et pour 65 % des patients, entre 3 et 4 mois avant la saison pollinique, ce qui est conforme au délai d'environ 4 mois recommandé par l'AMM.

Le recours à des traitements de fond a diminué au cours de la saison pollinique 2015 par rapport à la saison 2014 (29,2 % versus 75,6 %), qu'il s'agissait d'antihistaminiques systémiques (22,4 % versus 69,7 %) de décongestionnants et autres préparations nasales (7,2 % versus 30,4 %), de corticoïdes nasaux (6,8 % versus 13,5 %) et de décongestionnants/anti-allergiques en collyre (2,5 % versus 15,5 %). La diminution des traitements de fonds s'est faite au profit d'une augmentation de l'utilisation de ces traitements comme traitements de secours (61,5 % versus 45,5 % l'année précédente).

A la fin de l'étude, 82,2 % des patients avaient déjà arrêté leur traitement par ORALAIR. Parmi ces patients, 10,8 % des patients l'ont arrêté moins de 2 mois après le début du traitement, le motif principal d'arrêt étant la survenue d'un événement indésirable (83,7 % des arrêts) et 85,9 % l'ont arrêté après le début de la saison pollinique, il s'agissait d'un arrêt planifié dans 90,3 % des cas.

Une seconde étude observationnelle prospective a été réalisée en France (Elément'R) avec un suivi d'un an chez des enfants (≥ 5 ans) et des adultes ayant une rhinite allergique aux pollens de graminées avec ou sans conjonctivite avec une symptomatologie clinique significative et devant

débuter un premier traitement par ORALAIR. L'objectif principal de l'étude était de décrire les modalités d'utilisation d'ORALAIR. Les 180 médecins participants ont été tirés au sort parmi 1300 médecins français susceptibles de prescrire ORALAIR et ont inclus 1 105 patients entre octobre 2013 et avril 2014.

Comme dans l'étude précédente, la moyenne d'âge des patients est d'environ 25 ans avec une majorité de patients de sexe masculin (58,7 %). Tous les patients ont eu une confirmation de leur allergie aux pollens de graminées, principalement par un test cutané. Les manifestations allergiques aux pollens de graminées étaient présentes depuis en moyenne 3,3 ans chez les enfants, 5,1 ans chez les adolescents et 11,4 ans chez les adultes.

Pour la majorité des patients (93 %), l'instauration du traitement comportant une phase d'augmentation de la dose. Dans 97 % des cas, cette augmentation a été faite sur 3 jours et la première prise a été réalisée sous surveillance médicale pour 96,7 % des patients, conformément à l'AMM.

La durée moyenne de traitement a été de 5,61 mois ($IC_{95\%} = [5,47 ; 5,75]$) et les médecins ont considérés que 94,8 % des patients avaient été « observants » ou « très observants » et que le traitement avait été conforme à la prescription pour 81,8 % des patients, les difficultés apparaissant en moyenne 38 jours après l'instauration du traitement.

Une part importante des patients (82,7 %), ont eu à l'inclusion une co-prescription de traitements symptomatiques, principalement des antihistaminiques oraux et des corticoïdes nasaux. Toutefois, on ne dispose pas de données permettant de juger de l'évolution de la consommation de ces traitements tout au long de la saison pollinique en comparaison avec la saison précédente.

Par ailleurs, l'efficacité d'ORALAIR a été évaluée dans deux études de prescriptions rétrospectives, l'une réalisée en France et l'autre en Allemagne, à partir de bases de données de prescription, dans des populations d'adultes et d'enfants âgés d'au moins 5 ans à la date index (1^{ère} prescription d'une immunothérapie sublinguale), traités pour une rhinite allergique modérée à sévère aux pollens de graminées par immunothérapie sublinguale (ORALAIR ou GRAZAX) en comparaison avec un groupe témoin de patients atteints de rhinite allergique aux pollens de graminées traités par des traitements symptomatiques mais pas par immunothérapie sublinguale. Les résultats de ces études sont concordants et suggèrent un effet de l'immunothérapie sublinguale par ORALAIR ou GRAZAX, d'une part, sur la progression de la rhinite allergique appréciée par l'évolution de la consommation des traitements symptomatiques de la rhinite allergique entre la période avant la date index et pendant la période de traitement et/ou de suivi et d'autre part, sur la survenue d'un asthme après la date index (période de traitement et/ou de suivi) chez les patients qui n'étaient pas asthmatiques avant la date index appréciée par le nombre de délivrances de médicaments de l'asthme (au moins 2 délivrances de médicaments éligibles étaient requises au cours de la même année ou dans 2 années successives pour considérer un patient asthmatique).

L'ensemble des données de tolérance ont mis en évidence un profil de tolérance conforme au profil attendu avec des effets indésirables survenant dans les premiers mois de traitement et pouvant être la cause d'arrêt du traitement. Les effets indésirables sont principalement des troubles peu sévères des voies respiratoires et des troubles gastro-intestinaux de types allergiques, notamment au niveau de la cavité buccale, toutefois, un risque de choc anaphylactique n'est pas à exclure, ce qui impose une surveillance médicale lors de la première prise du traitement.

Discussion :

Les données de la nouvelle étude clinique d'efficacité de phase III versus placebo (VO61.08) confirment les données précédemment examinées par la Commission sur l'effet d'ORALAIR, après une saison pollinique, sur les scores DCS et AAdSS, scores prenant en compte la sévérité des symptômes et la consommation de traitements symptomatiques de secours. La quantité d'effet supplémentaire par rapport au placebo peut être qualifiée de modeste. Par ailleurs, une année de suivi est insuffisante pour juger de l'efficacité du traitement par ORALAIR dont l'administration doit être répétée pendant 3 saisons polliniques.

Les deux études rétrospectives, française et allemande, basées sur l'analyse des prescriptions de patients traités par ORALAIR en comparaison à un groupe témoin, ont fourni des résultats

comparables suggérant que l'effet d'ORALAIR s'accompagne d'une diminution des symptômes de la rhinite allergique (appréciée par la consommation de traitements symptomatiques de la rhinite allergique) et d'une diminution du risque de survenue d'un asthme (appréciée par la consommation des médicaments de l'asthme) sur la période d'observation (traitement et période de suivi après l'arrêt du traitement). Ces données doivent être considérées comme exploratoires du fait de la méthodologie rétrospective de ces études et de l'utilisation de critères de jugement indirects, non cliniques.

Enfin les deux études observationnelles prospectives EVORA et Elément'R ont montré que la prescription d'ORALAIR est faite pour la grande majorité des patients conformément à l'AMM afin de respecter les critères d'âge minimum de mise sous traitement et de sévérité de la maladie, la place dans la stratégie thérapeutique en tant que traitement de seconde intention, la confirmation du diagnostic par un test (cutané le plus généralement), le délai d'instauration du traitement avant le début de la saison pollinique (environ 4 mois), l'augmentation progressive de la posologie sur une période de 3 jours et la première prise du médicament faite sous surveillance médicale. L'observance du traitement est bonne pour la grande majorité des patients, bien que des arrêts de traitement en début de traitement soient observés du fait, notamment, de la survenue d'effets indésirables dans les premiers mois de traitement.

On ne dispose pas de données cliniques d'efficacité comparant ORALAIR à GRAZAX. Les données observationnelles rétrospectives fournies suggèrent une efficacité comparable entre les deux médicaments, toutefois, ces résultats doivent être confirmés dans une étude clinique.

En conclusion, compte tenu d'une efficacité modeste sur les symptômes de la rhinite allergique par rapport au placebo, avec ou sans conjonctivite allergique, d'un effet observé dans les études en vie réelle en termes de diminution du recours aux traitements symptomatiques et de réduction du risque de survenue d'un asthme qui doivent être confirmés dans une étude clinique prospective comparative, de l'absence de données cliniques comparant ORALAIR à GRAZAX et de l'absence de données de qualité de vie, ORALAIR apporte une réponse partielle au besoin médical identifié.

09.7 Programme d'études

Deux études sont actuellement en cours :

- Une étude observationnelle post-AMM de sécurité d'emploi et de tolérance chez les enfants âgés de 5 à 9 ans traités par ORALAIR atteints de rhinite allergique aux pollens de graminées avec ou sans conjonctivite en Autriche, Allemagne et en France,
- Une étude de surveillance post-marketing demandée par la FDA dont l'objectif est de déterminer la fréquence des effets indésirables dans la population atteinte de rhinite allergique aux pollens de graminées avec ou sans conjonctivite traitée par ORALAIR âgée de 10 à 65 ans aux Etats-Unis.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement repose sur trois volets : l'éviction de l'allergène lorsque cela est possible, le traitement symptomatique et la désensibilisation.

Le traitement symptomatique fait appel aux antihistaminiques par voie orale, aux corticoïdes locaux/oraux, parfois aux cromones et aux décongestionnants.

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.

La voie sublinguale est actuellement préférée à la voie sous-cutanée.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique :

ORALAIR peut être proposé en seconde intention lorsque le traitement symptomatique par antihistaminiques et/ou corticoïdes s'est avéré insuffisant. S'il n'est pas observé d'amélioration significative des symptômes, la poursuite du traitement l'année suivante n'est pas justifiée.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

- Les rhinites et les conjonctivites allergiques représentent des affections fréquentes qui peuvent dégrader la qualité de vie par les perturbations qu'elles entraînent.
- ORALAIR est un traitement à visée préventive.
- Le rapport efficacité / effets indésirables est moyen.
- Il s'agit d'un traitement de seconde intention.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.

▸ Intérêt en termes de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : ORALAIR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la rhinite allergique avec ou sans conjonctivite aux pollens de graminées.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ORALAIR 300 IR et ORALAIR 100 IR & 300 IR, comprimé sublingual, reste faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

- **Taux de remboursement proposé : 15 %**

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

▸ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Tableau comparatif des deux dernières versions du RCP d'ORALAIR

RCP de 18/03/2010 (avec mise à jour du 12/04/2010)	RCP 100 IR & 300 IR du 04/05/2016 (RCP 300 IR)
<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</p> <p>ORALAIR 100 IR & 300 IR, comprimés sublinguaux Traitement d'initiation</p> <p>ORALAIR 300 IR, comprimés sublinguaux Traitement d'entretien</p> <p>[...]</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques 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.</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration Un traitement par ORALAIR ne doit être prescrit et initié que par des médecins formés et expérimentés dans le traitement des maladies allergiques. Le traitement chez l'enfant devra être conduit par un médecin formé et expérimenté dans le traitement des maladies allergiques de l'enfant. La première prise du comprimé ORALAIR doit être effectuée sous surveillance médicale pendant 30 minutes afin de prévoir la conduite à tenir en cas de survenue d'effets indésirables.</p> <p><i>Posologie chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant (à partir de 5 ans)</i></p>	<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</p> <p>ORALAIR 100 IR & 300 IR, comprimés sublinguaux Traitement d'initiation</p> <p>ORALAIR 300 IR, comprimés sublinguaux Traitement d'entretien</p> <p>[...]</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques 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.</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration Un traitement par ORALAIR ne doit être prescrit et initié que par des médecins formés et expérimentés dans le traitement des maladies allergiques. Le traitement chez l'enfant devra être conduit par un médecin formé et expérimenté dans le traitement des maladies allergiques de l'enfant. La première prise du comprimé ORALAIR doit être effectuée sous surveillance médicale pendant 30 minutes.</p> <p>Posologie</p>

La thérapie se compose d'un traitement d'initiation (incluant une augmentation progressive de la dose sur une durée de 3 jours) et d'un traitement d'entretien. La boîte d'ORALAIR destinée au traitement en phase d'initiation contient les médicaments pour le premier mois de traitement incluant des comprimés ORALAIR 100 IR et ORALAIR 300 IR en 2 plaquettes différentes :

Type plaquette	Jour	Posologie
Petite plaquette	J1	1 * 100 IR cpr
	J2	2 * 100 IR cpr
Grande plaquette	J3	1 * 300 IR cpr
	J4	1 * 300 IR cpr
	J5	1 * 300 IR cpr

	J30	1 * 300 IR cpr

La boîte d'ORALAIR destinée au traitement d'entretien ne contient que des comprimés ORALAIR 300 IR et sera utilisée à partir du 2^e mois en poursuivant par un comprimé sublingual ORALAIR 300 IR par jour. Cette posologie sera maintenue jusqu'à la fin de la saison pollinique.

~~Le comprimé sublingual doit être placé sous la langue jusqu'à sa dissolution complète (pendant au moins 1 minute) avant d'avalé. Pour le deuxième jour du traitement, les 2 comprimés 100 IR seront placés simultanément sous la langue avant d'avalé.~~

~~Il est recommandé de prendre le comprimé le matin, à jeun.~~

Le traitement doit être initié environ 4 mois avant le début estimé de la saison pollinique et poursuivi pendant toute la saison pollinique.

~~Aucune donnée n'est disponible actuellement concernant l'efficacité d'ORALAIR au-delà d'une saison pollinique n'est disponible.~~

Lorsqu'il n'y a pas d'amélioration significative des symptômes au cours de la première saison pollinique, la poursuite du traitement n'est pas justifiée.

Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'immunothérapie spécifique par ORALAIR chez le jeune enfant (< 5 ans) et chez les patients âgés de plus de 45

La thérapie se compose d'un traitement d'initiation (incluant une augmentation progressive de la dose sur une durée de 3 jours) et d'un traitement d'entretien. La boîte d'ORALAIR destinée au traitement en phase d'initiation contient les médicaments pour le premier mois de traitement incluant des comprimés ORALAIR 100 IR et ORALAIR 300 IR en 2 plaquettes différentes :

Type plaquette	Jour	Posologie
Petite plaquette	J1	1 * 100 IR cpr
	J2	2 * 100 IR cpr
Grande plaquette	J3	1 * 300 IR cpr
	J4	1 * 300 IR cpr
	J5	1 * 300 IR cpr

	J30	1 * 300 IR cpr

La boîte d'ORALAIR destinée au traitement d'entretien ne contient que des comprimés ORALAIR 300 IR et sera utilisée à partir du 2^e mois en poursuivant par un comprimé sublingual ORALAIR 300 IR par jour. Cette posologie sera maintenue jusqu'à la fin de la saison pollinique.

Le traitement doit être initié environ 4 mois avant le début estimé de la saison pollinique et poursuivi jusqu'à la fin de la saison pollinique.

Lorsqu'il n'y a pas d'amélioration significative des symptômes au cours de la première saison pollinique, la poursuite du traitement n'est pas justifiée.

Généralement, si le traitement est interrompu moins de 7 jours, il peut être poursuivi. En cas d'interruption du traitement pendant une durée supérieure à 7 jours, il est recommandé de poursuivre le traitement sous surveillance médicale.

Population spécifiques

Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'immunothérapie spécifique par ORALAIR chez les patients âgés de plus de 50 ans.

ans.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité (allergie) à l'un des excipients ;
- ~~Traitement simultané par bêtabloquants ;~~
- Asthme sévère et/ou instable (VEMS < 70 % de la valeur théorique) ;
- Déficit immunitaire sévère ou maladie auto-immune ;
- Affections malignes (par ex. cancer) ;
- Inflammations de la muqueuse buccale (notamment lichen plan, ulcération ou mycose).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En cas de chirurgie bucco-dentaire, y compris d'extraction dentaire, le traitement par ORALAIR doit être arrêté pendant 7 jours afin de permettre la cicatrisation de la muqueuse buccale. Le traitement peut ensuite être repris à dose d'entretien. En cas d'interruption du traitement pendant une durée plus longue, la reprise du traitement peut se faire avec la dose d'entretien mais sous surveillance médicale.

~~En cas de réactions allergiques sévères, l'utilisation d'adrénaline peut être nécessaire. Chez les patients traités par des anti-dépresseurs tricycliques et par les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), les effets de l'adrénaline peuvent être potentialisés jusqu'à mettre en jeu le pronostic vital. Ce risque devra être pris en considération avant de commencer une immunothérapie spécifique chez ces patients.~~

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'ORALAIR chez les enfants âgés de moins de 5 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée concernant le traitement avec ORALAIR chez les enfants au-delà d'une saison pollinique n'est disponible.

La posologie à utiliser chez les adolescents et les enfants à partir de 5 ans est la même que chez les adultes.

Mode d'administration

Le comprimé sublingual doit être placé sous la langue jusqu'à sa dissolution complète (pendant au moins 1 minute) avant d'avaler.

Il est recommandé de prendre le comprimé pendant la journée lorsque la bouche est vide.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité (allergie) à l'un des excipients **mentionnés à la rubrique 6.1** ;
- Asthme sévère et/ou instable (VEMS < 70 % de la valeur théorique) ;
- Déficit immunitaire sévère ou maladie auto-immune ;
- Affections malignes (par ex. cancer) ;
- Inflammations de la muqueuse buccale (notamment lichen plan, ulcération ou mycose).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En cas de chirurgie bucco-dentaire, y compris d'extraction dentaire, le traitement par ORALAIR doit être arrêté jusqu'à cicatrisation complète. La prudence est requise en cas d'immunothérapie spécifique chez les patients traités par des anti-dépresseurs tricycliques et par les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).

~~Aucune donnée clinique n'est disponible concernant la vaccination au cours d'une immunothérapie spécifique par ORALAIR. La vaccination pourra être envisagée sans interrompre le traitement par ORALAIR, seulement après un examen médical évaluant l'état général du patient.~~

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction n'a été rapportée lors des études cliniques menées avec ORALAIR et au cours desquelles les patients pouvaient prendre des médicaments pour traiter les symptômes de l'allergie (antihistaminiques, corticostéroïdes).

Aucune donnée n'est disponible sur les risques éventuels de l'association d'une immunothérapie avec d'autres allergènes administrée au cours du traitement par ORALAIR.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Des cas d'œsophagite à éosinophiles ont été rapportés lors de traitement par immunothérapie sublinguale. Pendant le traitement par ORALAIR, si des symptômes gastro-œsophagiens sévères ou persistants incluant dysphagie et douleur thoracique apparaissent, ORALAIR doit être interrompu et le patient devra être examiné par son médecin. Le traitement ne pourra être repris qu'après avis médical.

Les patients prenant des bêta-adrénergiques (bêta-bloquants) peuvent ne pas répondre aux doses habituelles d'adrénaline utilisées lors du traitement des réactions systémiques graves, dont l'anaphylaxie. En particulier, les bêtabloquants antagonisent les effets cardiostimulant et bronchodilatateur de l'adrénaline.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction n'a été rapportée lors des études cliniques menées avec ORALAIR et au cours desquelles les patients pouvaient prendre des médicaments pour traiter les symptômes de l'allergie (antihistaminiques, corticostéroïdes).

Aucune donnée n'est disponible sur les risques éventuels de l'association d'une immunothérapie avec d'autres allergènes administrée au cours du traitement par ORALAIR.

En cas de réactions allergiques sévères, l'utilisation d'adrénaline peut être nécessaire. Les effets de l'adrénaline peuvent être potentialisés jusqu'à mettre en jeu le pronostic vital chez les patients traités par des anti-dépresseurs tricycliques ou par les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant la vaccination au cours d'une immunothérapie spécifique par ORALAIR. La vaccination pourra être envisagée sans interrompre le traitement par ORALAIR, seulement après un examen

médical évaluant l'état général du patient.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

~~Pour Oralair, il n'existe pas de donnée clinique concernant des grossesses exposées.~~

~~Il n'est pas recommandé d'initier une immunothérapie au cours de la grossesse. En cas de survenue de grossesse en cours de traitement, le traitement peut être poursuivi sous étroite surveillance.~~

Allaitement

~~Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'utilisation d'Oralair au cours de l'allaitement. Il n'est pas attendu d'effet spécifique sur le nourrisson. Néanmoins, il est préférable de ne pas initier une immunothérapie au cours de l'allaitement. Si la patiente est toutefois sous traitement au moment de l'accouchement, elle peut allaiter sous étroite surveillance.~~

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

~~Oralair n'a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.~~

4.8. Effets indésirables

~~Lors d'un traitement par Oralair, le patient est exposé à des allergènes pouvant provoquer des réactions allergiques locales et/ou systémiques. Des~~

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de donnée clinique sur l'utilisation d'ORALAIR chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'initiation d'une immunothérapie au cours de la grossesse. En cas de survenue de grossesse en cours de traitement, l'utilisation d'ORALAIR peut être poursuivie si nécessaire mais sous étroite surveillance.

Allaitement

L'excrétion de l'extrait allergénique de pollens de 5 graminées dans le lait maternel n'est pas connue.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'initiation d'une immunothérapie au cours de l'allaitement.

Cependant, dans la mesure où l'exposition systémique à la substance active d'ORALAIR de la femme qui allaite est négligeable, l'utilisation d'ORALAIR peut être envisagée pendant l'allaitement en tenant compte du bénéfice du traitement pour la mère et du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant.

Fertilité

Il n'existe pas de données chez l'homme concernant l'effet d'ORALAIR sur la fertilité.

Aucune étude sur la fertilité n'a été effectuée chez l'animal avec la substance active d'ORALAIR. L'examen histopathologique des organes reproducteurs mâles et femelles au cours des études de toxicité dose répétée avec l'extrait allergénique de pollens de 5 graminées n'a cependant pas relevé d'effet délétère.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

ORALAIR n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Lors d'un traitement par ORALAIR, les patients sont exposés à des allergènes susceptibles de provoquer des réactions au site d'application et/ou des

réactions allergiques locales légères à modérées peuvent donc apparaître au cours du traitement (tel que : gonflement ou gêne buccale). Dans 50% des cas, ces réactions apparaissent au cours des trois premiers jours du traitement (augmentation de la dose). Il peut être nécessaire d'envisager un traitement symptomatique (ex : antihistaminiques) si des réactions locales sévères gênant le patient apparaissent.

Dans de très rares cas, des réactions allergiques plus importantes peuvent apparaître telles que : sensation de gonflement dans la gorge, troubles de la déglutition ou gêne respiratoire, et dysphonie. Le patient doit alors consulter immédiatement et le traitement doit être impérativement arrêté. Il ne devra pas être repris sans avis médical.

Les effets indésirables sont classés selon la classification MedDRA par système et par fréquence :

- Très fréquent (≥ 1/10) ;
- Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ;
- Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ;
- Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ;

Très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Expérience clinique chez les adultes (étude V034.04) :

Au cours d'une étude clinique menée chez des patients adultes présentant une rhinoconjonctivite allergique et recevant une dose de 300 IR par jour, 97/155 patients (63 %) ont rapporté des événements indésirables, comparés à 76/156 patients (49 %) recevant un placebo.

L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment par les patients traités par la dose de 300 IR a été un prurit buccal chez 26 % des patients (5 % dans le groupe placebo).

6/155 patients (4 %) dans le groupe traité et 0/156 patients dans le groupe placebo ont arrêté prématurément leur traitement en raison d'un effet indésirable.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez les patients adultes :

2. Système	3. Fréquence	4. Effet
5. Troubles du système nerveux	6. Fréquent 7. 8. Peu fréquent	9. Céphalée, paresthésie 10. 11. Dysgueusie, sensation vertigineuse

symptômes allergiques systémiques.

Des réactions au site d'application (telles que prurit oral et irritation de la gorge) sont donc possibles au cours du traitement. En cas de réaction au site d'application, un traitement symptomatique (par exemple avec des antihistaminiques) peut être envisagé.

Comme dans toute immunothérapie allergénique, des réactions allergiques sévères, comprenant des troubles laryngo-pharyngés sévères ou des réactions allergiques systémiques (telles que affection cutanée ou muqueuse d'apparition soudaine, détresse respiratoire, symptômes gastro-intestinaux persistants, ou diminution de la pression artérielle et/ou symptômes associés) peuvent survenir. Les patients doivent être informés des signes et symptômes associés, de la nécessité de prendre un avis médical et d'interrompre le traitement si de telles réactions se produisent. Le traitement ne doit être repris que sur avis médical.

Résumé du profil de tolérance

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés contre placebo, un total de 1 038 adultes et 154 patients pédiatriques atteints de rhinoconjonctivite allergique aux pollens de graminées ont été traités par ORALAIR 300 IR une fois par jour. Les effets indésirables rapportés chez ces patients ont été résumés dans le tableau ci-dessous.

La majorité des effets indésirables ayant conduit à une sortie prématurée de l'étude consistaient en des réactions au site d'application. Celles-ci étaient d'intensité légère ou modérée et sans gravité.

Tableau des effets indésirables

Tableau récapitulatif des effets indésirables liés au médicament par système d'organe et fréquence [Très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1000)]. Dans chaque catégorie de fréquence, les réactions graves sont présentées en premier.

Système / Fréquence / Effets indésirables		
Infections et infestations		
	Fréquent	Rhino-pharyngite, rhinite
	Peu fréquent	Herpès buccal, otite
Troubles hématologiques et du système lymphatique		
	Peu fréquent	Lymphadénopathie
Troubles du système immunitaire		

12. — Troubles oculaires	13. — <i>Fréquent</i> 14. — <i>Peu fréquent</i>	15. — Conjonctivite, prurit oculaire
17. — Troubles au niveau de l'oreille et du labyrinthe	18. — <i>Fréquent</i> 19. — 20. — 21. — <i>Peu fréquent</i>	22. — Prurit de l'oreille 23. — 24. — 25. — Vertige
26. — Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	27. — <i>Très fréquent</i> 28. — 29. — 30. — <i>Fréquent</i> 31. — 32. — 33. — 34. — <i>Peu fréquent</i>	35. — Irritation de la gorge 36. — 37. — Dyspnée, gonflement oropharyngé, congestion nasale, rhinorrhée, rhinite, sécheresse de la gorge, éternuement, gêne nasale. 38. — 39. — Sensation de gorge
40. — Troubles gastro-intestinaux	41. — <i>Très fréquent</i> 42. — 43. — 44. — <i>Fréquent</i> 45. — 46. — 47. — 48. — 49. — 50. — <i>Peu fréquent</i>	51. — Prurit oral 52. — 53. — 54. — Epigastralgie, nausées, dyspepsie, glossite, glossodynie, gonflement de la langue, œdème de la langue, vésicules buccales, paresthésie orale, œdème buccal, douleur buccale, gêne buccale, sécheresse buccale. 55. — 56. — Colite, stomatite, œsophagite, gastrite, dysphagie, hyperchlorhydrie,

	Peu fréquent	Hypersensibilité, syndrome d'allergie orale
Troubles psychiatriques		
	Peu fréquent	Dépression
Troubles du système nerveux		
	Très fréquent	Céphalée
	Peu fréquent Rare	Dysgueusie, somnolence, sensation de vertige Anxiété
Troubles oculaires		
	Fréquent	Prurit oculaire, conjonctivite, augmentation de la sécrétion lacrymale
	Peu fréquent	Rougeur oculaire, œdème oculaire, sécheresse oculaire
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		
	Fréquent	Prurit de l'oreille
	Peu fréquent	Gêne au niveau de l'oreille
Troubles vasculaires		
	Rare	Bouffé congestive
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
	Très fréquent	Irritation de la gorge
	Fréquent	Asthme, rhinite allergique (congestion nasale, éternuement, rhinorrhée, gêne nasale), toux, douleur oropharyngée, œdème pharyngé, congestion des sinus, dyspnée, dysphonie, sécheresse de la gorge, formation de cloques oropharyngées, gêne oropharyngée
	Peu fréquent	Hypoesthésie pharyngée, sensation de gorge serrée, sibilances, œdème laryngé
Troubles gastro-intestinaux		
	Très fréquent	Prurit oral
	Fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, vomissement, œdème buccal, prurit de la langue, œdème labial, paresthésie orale, dyspepsie, œdème de la langue, hypoesthésie orale, stomatite, prurit labial, gêne buccale, nausée, glossodynie, sécheresse buccale, dysphagie
	Peu fréquent	Douleur buccale, gingivite, chéilite, gastrite, glossite, augmentation de la taille des glandes salivaires, reflux gastro-œsophagien, affection de la langue, hypersalivation,

57. Affections de la peau et du tissu sous-cutané	58. Fréquent 59. 60. 61. Peu fréquent	62. Œdème de la face, gonflement du visage, prurit, urticaire 63. 64. Angioœdème, urticaire localisé
65. Infection et infestations	66. Fréquent	67. Rhinite
68. Troubles généraux et anomalies au site d'administration	69. Fréquent 70. 71. 72. Peu fréquent	73. Fatigue, sensation de corps étranger dans la bouche 74. 75. Douleur au point d'application, tuméfaction
76. Troubles du système immunitaire	77. Peu fréquent	78. Hypersensibilité
79. Troubles psychiatriques	80. Peu fréquent	81. Anxiété

Ces réactions sont généralement apparues au cours des trois premiers jours de traitement (augmentation de la dose) et ont toutes été réversibles.

Expérience clinique chez les enfants et adolescents (étude V052.06) :

Au cours d'une étude clinique menée chez des enfants et adolescents (âgés de 5 à 17 ans) présentant une rhinoconjonctivite allergique et recevant une dose de 300 IR par jour, 118/139 patients (85 %) ont rapporté des événements indésirables, comparés à 114/139 patients (82 %) recevant un placebo.

L'effet indésirable décrit le plus souvent chez les enfants et adolescents traités par la dose de 300 IR a été un prurit buccal chez 32 % des patients (1 % dans le groupe placebo).

6/139 patients (4 %) dans le groupe traité à la dose de 300 IR et 1/139 patients (1,5 %) dans le groupe placebo ont arrêté prématurément leur traitement en raison d'un effet indésirable.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés par les enfants et adolescents (5 à 17 ans) :

82. Système	83. Fréquence	84. Effet indésirable
--------------------	----------------------	------------------------------

		ulcération de la bouche, douleur œsophagienne, œdème palatin, affection buccale, odynophagie, éructation
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané		
	Fréquent	Urticaire, prurit, dermatite atopique
	Peu fréquent Rare	Angioœdème, rash, acné Œdème de la face
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
	Fréquent	Gêne thoracique
	Peu fréquent	Sensation de boule dans la gorge, asthénie, syndrome grippal
Investigations		
	Rare	Augmentation du taux des polynucléaires éosinophiles
Lésions, intoxications et complications liées aux administrations		
	Peu fréquent	Excoriation

Dans un essai clinique incluant des adultes traités par ORALAIR durant trois saisons polliniques, les effets indésirables rapportés étaient moins fréquents au cours des deuxième et troisième périodes de traitement que pendant la première année de traitement.

Description d'une sélection de réactions indésirables

Lors d'un traitement par ORALAIR, les patients sont exposés à des allergènes susceptibles de provoquer des réactions au site d'application et/ou des symptômes allergiques systémiques.

Des réactions au site d'application (telles que prurit oral et irritation de la gorge) sont donc possibles au cours du traitement. En cas de réaction au site d'application, un traitement symptomatique (par exemple avec des antihistaminiques) peut être envisagé.

Comme dans toute immunothérapie allergénique, des réactions allergiques, comprenant des réactions laryngo-pharyngées sévères ou des réactions anaphylactiques (telles que affection cutanée ou muqueuse d'apparition soudaine, détresse respiratoire, symptômes gastro-intestinaux persistants, ou diminution de la pression artérielle et/ou symptômes associés) peuvent survenir. Les patients doivent être informés des signes et symptômes associés, de la nécessité de

85. — Troubles du système nerveux	86. — <i>Peu fréquent</i>	87. — Céphalée
88. — Troubles oculaires	89. — <i>Fréquent</i> 90. — 91. — 92. — <i>Peu</i>	93. — Prurit oculaire 94. — 95. — 96. — Hyperhémie
97. — Troubles au niveau de l'oreille et du labyrinthe	98. — <i>Fréquent</i> 99. — 100. — 101. — <i>Peu fréquent</i>	102. — Prurit de l'oreille 103. — 104. — 105. — Congestion de l'oreille, gêne au niveau
106. — Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	107. — <i>Fréquent</i> 108. — 109. — 110. — 111. — 112. — 113. — 114. — <i>Peu</i>	115. — Irritation de la gorge, congestion nasale, asthme, éternuement, gêne nasale, dyspnée, irritation du larynx, sensation de gorge serrée 116. — 117. — Toux, rhinorrhée.
118. — Troubles gastro-intestinaux	119. — <i>Très fréquent</i> 120. — 121. — 122. — 123. — <i>Fréquent</i> 124. — 125. — 126. — 127. — <i>Peu fréquent</i> 128. —	131. — Prurit oral, œdème buccal 132. — 133. — 134. — Gonflement des lèvres et de la langue, vésicules buccales, stomatite, vomissement, chéillite, glossite, gêne buccale 135. — 136. — Douleur
137. — Affections de la peau et du tissu sous-cutané	138. — <i>Fréquent</i> 139. — 140. — 141. — <i>Peu fréquent</i>	142. — Dermatite atopique, prurit 143. — 144. — 145. — Eczéma, œdème

prendre un avis médical et d'interrompre le traitement si de telles réactions se produisent. Le traitement ne doit être repris que sur avis médical.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité dans la population pédiatrique est comparable à celui de l'adulte. Les effets indésirables suivants, listés dans le tableau récapitulatif, ont été rapportés plus fréquemment chez l'enfant que chez l'adulte : toux, rhinopharyngite, œdème buccal (très fréquent), syndrome d'allergie orale, chéillite, glossite, sensation de boule dans la gorge, gêne au niveau de l'oreille (fréquent). D'autres effets indésirables ont été rapportés uniquement chez les enfants et les adolescents : angine, bronchite (fréquent), douleur thoracique (peu fréquent).

Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation

Depuis la commercialisation, des exacerbations d'asthme, des réactions allergiques systémiques et des œsophagites à éosinophiles ont été rapportées chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant avec une fréquence indéterminée (la fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.

146. Troubles musculo-squelettiques et systémiques	147. <i>Peu fréquent</i>	148. Douleurs de croissance
149. Infections et infestations	150. <i>Peu fréquent</i>	151. Nasopharyngite, angine, bronchite, grippe
152. Troubles généraux et anomalies au site d'administration	153. <i>Fréquent</i> 154. 155. <i>Peu fréquent</i>	156. Gêne thoracique 157. 158. Asthénie, douleur thoracique
159. Troubles du système immunitaire	160. <i>Peu fréquent</i>	161. Hypersensibilité

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Le risque d'effets indésirables, incluant réactions systémiques ou locales sévères, augmente si la dose journalière administrée est supérieure à celle qui est recommandée. En cas de symptômes annonçant une réaction sévère tels que: angio-oedème, difficultés de déglutition, dyspnée, dysphonie ou sensation de gonflement dans la gorge, un avis médical immédiat est requis.

En cas de surdosage, le traitement des effets indésirables est symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Extraits allergéniques, pollen de graminées, code ATC : V01AA02.

Mécanisme d'action

ORALAIR est utilisé pour traiter des patients ayant des symptômes d'allergie médiée par des IgE spécifiques tels qu'une rhinite et/ou une conjonctivite provoquée par les pollens de graminées.

Le système immunitaire est la cible de l'effet pharmacodynamique. L'objectif est d'induire une réponse immunitaire contre l'allergène avec lequel est traité le patient. Le mode d'action complet et exact de l'immunothérapie spécifique n'est

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Le risque d'effets indésirables, incluant réactions systémiques ou locales sévères, augmente si la dose journalière administrée est supérieure à celle qui est recommandée. En cas de symptômes annonçant une réaction sévère tels que: angio-oedème, difficultés de déglutition, dyspnée, dysphonie ou sensation de gonflement dans la gorge, un avis médical immédiat est requis.

En cas de surdosage, le traitement des effets indésirables est symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Extraits allergéniques, pollen de graminées, code ATC : V01AA02.

Mécanisme d'action

ORALAIR est utilisé pour traiter des patients ayant des symptômes d'allergie médiée par des IgE spécifiques tels qu'une rhinite et/ou une conjonctivite provoquée par les pollens de graminées.

pas entièrement connu et documenté. Le traitement par ORALAIR a montré qu'il induit une réponse systémique compétitive des anticorps anti-graminées et une augmentation des IgG spécifiques. La signification clinique de ces résultats n'a pas été établie.

Efficacité clinique (étude V034.04) :

Une étude européenne multicentrique multinationale, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo a été menée. L'étude a inclus 628 adultes présentant une rhinite et/ou rhinoconjonctivite allergique saisonnière aux pollens de graminées, confirmée par des tests cutanés et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées.

Les patients ont été randomisés dans 4 groupes : placebo (n = 156), ORALAIR 100 IR/jour (n = 157), ORALAIR 300 IR/jour (n = 155) et ORALAIR 500 IR/Jour (n = 160).

Chaque patient a reçu une dose sublinguale, quotidienne, pendant environ 4 mois avant le début de la saison pollinique et pendant toute une saison pollinique. L'analyse des résultats était basée sur 569 patients évaluable (placebo: n = 148; ORALAIR 100 IR : n = 142 ; ORALAIR 300 IR : n = 136 ; ORALAIR 500 IR : n = 143). L'efficacité a été déterminée en fonction du score total de symptômes de rhinoconjonctivite (voir détail du score plus bas) durant cette saison pollinique unique.

Les résultats de cette étude ont montré une efficacité comparable des doses 500 IR et 300 IR, avec des données de sécurité en faveur de la dose 300 IR, établissant ainsi la posologie préconisée à 300 IR par jour.

Les résultats concernant l'efficacité de la dose 300 IR par rapport au groupe placebo (le nombre de sujets inclus dans la population en Intention de Traiter (ITT) était de 136 pour ORALAIR et 148 pour le placebo) ont été les suivants:

Étude V034.04 : résultats sur les critères d'efficacité (au cours d'une seule saison pollinique)

Critère de jugement principal:

Étude VO34.04	ORALAIR 300IR Moyenne (DS) Médiane	Placebo Moyenne (DS) Médiane	Diff. absolue ajustée Moyenne [IC 95%]	Diff. relative moyenne* %	Valeur de p**
Score des symptômes de rhinoconjonctivite ^A	3,58 (2,98) 2,91	4,93 (3,23) 4,62	-1,39 [-2,09 ; -0,69]	27,3%	0,0001

Le système immunitaire est la cible de l'effet pharmacodynamique. L'objectif est d'induire une réponse immunitaire contre l'allergène avec lequel est traité le patient. Le mode d'action complet et exact de l'immunothérapie spécifique n'est pas entièrement connu et documenté. Le traitement par ORALAIR a montré qu'il induit une réponse systémique compétitive des anticorps anti-graminées et une augmentation des IgG spécifiques. La signification clinique de ces résultats n'a pas été établie.

Efficacité clinique (étude V034.04) :

Une étude européenne multicentrique multinationale, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo a été menée. L'étude a inclus 628 adultes présentant une rhinite et/ou rhinoconjonctivite allergique saisonnière aux pollens de graminées, confirmée par des tests cutanés et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées.

Les patients ont été randomisés dans 4 groupes : placebo (n = 156), ORALAIR 100 IR/jour (n = 157), ORALAIR 300 IR/jour (n = 155) et ORALAIR 500 IR/Jour (n = 160).

Chaque patient a reçu une dose sublinguale, quotidienne, pendant environ 4 mois avant le début de la saison pollinique et pendant toute une saison pollinique. L'analyse des résultats était basée sur 569 patients évaluable (placebo: n = 148; ORALAIR 100 IR : n = 142 ; ORALAIR 300 IR : n = 136 ; ORALAIR 500 IR : n = 143). L'efficacité a été déterminée en fonction du score total de symptômes de rhinoconjonctivite (voir détail du score plus bas) durant cette saison pollinique unique.

Les résultats de cette étude ont montré une efficacité comparable des doses 500 IR et 300 IR, avec des données de sécurité en faveur de la dose 300 IR, établissant ainsi la posologie préconisée à 300 IR par jour.

Les résultats concernant l'efficacité de la dose 300 IR par rapport au groupe placebo (le nombre de sujets inclus dans la population en Intention de Traiter (ITT) était de 136 pour ORALAIR et 148 pour le placebo) ont été les suivants:

Étude V034.04 : résultats sur les critères d'efficacité (au cours d'une seule saison pollinique)

Critère de jugement principal:

Étude VO34.04	ORALAIR 300IR Moyenne (DS) Médiane	Placebo Moyenne (DS) Médiane	Diff. absolue ajustée Moyenne [IC 95%]	Diff. relative moyenne* %	Valeur de p**

Score des symptômes de rhinoconjonctivite ^A	3,58 (2,98) 2,91	4,93 (3,23) 4,62	-1,39 [-2,09 ; -0,69]	27,3%	0,0001
--	------------------------	------------------------	-----------------------	-------	--------

* Différence relative moyenne: Différence absolue / Placebo

** ANCOVA

A ~~Score des symptômes~~ : Moyenne des scores totaux de symptômes de rhinoconjonctivite quotidiens pour chaque patient au cours de la saison pollinique. Les symptômes de rhinoconjonctivite incluaient éternuements, rhinorrhée, prurit nasal, congestion nasale, larmolement et prurit oculaire (échelle du score : 0 à 18, la valeur la plus élevée de 18 correspond au niveau de présence permanent très sévère pour les six symptômes).

Critères de jugement secondaires :

Étude VO34.04	ORALAIR 300IR Moyenne (DS) Médiane	Placebo Moyenne (DS) Médiane	Diff. absolue ajustée Moyenne [IC 95%]	Diff. relative moyenne* %	Valeur de p**
Utilisation de médicaments de secours ^B	19,7% (24,8) 10.6%	27,9 % (29,3) 19,7%	-	-	-
Score qualité de vie ^C	1,08 (0,96) 0,89	1,37 (1,01) 1,20	-0,25 [-0,47 ; -0,04]	21,1%	<0,0199

* Différence relative moyenne: Différence absolue / Placebo

** ANCOVA

^B Utilisation de médicaments symptomatiques de secours: pourcentage de jours par patient avec au moins une prise d'un médicament de secours, valeur de p 0,0194 NS (test de Wilcoxon).

^C Qualité de vie évaluée au moment du pic pollinique à l'aide du questionnaire Qualité de vie de la rhinoconjonctivite (RQLQ) (échelle de scores de 0 à 7, la valeur la plus élevée du score reflète la qualité de vie la plus mauvaise).

Evaluation globale de l'efficacité du traitement par le patient: 119 patients (88%) du groupe ORALAIR 300 IR et 108 patients (73%) du groupe placebo ont noté une amélioration légère à modérée ou bonne à excellente par rapport à leurs souvenirs de la saison pollinique précédente.

Les résultats de l'analyse ANCOVA des scores moyens pour chacun des six symptômes individuels de rhinoconjonctivite, cotés de 0 à 3, ont montré une différence en faveur des comprimés 300 IR comparés au placebo pour les éternuements (-0,19), rhinorrhée (-0,23), prurit nasal (-0,23), congestion nasale (-0,28), prurit oculaire (-0,24) et larmolement (-0,21).

La proportion de patients n'utilisant pas de médicaments de secours était de

* Différence relative moyenne: Différence absolue / Placebo

** ANCOVA

A Moyenne des scores totaux de symptômes de rhinoconjonctivite quotidiens pour chaque patient au cours de la saison pollinique. Les symptômes de rhinoconjonctivite incluaient éternuements, rhinorrhée, prurit nasal, congestion nasale, larmolement et prurit oculaire (échelle du score : 0 à 18, la valeur la plus élevée de 18 correspond au niveau de présence permanent très sévère pour les six symptômes).

Critères de jugement secondaires :

Étude VO34.04	ORALAIR 300IR Moyenne (DS) Médiane	Placebo Moyenne (DS) Médiane	Diff. absolue ajustée Moyenne [IC 95%]	Diff. relative moyenne* %	Valeur de p**
Utilisation de médicaments de secours ^B	19,7% (24,8) 10.6%	27,9 % (29,3) 19,7%	-	-	-
Score qualité de vie ^C	1,08 (0,96) 0,89	1,37 (1,01) 1,20	-0,25 [-0,47 ; -0,04]	21,1%	<0,0199

* Différence relative moyenne: Différence absolue / Placebo

** ANCOVA

^B Utilisation de médicaments symptomatiques de secours: pourcentage de jours par patient avec au moins une prise d'un médicament de secours, valeur de p 0,0194 NS (test de Wilcoxon).

^C Qualité de vie évaluée au moment du pic pollinique à l'aide du questionnaire Qualité de vie de la rhinoconjonctivite (RQLQ) (échelle de scores de 0 à 7, la valeur la plus élevée du score reflète la qualité de vie la plus mauvaise).

Evaluation globale de l'efficacité du traitement par le patient: 119/135 patients (88%) du groupe ORALAIR 300 IR et 108/147 patients (73%) du groupe placebo ont noté une amélioration légère à modérée ou bonne à excellente par rapport à leurs souvenirs de la saison pollinique précédente.

Les résultats de l'analyse ANCOVA des scores moyens pour chacun des six symptômes individuels de rhinoconjonctivite, cotés de 0 à 3, ont montré une différence en faveur des comprimés 300 IR comparés au placebo pour les éternuements (-0,19), rhinorrhée (-0,23), prurit nasal (-0,23), congestion nasale (-

35,3% dans le groupe 300 IR et de 27,0% dans le groupe placebo (NS).

Analyses post-hoc (réalisées après la levée du double aveugle) :

Étude VO34.04	ORALAIR 300IR Moyenne (DS) <i>Médiane</i>	Placebo Moyenne (DS) <i>Médiane</i>	Diff. absolue ajustée moyenne [IC 95%]	Diff. relative moyenne* %	Valeur de p**
Score moyen ajusté des symptômes ^D	4,17 (3,39) 3,57	5,88 (3,82) 5,26	-1,84 [-2,66 ; -1,02]	29,1%	<0,0001**
Score moyen de médicaments de secours ^E	0,31 (0,43) 0,16	0,48 (0,53) 0,31	-0,17 [-0,29 ; -0,05]	35,0%	0,0047**
PSCD ₂₋₀ ^F	43,5% (33,8) 38,6	28,7% (30,7) 17,1	-	-	0,0001***
PSFD ^G	25,3% (30,2) 10,9	14,9% (23,6) 0,0	-	-	0,0006***

* Différence relative moyenne: Différence absolue / Placebo

** ANCOVA

*** test de Wilcoxon

^D Score moyen ajusté des symptômes (AASS) : score moyen des symptômes quotidiens, ajusté en fonction de la consommation de médicaments (pour chaque patient, utilisant les scores quotidiens des symptômes et le score quotidien d'utilisation des médicaments symptomatiques de secours).

^E Score moyen de médicaments symptomatiques de secours : moyenne des scores quotidiens de médicaments symptomatiques de secours consommés pour chaque patient au cours de la saison pollinique. La consommation de médicaments a été pondérée comme suit : pas de médicaments symptomatiques de secours = 0, antihistamines (oral et/ou oculaire) = 1, corticostéroïdes nasaux = 2 et corticostéroïdes oraux = 3.

^F Pourcentage des jours avec symptômes contrôlés (PSCD2-0) : pourcentage des jours avec un score des symptômes inférieur ou égal à 2 et sans médicament

0,28), prurit oculaire (-0,24) et larmoiement (-0,21).

La proportion de patients n'utilisant pas de médicaments de secours était de 35,3% dans le groupe 300 IR et de 27,0% dans le groupe placebo (NS).

Analyses post-hoc (réalisées après la levée du double aveugle) :

Étude VO34.04	ORALAIR 300IR Moyenne (DS) <i>Médiane</i>	Placebo Moyenne (DS) <i>Médiane</i>	Diff. absolue ajustée moyenne [IC 95%]	Diff. relative moyenne* %	Valeur de p**
Score moyen ajusté des symptômes ^D	4,17 (3,39) 3,57	5,88 (3,82) 5,26	-1,84 [-2,66 ; -1,02]	29,1%	<0,0001**
Score moyen de médicaments de secours ^E	0,31 (0,43) 0,16	0,48 (0,53) 0,31	-0,17 [-0,29 ; -0,05]	35,0%	0,0047**
PSCD ₂₋₀ ^F	43,5% (33,8) 38,6	28,7% (30,7) 17,1	-	-	0,0001***
PSFD ^G	25,3% (30,2) 10,9	14,9% (23,6) 0,0	-	-	0,0006***

* Différence relative moyenne: Différence absolue / Placebo

** ANCOVA

*** test de Wilcoxon

^D Score moyen ajusté des symptômes (AASS) : score moyen des symptômes quotidiens, ajusté en fonction de la consommation de médicaments (pour chaque patient, utilisant les scores quotidiens des symptômes et le score quotidien d'utilisation des médicaments symptomatiques de secours).

^E Score moyen de médicaments symptomatiques de secours : moyenne des scores quotidiens de médicaments symptomatiques de secours consommés pour chaque patient au cours de la saison pollinique. La consommation de médicaments a été pondérée comme suit : pas de médicaments symptomatiques de secours = 0, antihistamines (oral et/ou oculaire) = 1, corticostéroïdes nasaux = 2 et corticostéroïdes oraux = 3.

^F Pourcentage des jours avec symptômes contrôlés (PSCD2-0) : pourcentage des jours avec un score des symptômes inférieur ou égal à 2 et sans médicament

symptomatique de secours.

^G Proportion des jours sans symptôme et sans médicament de secours (PSFD) : pourcentage des jours sans symptôme et sans prise de médicament symptomatique de secours.

Soixante et un patients (45%) du groupe 300 IR ont présenté plus de 50% de jours avec contrôle des symptômes (score des symptômes inférieur ou égal à 2 et pas de prise de médicaments symptomatiques de secours) sur l'ensemble de la saison pollinique, contre 40 patients (27%) dans le groupe Placebo.

Expérience clinique chez les enfants et adolescents (étude VO52.06)

Une étude européenne multicentrique multinationale, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo a été menée.

L'étude incluait 278 patients âgés de 5 à 17 ans présentant une rhinite et/ou une rhinoconjonctivite allergique saisonnière aux pollens de graminées, confirmée par des tests cutanés et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées.

Les patients ont été randomisés en 2 groupes: placebo (n = 139) ou ORALAIR 300 IR/jour (n = 139). Chaque patient a reçu une dose sublinguale, quotidienne, pendant environ 4 mois avant le début de la saison pollinique ainsi que pendant toute une saison pollinique. Un schéma posologique croissant a été suivi pendant les 3 premiers jours du traitement, partant d'une dose initiale de 100 IR le premier jour, puis une dose de 200 IR le 2^{ème} jour puis 300 IR au troisième jour. L'analyse des résultats est basée sur 266 patients évaluable (placebo, n = 135; ORALAIR 300 IR, n = 131). L'efficacité a été déterminée en fonction du score total de symptômes de rhinoconjonctivite (voir détails du score plus bas) durant cette saison pollinique unique.

Les résultats concernant l'efficacité de la dose 300 IR par rapport au groupe placebo (le nombre de sujets inclus dans la population en Intention de Traiter (ITT) était respectivement de 131 pour ORALAIR et 135 pour le placebo) ont été les suivants :

Étude VO52.06 : résultats obtenus sur les critères d'efficacité (au cours d'une seule saison pollinique) :

Critère de jugement principal :

Étude VO52.06	ORALAIR 300IR Moyenne (DS) Médiane	Placebo Moyenne (DS) Médiane	Diff. absolue ajustée moyenne [IC 95%]	Diff. relative moyenne* %	Valeur de p**
Score des symptômes de	3,25 (2,86)	4,51 (2,93)	-1,13 [-1,80 ; -	28,0%	0,001

symptomatique de secours.

^G Proportion des jours sans symptôme et sans médicament de secours (PSFD) : pourcentage des jours sans symptôme et sans prise de médicament symptomatique de secours.

Soixante et un patients (45%) du groupe 300 IR ont présenté plus de 50% de jours avec contrôle des symptômes (score des symptômes inférieur ou égal à 2 et pas de prise de médicaments symptomatiques de secours) sur l'ensemble de la saison pollinique, contre 40 patients (27%) dans le groupe Placebo.

Population pédiatrique

Une étude européenne multicentrique multinationale, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo a été menée.

L'étude incluait 278 patients âgés de 5 à 17 ans présentant une rhinite et/ou une rhinoconjonctivite allergique saisonnière aux pollens de graminées, confirmée par des tests cutanés et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées.

Les patients ont été randomisés en 2 groupes: placebo (n = 139) ou ORALAIR 300 IR/jour (n = 139). Chaque patient a reçu une dose sublinguale, quotidienne, pendant environ 4 mois avant le début de la saison pollinique ainsi que pendant toute une saison pollinique. Un schéma posologique croissant a été suivi pendant les 3 premiers jours du traitement, partant d'une dose initiale de 100 IR le premier jour, puis une dose de 200 IR le 2^{ème} jour puis 300 IR au troisième jour. L'analyse des résultats est basée sur 266 patients évaluable (placebo, n = 135; ORALAIR 300 IR, n = 131). L'efficacité a été déterminée en fonction du score total de symptômes de rhinoconjonctivite (voir détails du score plus bas) durant cette saison pollinique unique.

Les résultats concernant l'efficacité de la dose 300 IR par rapport au groupe placebo (le nombre de sujets inclus dans la population en Intention de Traiter (ITT) était respectivement de 131 pour ORALAIR et 135 pour le placebo) ont été les suivants:

Étude VO52.06 : résultats obtenus sur les critères d'efficacité (au cours d'une seule saison pollinique) :

Critère de jugement principal :

Étude VO52.06	ORALAIR 300IR Moyenne (DS) Médiane	Placebo Moyenne (DS) Médiane	Diff. absolue ajustée moyenne [IC 95%]	Diff. relative moyenne* %	Valeur de p**
Score des symptômes de	3,25 (2,86)	4,51 (2,93)	-1,13 [-1,80 ; -	28,0%	0,001

rhinoconjonctivite ^A	2,48	4,08	0,46]		
---------------------------------	------	------	-------	--	--

* Différence relative moyenne: Différence absolue / Placebo

** ANCOVA

^A Score des symptômes: Moyenne des scores totaux de symptômes de rhinoconjonctivite quotidiens pour chaque patient au cours de la saison pollinique. Les symptômes de rhinoconjonctivite incluait éternuements, rhinorrhée, prurit nasal, congestion nasale, larmoiement et prurit oculaire (échelle du score: 0 à 18, la valeur la plus élevée de 18 correspond au niveau de présence permanent très sévère pour les six symptômes).

Critères de jugement secondaires :

Étude VO52.06	ORALAIR 300IR Moyenne (DS) Médiane	Placebo Moyenne (DS) Médiane	Diff. absolue ajustée moyenne [IC 95%]	Diff. relative moyenne* %	Valeur de p**
Score moyen ajusté de médicaments symptomatiques de secours ^B	0,60 (0,61) 0,39	0,79 (0,65) 0,76	-0,20 [- 0,34 ; - 0,06]	24,1%	0,0064
Utilisation de médicaments symptomatiques de secours ^C	35,4% (33,2) 26,8%	46,5% (34,6) 49,0%	-	-	-

* Différence relative moyenne: Différence absolue / Placebo

** ANCOVA

^B Score moyen de médicaments symptomatiques de secours : moyenne des scores quotidiens de médicaments symptomatiques de secours consommés pour chaque patient au cours de la saison pollinique. La consommation de médicaments a été pondérée comme suit : pas de médicaments symptomatiques de secours = 0, antihistamines (oral et/ou oculaire) = 1, corticostéroïdes nasaux = 2 et corticostéroïdes oraux = 3.

^C Utilisation de médicaments symptomatiques de secours : pourcentage de jours par patients avec au moins une prise d'un médicament symptomatique de secours, valeur de p 0,0194 NS (test de Wilcoxon).

Scores des symptômes individuels: les résultats de l'analyse ANCOVA des scores moyens pour chacun des six symptômes individuels de rhinoconjonctivite, cotés

rhinoconjonctivite ^A	2,48	4,08	0,46]		
---------------------------------	------	------	-------	--	--

* Différence relative moyenne: Différence absolue / Placebo

** ANCOVA

^A Score des symptômes: Moyenne des scores totaux de symptômes de rhinoconjonctivite quotidiens pour chaque patient au cours de la saison pollinique. Les symptômes de rhinoconjonctivite incluait éternuements, rhinorrhée, prurit nasal, congestion nasale, larmoiement et prurit oculaire (échelle du score: 0 à 18, la valeur la plus élevée de 18 correspond au niveau de présence permanent très sévère pour les six symptômes).

Critères de jugement secondaires :

Étude VO52.06	ORALAIR 300IR Moyenne (DS) Médiane	Placebo Moyenne (DS) Médiane	Diff. absolue ajustée moyenne [IC 95%]	Diff. relative moyenne* %	Valeur de p**
Score moyen ajusté de médicaments symptomatiques de secours ^B	0,60 (0,61) 0,39	0,79 (0,65) 0,76	-0,20 [- 0,34 ; - 0,06]	24,1%	0,0064
Utilisation de médicaments symptomatiques de secours ^C	35,4% (33,2) 26,8%	46,5% (34,6) 49,0%	-	-	-

* Différence relative moyenne: Différence absolue / Placebo

** ANCOVA

^B Score moyen de médicaments symptomatiques de secours : moyenne des scores quotidiens de médicaments symptomatiques de secours consommés pour chaque patient au cours de la saison pollinique. La consommation de médicaments a été pondérée comme suit : pas de médicaments symptomatiques de secours = 0, antihistamines (oral et/ou oculaire) = 1, corticostéroïdes nasaux = 2 et corticostéroïdes oraux = 3.

^C Utilisation de médicaments symptomatiques de secours : pourcentage de jours par patients avec au moins une prise d'un médicament symptomatique de secours, valeur de p 0,0194 NS (test de Wilcoxon).

Scores des symptômes individuels: les résultats de l'analyse ANCOVA des scores moyens pour chacun des six symptômes individuels de rhinoconjonctivite, cotés

de 0 à 3, ont montré une différence en faveur des comprimés 300 IR comparés au placebo pour la rhinorrhée (-0,16), la congestion nasale (-0,26), le prurit oculaire (-0,33) et le larmoiement (-0,21).

La proportion de patients n'utilisant pas de médicaments symptomatiques de secours était de 18,3% dans le groupe 300 IR et 14,8% dans le groupe placebo (NS).

Analyses post-hoc (réalisées après la levée du double aveugle) :

Étude VO52.06	ORALAIR 300IR Moyenne (DS) Médiane	Placebo Moyenne (DS) Médiane	Diff. absolue ajustée moyenne [IC 95%]	Diff. relative moyenne* %	Valeur de p**
Score moyen ajusté des symptômes ^D	4,30 (3,57) 3,33	6,12 (3,85) 5,28	-1,64 [-2,51 ; -0,78]	29,8%	0,0002**
PSCD ₂₋₀ ^E	33,8% (30,0) 30,0	23,7% (27,2) 12,2	-	-	0,0107***
PSFD ^F	19,2% (24,9) 5,2	10,5% (18,4) 0,0	-	-	0,0037***

* Différence relative moyenne: Différence absolue / Placebo

** ANCOVA

*** test de Wilcoxon

D Score moyen ajusté des symptômes (AASS) : score moyen des symptômes quotidiens, ajusté en fonction de la consommation de médicaments (pour chaque patient, en utilisant les scores quotidiens des symptômes et le score quotidien d'utilisation des médicaments symptomatiques de secours).

E Pourcentage des jours avec symptômes contrôlés (PSCD2-0) : pourcentage des jours avec un score des symptômes inférieur ou égal à 2 et sans médicament symptomatique de secours.

F Proportion des jours sans symptôme et sans médicament de secours (PSFD) : pourcentage des jours sans symptôme et sans prise de médicament symptomatique de secours.

Quarante-quatre patients (34%) du groupe 300 IR ont présenté plus de 50% de jours avec contrôle des symptômes (score des symptômes inférieur ou égal à 2 et pas de prise de médicament symptomatique de secours) sur l'ensemble de la saison pollinique, contre 26 patients (19%) dans le groupe placebo.

de 0 à 3, ont montré une différence en faveur des comprimés 300 IR comparés au placebo pour la rhinorrhée (-0,16), la congestion nasale (-0,26), le prurit oculaire (-0,33) et le larmoiement (-0,21).

La proportion de patients n'utilisant pas de médicaments symptomatiques de secours était de 18,3% dans le groupe 300 IR et 14,8% dans le groupe placebo (NS).

Analyses post-hoc (réalisées après la levée du double aveugle) :

Étude VO52.06	ORALAIR 300IR Moyenne (DS) Médiane	Placebo Moyenne (DS) Médiane	Diff. absolue ajustée moyenne [IC 95%]	Diff. relative moyenne* %	Valeur de p**
Score moyen ajusté des symptômes ^D	4,30 (3,57) 3,33	6,12 (3,85) 5,28	-1,64 [-2,51 ; -0,78]	29,8%	0,0002**
PSCD ₂₋₀ ^E	33,8% (30,0) 30,0	23,7% (27,2) 12,2	-	-	0,0107***
PSFD ^F	19,2% (24,9) 5,2	10,5% (18,4) 0,0	-	-	0,0037***

* Différence relative moyenne: Différence absolue / Placebo

** ANCOVA

*** test de Wilcoxon

D Score moyen ajusté des symptômes (AASS) : score moyen des symptômes quotidiens, ajusté en fonction de la consommation de médicaments (pour chaque patient, en utilisant les scores quotidiens des symptômes et le score quotidien d'utilisation des médicaments symptomatiques de secours).

E Pourcentage des jours avec symptômes contrôlés (PSCD2-0) : pourcentage des jours avec un score des symptômes inférieur ou égal à 2 et sans médicament symptomatique de secours.

F Proportion des jours sans symptôme et sans médicament de secours (PSFD) : pourcentage des jours sans symptôme et sans prise de médicament symptomatique de secours.

Quarante-quatre patients (34%) du groupe 300 IR ont présenté plus de 50% de jours avec contrôle des symptômes (score des symptômes inférieur ou égal à 2 et pas de prise de médicament symptomatique de secours) sur l'ensemble de la saison pollinique, contre 26 patients (19%) dans le groupe placebo.

[...]

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

- Mannitol (E421) ;
- Cellulose microcristalline ;
- Croscarmellose sodique ;
- Silice colloïdale anhydre ;
- Stéarate de magnésium ;
- Lactose monohydraté.

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

~~2 ans.~~

[...]

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

- Mannitol (E421) ;
- Cellulose microcristalline ;
- Croscarmellose sodique ;
- Silice colloïdale anhydre ;
- Stéarate de magnésium ;
- Lactose monohydraté.

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

3 ans.