



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 OCTOBRE 2020

Extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau
ITULAZAX 12 SQ-Bet, lyophilisat oral

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la rhinite allergique modérée à sévère, associée ou non à une conjonctivite, déclenchée par les pollens appartenant au groupe homologue du bouleau chez les patients réunissant une histoire clinique évocatrice malgré l'utilisation de médicaments symptomatiques et la positivité d'un test de sensibilisation à un des membres du groupe homologue de bouleau (prick test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques).

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Il est recommandé de mettre en place, chaque fois que cela est possible, une éviction allergénique ciblée pour un patient donné, et particulièrement chez l'enfant (accord professionnel).

- Antihistaminiques :

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

- Corticoïdes :

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

- Immunothérapie allergénique :

L'immunothérapie allergénique réduit l'inflammation induite par l'allergène en agissant de façon étiologique sur le système immunitaire (accord professionnel). La voie sous-cutanée est efficace, mais non dénuée de risques (anaphylaxie, exacerbation d'asthme) (grade A). La voie sublinguale est efficace et beaucoup plus sûre (grade A). Seuls certains allergènes ont bénéficié des études permettant des recommandations (accord professionnel). Pour ces allergènes, l'immunothérapie spécifique est efficace (grade A). Aucune immunothérapie ne peut être démarrée en l'absence de diagnostic précis de sensibilisation allergénique et de poids de cette sensibilisation dans les symptômes du patient (accord professionnel). Il faut respecter les règles strictes de sécurité si la voie sous-cutanée est utilisée (accord professionnel). Dans la rhinite perannuelle, la désensibilisation est indiquée lorsque la rhinite est sévère et/ou prolongée, surtout lorsqu'il existe un asthme léger ou modéré associé. Les allergènes principaux sont les acariens de la poussière de maison pour lesquels les extraits allergéniques sont de bonne qualité.

Selon les recommandations ARIA de 2016, des associations corticoïde inhalé + antihistaminique oral ou intranasal sont proposées chez les patients ayant une forme modérée à sévère, toutefois, le niveau de preuve de ces recommandations est faible. En cas d'échec de ces traitements, des corticoïdes oraux en cure courte peuvent être prescrits. Dans la rhinite sévère en échec à la corticothérapie, il peut être fait recours à une immunothérapie allergénique.

Selon les recommandations du Collège de la HAS en date du 21 février 2018, la place des APSI est soit en deuxième intention, après les traitements symptomatiques médicamenteux, soit en troisième intention lorsque des traitements d'immunothérapie allergénique sous forme de spécialité médicamenteuse peuvent être utilisées. Les données pour évaluer les APSI dans le cadre de ces recommandations ont montré une efficacité faible et mal démontrée.

Actuellement, dans le cas de l'allergie au pollen d'arbres appartenant au groupe homologue du bouleau, seuls les APSI peuvent être utilisés.

Place du médicament

ITULAZAX (extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau) est un traitement de deuxième intention de la rhinite allergique, associée ou non à une conjonctivite, déclenchée par le pollen d'arbres appartenant au groupe homologue du bouleau, chez les adultes lorsque les médicaments symptomatiques sont insuffisants. Il est à souligner l'absence de données à long terme, au-delà de 10 mois, or le traitement par immunothérapie nécessite un traitement de longue durée (au moins 3 ans).

La Commission rappelle que le traitement par ITULAZAX (extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau) doit être instauré par des médecins expérimentés dans le traitement des allergies. La première prise devra être réalisée sous surveillance médicale pendant au moins 30 minutes afin d'évaluer et traiter les éventuels effets indésirables d'apparition immédiate en particulier le risque de réaction anaphylactique sévère.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	ITULAZAX est indiqué chez les patients adultes pour le traitement de la rhinite allergique modérée à sévère, associée ou non à une conjonctivite, déclenchée par les pollens appartenant au groupe homologue du bouleau. ITULAZAX est indiqué chez les patients réunissant une histoire clinique évocatrice malgré l'utilisation de médicaments symptomatiques et la positivité d'un test de sensibilisation à un des membres du groupe homologue de bouleau (prick test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques).
SMR	FAIBLE
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration dans une étude de phase III comparative, randomisée, en double aveugle de la supériorité d'ITULAZAX (extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau) par rapport au placebo sur un score composite prenant en compte la sévérité des symptômes et la consommation de traitements symptomatiques (critère de jugement principal) ; - avec une quantité d'effet modeste mais jugée cliniquement pertinente de (différence de 3 points [-4 ; -2] sur une échelle de 0 à 38) ; - du profil de tolérance d'ITULAZAX (extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau) qui se caractérise principalement par des réactions locales de type allergique, légères à modérées et transitoires avec toutefois un risque de réaction anaphylactique sévère (qui est un effet de classe de l'immunothérapie allergénique), <p>mais de l'absence de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - données robustes en termes de qualité de vie dans une affection qui a un fort impact sur celle-ci, - données à long terme, au-delà de 10 mois, or le traitement par immunothérapie nécessite un traitement de longue durée (au moins 3 ans), <p>la Commission considère qu'ITULAZAX (extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge, chez l'adulte, de la rhinite allergique modérée à sévère, associée ou non à une conjonctivite, déclenchée par les pollens appartenant au groupe homologue du bouleau.</p>
ISP	ITULAZAX (extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ITULAZAX (extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau) est un traitement de deuxième intention de la rhinite allergique, associée ou non à une conjonctivite, déclenchée par le pollen d'arbres appartenant au groupe homologue du bouleau, chez les adultes lorsque les médicaments symptomatiques sont insuffisants. Il est à souligner l'absence de données à long terme, au-delà de 10 mois, or le traitement par immunothérapie nécessite un traitement de longue durée (au moins 3 ans).</p> <p>La Commission rappelle que le traitement par ITULAZAX (extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau) doit être instauré par des médecins expérimentés dans le traitement des allergies. La première prise devra être réalisée sous surveillance médicale pendant au moins 30 minutes afin d'évaluer et traiter les éventuels effets indésirables d'apparition immédiate en particulier le risque de réaction anaphylactique sévère.</p>
Population cible	Environ 130 000 patients. Cette population est vraisemblablement surestimée.
Recommandations	La Commission souhaite être destinataire des données d'efficacité de ITULAZAX recueillies par le laboratoire lors des futures saisons polliniques.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription d'ITULAZAX 12 SQ-Bet, lyophilisat oral (extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau blanc) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement de la rhinite allergique modérée à sévère, associée ou non à une conjonctivite, déclenchée par les pollens appartenant au groupe homologue du bouleau ».

ITULAZAX 12 SQ-Bet, lyophilisat oral a obtenu l'AMM le 7 juin 2019.

Actuellement, dans le traitement de l'allergie aux pollens appartenant au groupe homologue du bouleau, on ne dispose pas de spécialités pharmaceutiques mais uniquement des allergènes préparés spécialement pour un individu (APSI).

02 INDICATIONS

Traitement de la rhinite allergique modérée à sévère, associée ou non à une conjonctivite, déclenchée par les pollens appartenant au groupe homologue du bouleau.

ITULAZAX est indiqué chez les patients réunissant une histoire clinique évocatrice malgré l'utilisation de médicaments symptomatiques et la positivité d'un test de sensibilisation à un des membres du groupe homologue de bouleau (prick test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques).

03 POSOLOGIE

« La posologie recommandée pour les patients adultes est d'un lyophilisat oral (12 SQ-Bet) par jour. Il est recommandé de débiter le traitement par ITULAZAX® en dehors de la saison pollinique et de le poursuivre pendant toute la saison pollinique des arbres. L'efficacité clinique durant la saison pollinique des arbres (groupe homologue du bouleau) a été démontrée lorsque le traitement a été initié au moins 16 semaines avant la date prévue de la saison pollinique des arbres (groupe homologue du bouleau) et poursuivi pendant toute la saison. Les données cliniques concernant un début de traitement pendant la saison pollinique ne sont pas disponibles.

Les recommandations internationales préconisent une durée d'immunothérapie allergénique d'environ 3 ans pour modifier l'évolution de la maladie. L'efficacité à long terme n'a pas encore été établie. S'il n'est pas observé d'amélioration pendant la première saison pollinique avec ITULAZAX®, la poursuite du traitement n'est pas justifiée.

Patients âgés

L'expérience clinique chez les sujets de 65 ans et plus est limitée.

Mode d'administration

Le traitement par ITULAZAX® doit être instauré par des médecins expérimentés dans le traitement des allergies. La première prise de lyophilisat oral devra être réalisée sous surveillance médicale pendant au moins 30 minutes afin d'évaluer et traiter les éventuels effets indésirables d'apparition immédiate.

ITULAZAX® est un lyophilisat oral. L'alvéole de la plaquette sera ouverte avec des doigts bien secs pour libérer le lyophilisat oral. Immédiatement après sa libération de la plaquette, le lyophilisat oral doit être placé sous la langue où il se dissout. Ne pas déglutir pendant environ 1 minute. Ne pas absorber d'aliment ni de boisson dans les 5 minutes qui suivent la prise du médicament.

Si le traitement par ITULAZAX® est interrompu pendant une durée allant jusqu'à 7 jours, le patient peut reprendre le traitement de lui-même. Si le traitement est interrompu pendant plus de 7 jours, un avis médical est recommandé pour la reprise éventuelle du traitement ».

► La pathologie

Les signes cliniques de la rhinite allergique sont des éternuements, une rhinorrhée, un prurit et une obstruction nasale. La rhinoconjonctivite allergique, toutes causes et tous âges confondus, affecte environ 25% de la population française¹. La moitié des rhino-conjonctivites allergiques sont déclenchées par des expositions aux pollens².

Les recommandations internationales ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), adaptées en France par un consensus d'expert en 2010³, distinguent la rhinite allergique intermittente (durée ≤ 4 semaines consécutives par an) de la rhinite allergique persistante (durée > 4 semaines). Deux groupes de sévérité ont été retenus : les formes sévères responsables d'une altération de la qualité de vie (formes modérées à sévères pour le consensus ARIA) et les autres formes qualifiées de légères.

La pharmacopée européenne définit des groupes homologues de sources d'allergènes en se référant aux allergènes majeurs contenus dans les grains de pollen. Le groupe homologue du bouleau regroupe ainsi plusieurs espèces d'arbres appartenant aux bétulacées (noisetier, aulne, charme, bouleau) et aux fagacées (chêne et hêtre principalement). Ces arbres ont en commun d'émettre un pollen dont l'allergène majeur Bet v 1 est une protéine de stress de la famille des PR10 (pathogenesis related protein).

Les rhinites allergiques au pollen du groupe homologue du bouleau ont pour spécificité d'apparaître dès les premiers mois de l'année, lors de l'émission du pollen de cette famille d'arbre ; plus précisément, pour le noisetier, de janvier à février, pour l'aulne de février à mars, pour le bouleau de mars à avril, pour le chêne, d'avril à mai et pour le hêtre, de mai à juin. La saison des grains de pollen d'arbres appartenant au groupe homologue du bouleau peut donc s'étendre au cours du 1^{er} semestre de l'année.

Le potentiel allergisant de ces différents grains de pollen est variable selon le type d'arbre.

Il est très élevé pour le bouleau et élevé pour le noisetier, l'aulne, le charme, le chêne et le hêtre.

En France on estime que, 82% des patients allergiques au pollens de bétulacées, avaient une conjonctivite et 51% un asthme associé.⁴

Une autre comorbidité évocatrice est un syndrome oral déclenché par la consommation d'aliments (pomme notamment) comportant l'allergène Mal d 1 ; une protéine PR10 de séquence très proche de Bet v 1. Ce syndrome alimentaire, témoin d'une allergie croisée, persiste toute l'année et est retrouvé chez la majorité des patients.

► La prise en charge

En cas d'allergie, la première mesure à mettre en œuvre est l'éviction de l'allergène dans la mesure du possible, ce qui s'avère difficile en cas d'allergie aux pollens.

En première intention, en cas de rhinite allergique, associée ou non à une conjonctivite, les traitements symptomatiques de l'allergie sont utilisés.

Le traitement médicamenteux de la rhinite allergique fait appel d'abord aux antihistaminiques, administrés par voie orale ou nasale, et aux cromones puis aux corticoïdes inhalés⁵.

¹ Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. Eur Resp J. 2004;24:758–764.

² Bauchau V & Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. Eur Resp J 2004;24:758-764

³ Braun J-J, Devillier P, Wallaert B, et al. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et physiopathologie exclues) – texte long. Rev Mal Respir 2010 ; 27 : S79-S105

⁴ Didier A, Chartier A, Démonet A. Immunothérapie spécifique sublinguale : ODISSEE un an après. Résultats préliminaires d'ODISSEE (Observatoire de l'indication, du choix de prise en charge par Immunothérapie spécifique sublinguale ainsi que de l'adhésion et de l'observance au traitement chez les patients souffrant d'allergie respiratoire – rhinite et/ou conjonctivite et/ou asthme allergique). Rev Fr Allerg.2011.51 : 476-484.

⁵ Braun J-J, Devillier P, Wallaert B, et al. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et physiopathologie exclues) – texte long. Rev Mal Respir 2010 ; 27 : S79-S105

En cas d'échec de ces traitements, des corticoïdes oraux en cure courte peuvent être prescrits. Dans la rhinite sévère en échec à la corticothérapie, il peut être fait recours à une immunothérapie allergénique.

Lorsque la rhinite allergique aux pollens d'arbres du groupe homologue du bouleau est insuffisamment contrôlée par les médicaments symptomatiques, le praticien peut recourir aux allergènes préparés spécialement pour un individu (APSI). Selon une recommandation du Collège de la HAS⁶ en date du 21 février 2018 : « Les APSI sont recommandés en 2^e intention après échec des traitements symptomatiques ou en 3^e intention lorsque les traitements symptomatiques sont insuffisants ou mal tolérés et que les spécialités ACARIZAX[®], GRAZAX[®] ou ORALAIR[®] ne peuvent être utilisées ».

Actuellement, dans le traitement de l'allergie aux pollens appartenant au groupe homologue du bouleau, on ne dispose pas de spécialités pharmaceutiques mais uniquement des APSI, toutefois leur efficacité est faible⁶.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, il persiste un besoin à disposer de médicaments ayant prouvé leur efficacité dans le traitement de la rhinite allergique (associée ou non à une conjonctivite) déclenchée par les pollens appartenant au groupe homologue du bouleau et insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques.

Par conséquent, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les APSI.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ITULAZAX dans la prise en charge de l'allergie déclenchée par les pollens appartenant au groupe homologue du bouleau sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse pouvant être proposés au même stade de la stratégie et destinés à être utilisés dans la même population, à la date de l'évaluation.

ITULAZAX (extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau blanc) est la seule spécialité d'immunothérapie allergénique qui permet la prise en charge d'allergie déclenchée par les pollens appartenant au groupe homologue du bouleau.

Les APSI utilisés en 2^e ligne dans la stratégie thérapeutique après échec des médicaments symptomatiques sont les comparateurs cliniquement pertinents d'ITULAZAX. Il est rappelé que les APSI ne sont pas des spécialités pharmaceutiques et les conditions de préparation, de délivrance et de stockage de ces médicaments sont différentes de celles des spécialités pharmaceutiques (prescription sur un ordonnancier spécifique, délivrance d'une préparation individualisée, stockage au froid).

Les APSI sont commercialisés par ALK-Abelló sous le nom d'OSIRIS et par Stallergenes-Greer sous le nom de STALORAL. Les APSI peuvent être administrés par voie sous-cutanée ou sublinguale.

Les APSI n'ont pas été évalués par la commission de la Transparence mais ont fait l'objet d'une évaluation par le Collège de la HAS (cf. *supra*).

► Conclusion

Les APSI utilisés dans la rhinite allergique déclenchée par les pollens appartenant au groupe homologue du bouleau sont les comparateurs cliniquement pertinents d'ITULAZAX (extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau blanc).

⁶ Décision n° 2018.0028/DC/SEM du 21 février 2018 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption d'une recommandation sur les allergènes préparés spécialement pour un seul individu (APSI). https://www.hassante.fr/jcms/c_2832239/fr/decision-n-2018-0028/dc/sem-du-21-fevrier-2018-du-college-de-la-haute-autorite-de-santeportant-adoption-d-une-recommandation-sur-les-allergenes-prepares-specialement-pour-un-seul-individu-apsi

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Autriche	En cours d'évaluation	
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Belgique	Non - pas de demande faite	
Croatie	Non - pas de demande faite	
Danemark	Oui	Celle de l'AMM
Espagne	NA (ne fait pas partie de la procédure d'AMM)	
Finlande	Oui	Celle de l'AMM
Irlande	Non - pas de demande faite	
Italie	NA (ne fait pas partie de la procédure d'AMM)	
Luxembourg	Oui	Celle de l'AMM
Norvège	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	En cours d'évaluation	
Pologne	Non - pas de demande faite	
République Tchèque	En cours d'évaluation	
Roumanie	Non - pas de demande faite	
Royaume-Uni	NA (ne fait pas partie de la procédure d'AMM)	
Slovaquie	En cours d'évaluation	
Slovénie	Non - pas de demande faite	
Suède	Oui	Celle de l'AMM
Suisse	En cours d'évaluation	

Etats-Unis : la spécialité ITULAZAX ne dispose pas d'une AMM.

Ces données ont été fournies par le laboratoire.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'ITULAZAX (extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau blanc) repose sur une étude clinique (TT-04) de phase III qui a évalué son efficacité et sa tolérance chez des patients de 12 à 65 ans ayant une rhinoconjonctivite induite par les grains de pollen d'arbres appartenant au groupe homologue du bouleau, insuffisamment contrôlée par les médicaments symptomatiques.

Le laboratoire a également déposé les résultats d'une étude de phase II qui ne sera pas détaillée car il s'agit d'une étude monocentrique de recherche de dose réalisée en chambre d'exposition ; elle ne permet pas d'évaluer une éventuelle quantité d'effet de cette spécialité à la dose de l'AMM en pratique clinique.

07.1 Efficacité

Référence	TT-04 ⁷
EudraCT	N° 2015-004821-15
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance d'ITULAZAX chez des patients ayant une rhinoconjonctivite au pollen de bouleau
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée en double aveugle, versus placebo, en groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 15 avril 2016 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 31 août 2017 Etude conduite dans 57 centres situés en Pologne, République Tchèque, Danemark, Suède, Finlande, Russie et France (1 centre ayant inclus 14 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 18 à 65 ans (et adolescents de 12 à 17 ans représentant environ 10 % des patients, uniquement en Pologne) - Rhinoconjonctivite persistante modérée à sévère induite par le pollen de bouleau depuis au moins deux ans et insuffisamment contrôlée par les médicaments symptomatiques durant les deux dernières saisons. L'impact clinique selon les critères ARIA (symptômes gênants, perturbation du sommeil, perturbations des activités sociales, perturbations des activités professionnelles et/ou scolaires) pendant la saison pollinique précédant la randomisation était renseigné pour chaque patient. - Sensibilisation au bouleau avérée par un test cutané positif et des IgE spécifiques > 0,70 KU/L. - VEMS ≥ 70% de la valeur théorique.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Rhinoconjonctivite et/ou asthme provoqué par un autre allergène nécessitant la prise régulière de médicaments pendant la période d'évaluation. Si les patients pouvaient être polysensibilisés, ils ne devaient pas avoir d'autre allergie respiratoire significative pendant la saison des pollens d'arbres homologues du bouleau. - Immunothérapie allergénique dans les 5 ans précédant l'inclusion. - Asthme non contrôlé et/ou antécédent d'exacerbation sévère dans les trois mois précédant l'inclusion.
Schéma de l'étude	<p>Le schéma de l'étude illustre la randomisation en double aveugle entre deux groupes : le groupe actif recevant un comprimé sublingual arbre SQ (N=320) et le groupe placebo recevant un placebo (N=314). La timeline de l'étude est la suivante : Sélection en Q2 2016, randomisation sept/oct 2016, Hors saison oct/déc 2016, Pré-SPA jan/mars 2017, Pré-SPB mars/avril 2017, Fin de la SPB mai/juin 2017, et Fin de l'étude. Le diagramme de la saison pollinique montre des pics pour la noisette, l'aulne et le bouleau, avec la mesure d'efficacité effectuée pendant la saison pollinique.</p>
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir : Groupe actif : - 1 lyophilisat sublingual par jour 1 dosé à 12 SQ bet

⁷ Tilo Biedermann. The SQ tree SLIT-tablet is highly effective and well tolerated: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. J Allergy Clin Immunol 2019.143:1058-66.

	<p>Groupe placebo :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 lyophilisat sublingual par jour <p>Tous les patients ont été randomisés afin de recevoir au moins 16 semaines de traitement avant le début de la saison des pollens d'arbres (TPS pour « tree pollen season ») puis pendant toute la saison prévue pour se terminer, selon les sites, entre mi-mai et mi-juin. Ils ont ainsi été traités entre 6 ½ mois et 9 ½ mois.</p> <p>Des médicaments symptomatiques pouvaient être utilisés de façon standardisée concomitamment à la prise du médicament. Il s'agissait de la desloratadine en comprimés de 5 mg, de corticoïde nasal en spray de mométasone (50 µg/dose) et de collyres antihistaminiques d'olopatadine (1mg/ml). Le patient pouvait utiliser ces médicaments en cas de symptômes ophtalmiques ou nasaux en commençant par les antihistaminiques et en continuant par le corticoïde nasal en cas de persistance des symptômes nasaux sous antihistaminique.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Le critère de jugement principal est le score total combiné (« total combined score » - TCS) de symptômes et de prise de médicaments pendant la saison des pollens de bouleau (« birch pollen season » - BPS).</p> <p>Le TCS varie de 0 à 38 points, il additionne :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le score moyen quotidien de symptômes de rhinoconjonctivite (« daily symptom score » - DSS) variant de 0 à 18 points. <p>Le DSS est composé de 4 symptômes pour la rhinite et 2 symptômes pour la conjonctivite côtés chacun : 0 absence de symptômes, 1 symptôme présent mais mineur, 2 symptômes présents gênants mais supportables, 3 symptômes très gênants, ayant un impact sur les activités de la vie quotidienne.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Et le score moyen de prise quotidienne de médicaments symptomatiques pour la rhinoconjonctivite (« daily medication score » - DMS) variant 0 à 20 points. <p>La prise de médicaments est cotée : desloratadine 1 comprimé : 6 points (maximum 6 points/j), collyre d'olopatadine : 1,5 point/goutte/œil (maximum 6 points/j), mométasone 50µg/ml : 2 points par bouffée (maximum 8 points)].</p> <p>La population définie pour le critère de jugement principal était l'ensemble des patients pour lesquels au moins une donnée enregistrée pendant la période du pollen de bouleau était disponible (Population FASBPS).</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. DSS moyen pendant la BPS. Echelle de 0 (pas de gêne) à 18 (gêne maximale) 2. TCS pendant la TPS (saison pollinique d'arbres homologues du bouleau). Echelle de 0 (pas de gêne) à 38 (gêne maximale) 3. DSS pendant la TPS. Echelle de 0 (pas de gêne) à 18 (gêne maximale) <p>Critères secondaires non hiérarchisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le DMS moyen pendant la BPS et pendant la TPS ; - Le pourcentage de jours avec gêne nulle ou légère (absence de consommation d'antihistaminique et aucun symptôme côté à plus de 1) pendant la BPS et pendant la TPS ; - Le pourcentage de jours avec gêne sévère (DSS ≥ 6 et au moins 2 symptômes côtés modéré et/ou au moins un symptôme sévère) pendant la BPS et pendant la TPS ; - L'évaluation des symptômes de la rhinoconjonctivite pendant la BPS et pendant la TPS par EVA ; - L'évaluation clinique globale par le patient (échelle de Lickert en 5 classes) pendant la saison pollinique ; - L'évaluation du RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire). Cette échelle de qualité de vie est un score basé sur 28 items allant de 0, aucune atteinte, à 6 pour une atteinte maximale. Il a été mesuré pendant la BPS et pendant la TPS.
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>L'étude a été construite pour détecter une différence sur le TCS de 20 % entre le traitement actif et le placebo avec une puissance de 90 % et un risque α bilatéral de 5% pour un coefficient de variation de 0,79 (extrapolé d'une étude de phase II) et un</p>

	<p>taux de 10% d'arrêts prématurés de l'étude. Le nombre de sujets à inclure était alors d'environ 300 par groupe.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Populations d'analyse</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La population totale correspondait à l'ensemble des patients ayant signé le consentement à participer 2. La population FAS correspondant à l'ensemble des patients randomisés a été utilisée pour la description des populations et pour les analyses de sensibilité 3. La population FASBPS correspondait aux patients pour lesquels existait au moins une donnée d'efficacité recueillie pendant la période d'évaluation. Il s'agit de la population retenue pour l'analyse d'efficacité 4. La population <i>per protocol</i> a été constituée des patients avec au moins 70% d'observance, au moins 50% de données recueillies pendant la période d'évaluation, exposés sur leur lieu de résidence à des quantités significatives de pollen de bouleau pendant la BPS, sans déviation majeure du protocole impactant le critère principal) 5. La population retenue pour la tolérance (safety set/SS) correspondait à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement 6. La population FASASTHMA correspondait aux patients identifiés comme asthmatiques à l'inclusion et pour lesquels il pouvait être recueilli au moins une donnée d'efficacité pour l'asthme <p>Méthodes d'analyse</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Analyse de covariance utilisant un modèle linéaire mixte sur mesures répétées, avec la racine carrée du score moyen transformé comme variable de réponse, les groupes de traitement comme effets fixes et la région pollinique comme effet aléatoire. Cette méthode a été utilisée pour le critère principal et les critères secondaires hiérarchisés. 2. Une hiérarchisation séquentielle des tests été effectuée pour le critère principal et les critères secondaires hiérarchisés pour tenir compte de l'inflation du risque d'erreur de type 1 dans l'ordre suivant : TCS pendant la BPS, puis DSS pendant la BPS, puis TCS pendant la TPS puis DSS pendant la TPS. 3. Des analyses de sensibilité ont été réalisées afin de tenir compte des données manquantes : une première analyse a utilisé la technique d'imputation multiple de Rubin pour tenir compte des patients sortis d'étude avant les périodes d'évaluation. Dans cette analyse, ces patients étaient considérés comme se comportant comme ceux ayant reçu le placebo. Une deuxième analyse de sensibilité a utilisé la stratégie d'imputation multiple de Rubin pour tenir compte des données manquantes pendant les périodes d'évaluation. 4. Des analyses exploratoires (pré-spécifiée pour l'âge et <i>post hoc</i> pour les autres) en sous-groupes sans contrôle du risque α ont été réalisées pour explorer l'impact de la présence ou non des variables suivantes : âge inférieur ou pas à 18 ans, sexe, mono ou polysensibilisation, présence ou pas d'un asthme à l'inclusion, valeur des IgE spécifiques à l'inclusion, présence d'un syndrome oral, présence de réactions indésirables locales lors de la prise du lyophilisat. <p>Il n'y a pas eu d'analyse intermédiaire.</p> <p>Les principaux amendements au protocole concernaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'ajout de l'évaluation des symptômes d'asthme et de consommation de médicaments pour asthme pendant la saison de pollen de bouleau et pendant la saison complète des pollen d'arbres ; - l'élargissement des critères d'inclusion aux patients souffrant d'un asthme contrôlé ou partiellement contrôlé ; - la non-inclusion des patients ayant eu une exacerbation sévère d'asthme (hospitalisation de plus de 12h pour asthme et/ou consommation de corticoïdes systémiques pendant plus de trois jours pour exacerbation d'asthme) dans les 3 mois précédant la randomisation.

Résultats :

Effectifs

Sur les 830 patients éligibles, 634 ont été randomisés dont 320 dans le groupe ITULAZAX et 314 dans le groupe placebo. (Figure 1)

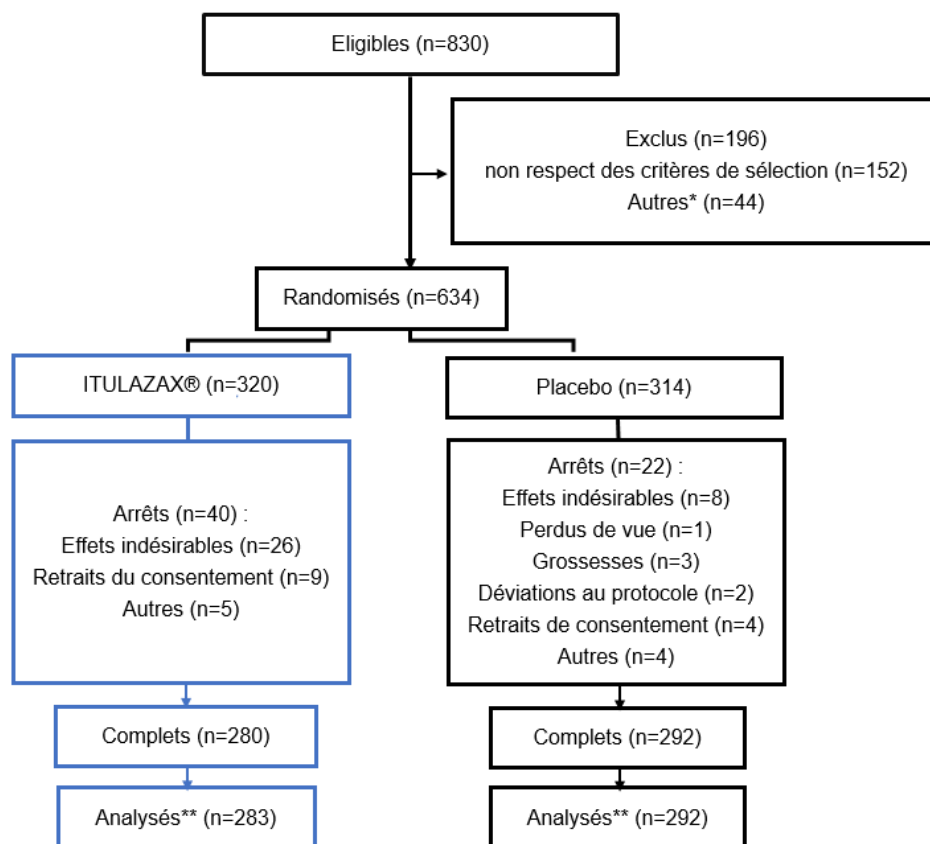


Figure 1 : répartition des patients

*Principalement des retraits de consentement et perdus de vue

**Sujets ayant au moins une mesure du TCS pendant la période de mesure de l'efficacité en saison pollinique du bouleau

Environ 13% des patients du groupe ITULAZAX et 7% du groupe placebo ont arrêté l'étude avant son terme, principalement en raison de la survenue d'effets indésirables (8% avec ITULAZAX et 2% avec le placebo).

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques démographiques sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion

Population traitée	ITULAZAX (%) (n=320)	Placebo (%) (n=314)
Nombre d'années avec une allergie au bouleau	15	17
Moyenne (min - max.)	(2-53)	(2-55)
Asthme (toutes causes), n (%)	142 (44)	134 (43)
Syndrome oral, n (%)	212 (66)	209 (67)
Femme, n (%)	168 (53)	168 (54)
Âge en années, moyenne (min-max)	37 (12-65)	35 (12-65)
Adolescents, n (%)	28 (9)	32 (10)
Polysensibilisés**	238 (74)	242 (77)
Dosage IgE		
Classe 2-3 : $0,7 \leq x < 17,5$ kU/L	137 (43)	134 (43)
Classe 4-6 : $\geq 17,5$ kU/L	183 (57)	180 (57)

Réponse au prick test positif (Papule \geq 3 mm), n (%)		
Bouleau	320 (100)	313 (100) *
Aulne	293 (92)	288 (92)
Noisetier	270 (84)	274 (87)

*La valeur initiale manquait pour 1 sujet

**bouleau, aulne, noisetier, graminées, chien, chat, acariens, ambroisie, frêne, moisissures

Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les deux groupes à l'inclusion. Au total, 76% des patients étaient polysensibilisés. Cette polysensibilisation était définie par une sensibilisation à 1 ou plusieurs pollens du groupe homologue du bouleau et au moins une sensibilisation à une autre source allergénique (principalement : graminées, chien, chat, et acariens).

L'impact sur la qualité de vie pendant la BPS 2016, tel qu'apprécié sur les items de la classification ARIA, était similaire entre les groupes (Tableau 2).

Tableau 2. Items de qualité de vie ARIA pendant la BPS 2016 (FAS)

Groupe de traitement	Placebo (N=314)	ITULAZAX (N=320)
	n (%)	n (%)
Gêne dans les activités quotidiennes, les loisirs et/ou sports	264 (84)	278 (87)
Gêne à l'école ou au travail	228 (73)	242 (76)
Troubles du sommeil	211 (67)	212 (66)
Symptômes gênants de rhinoconjonctivite	299 (95)	307 (96)

L'exposition aux différents pollens d'arbres pendant la durée de l'étude était déterminée quotidiennement via 30 stations de recueil pollinique auxquelles étaient rattachés les différents sites investigateurs selon leur proximité géographique. L'exposition au pollen de bouleau a été en moyenne de 24 jours et l'exposition au pollen des arbres du groupe homologue du bouleau de 50 jours.

► Critères de jugement principal

Les résultats ont montré une différence statistiquement significative sur le score total combiné de symptômes et de médicaments -TCS pendant la saison des pollens de bouleau (Tableau 3).

Tableau 3. Résultats sur le TCS moyen pendant la BPS - Analyse en population FASBPS

	N	Moyenne ajustée [IC 95%]	Différence absolue (placebo vs ITULAZAX) [IC 95%]	p
Placebo	292	7,62 [6,55 ; 8,78]		
ITULAZAX	283	4,61 [3,77 ; 5,52]	- 3,02 [- 4,05 ; -1,99]	< 0,0001

FASBPS = sujets de la population FAS avec au moins une observation pendant la BPS.

La différence de -3,02 point entre les 2 groupes apparaît cliniquement pertinente. Selon la littérature, une différence de 1 point sur le TCS peut être considérée comme cliniquement pertinente.⁸

Les analyses de sensibilité effectuées pour tenir compte des patients ayant arrêté l'étude avant la BPS (analyse de sensibilité 1) ainsi que des données manquantes (analyse de sensibilité 2) ont montré :

- Analyse de sensibilité 1 : différence absolue de -2,74 points [-3,78 ; -1,69] ;
- Analyse de sensibilité 2 : différence absolue de -2,80 points [- 3,84 ; -1,76].

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Les résultats sur ces critères sont présentés dans le Tableau 4 ; ils sont statistiquement significatifs en faveur d'ITULAZAX par rapport au placebo.

⁸ Canonica G. W. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. Allergy 2007.62:317-324.

Tableau 4. Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (FASBPS)

	N	Moyenne ajustée [IC 95%]	Différence absolue (placebo – ITULAZAX) [IC 95%]	p
DSS moyen durant la BPS				
Placebo	292	3,60 [3,15 ; 4,09]		
ITULAZAX	283	2,28 [1,92 ; 2,67]	- 1,32 [-1,81 ; - 0,84]	< 0,0001
TCS moyen durant la TPS				
Placebo	292	6,22 [5,35 ; 7,16]		
ITULAZAX	283	3,95 [3,26 ; 4,71]	- 2,27 [-3,11 ; -1,44]	< 0,0001
DSS moyen durant la TPS				
Placebo	292	3,02 [2,66 ; 3,40]		
ITULAZAX	283	2,03 [1,74 ; 2,34]	- 0,99 [-1,38 ; - 0,60]	< 0,0001

► Critères de jugement secondaires exploratoires

En l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha, les résultats sur les critères de jugement secondaires non hiérarchisés sont présentés à titre informatif car de nature exploratoire. (Tableau 5).

Tableau 5. Synthèse des résultats observés sur les critères secondaires non hiérarchisés

Critère	Résultats lors de la BPS	Résultats lors de la TPS
DMS moyen (FASBPS)	Différence absolue : -1,6 [- 2,2 ; - 0,9]	Différence absolue : -1,2 [-1,7 ; -0,7]
Pourcentage de jours avec gêne nulle ou légère (FASBPS)	42,7% (placebo) vs 58,8% (ITULAZAX)	53,0% (placebo) vs 65,7% (ITULAZAX)
Pourcentage de jours avec gêne sévère (FASBPS)	22,6% (placebo) vs 12,1 % (ITULAZAX)	16,04% (Placebo) vs 9,3 % (ITULAZAX)
Evaluation des symptômes (EVA, mm)	17,8 (Placebo) vs 12,1 (ITULAZAX)	14,3 (Placebo) vs 10,1 (ITULAZAX)
Evaluation globale de l'efficacité par le patient (Echelle de Lickert)	91,1% (ITULAZAX) vs 71,7% (placebo)	Non applicable
RQLQ : Comparaison intergroupe des scores hebdomadaires (échelle de 0 à 6)	1 [0,85 ; 1,14] (ITULAZAX) vs 1,45 [1,31 ; 1,59] (placebo)	0,9 [0,85 ; 1,05] (ITULAZAX) vs 1,32 [1,22 ; 1,43] (Placebo)

07.2 Qualité de vie

Dans les études cliniques d'immunothérapie allergénique relatifs à la rhinoconjonctivite, il est recommandé d'évaluer la qualité de vie à l'aide du score RQLQ (Rhinoconjonctivitis Quality of Life Questionnaire).⁹

Ce score évalue 7 domaines (sommeil, symptômes non reliés à la rhinoconjonctivite, symptômes de rhinite, symptômes de conjonctivite, problèmes pratiques, impact sur les activités quotidiennes, émotions) avec 28 questions, chacune sur une échelle de 0 à 6. Le score global est la moyenne de ces 28 scores individuels. Il varie de 0 (aucune atteinte de la qualité de vie liée à la rhinoconjonctivite) à 6 (atteinte maximale de la qualité de vie liée à la rhinoconjonctivite).

La qualité de vie des patients a été analysée dans des analyses exploratoires à l'aide de ce score. Les résultats ont donc été présentés à titre uniquement informatif. Aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

⁹ Pfaar O. et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. Allergy 2014;69:854-867.

Les résultats (cf. supra) ont suggéré pendant la saison des pollens de bouleau une différence de 0,45 point [-0,63 ; -0,28] et pendant la saison des arbres du groupe homologue du bouleau une différence significative de 0,37 point [-0,50 ; -0,25].

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude clinique

La fréquence des événements indésirables (EI) a été plus importante dans le groupe traité par ITULAZAX (75%) que dans le groupe placebo (23%). (Tableau 6)

Aucun des événements indésirables n'a entraîné d'obstruction des voies aériennes. Aucun effet systémique de type choc anaphylactique ou nécessitant l'administration d'adrénaline n'a été observé.

Les deux événements indésirables graves liés aux traitements sont deux cas d'ingestion accidentelle par des enfants (un dans chaque groupe).

Tableau 6. Événements indésirables reliés aux traitements (Population SAS)

	Placebo (N = 314) n (%)	ITULAZAX (N=320) n (%)
Tous EI liés au traitement	73 (23)	239 (75)
EI graves	1 (<1)	1 (<1)
Arrêt du traitement lié à un EI	5 (2)	24 (8)
Sévérité des EI		
Légère	66 (21)	192 (60)
Modérée	11 (4)	97 (30)
Sévère	2 (<1)	16 (5)

SAS : Safety analysis set : tous les patients exposés à au moins une dose du traitement à l'étude, n = nombre de patients avec EI

Le graphe suivant présente le type d'EI le plus fréquemment observé (figure.4).

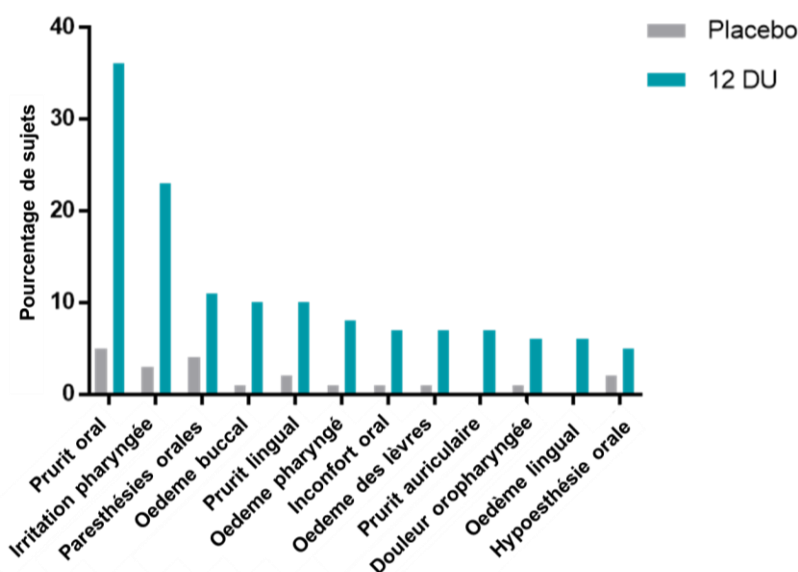


Figure 4 : Effets indésirables reliés au traitement survenant chez au moins 5% des patients.

Pour les deux effets indésirables les plus fréquemment observés, le prurit oral et l'irritation de la gorge, la persistance de ces effets après chaque prise était d'environ 15 minutes (médiane) et ils disparaissaient après les 8 premiers jours (médiane).

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

Le Plan de Gestion de Risques (version en date du 13 juin 2019) a identifié les risques suivants (Tableau 7).

Tableau 7. Données du PGR

Risques importants identifiés	- Aucun risque important particulier autre que ceux déjà suivis avec les autres comprimés d'allergènes déjà commercialisés n'a été identifié
Risques importants potentiels	- Exacerbations des symptômes d'asthme - Œsophagite à éosinophiles
Informations manquantes	- Aucune information manquante n'a été identifiée

7.3.3 Données issues des PSUR

Le premier PSUR pour ITULAZAX est daté du 28 février 2020.

La première commercialisation a eu lieu en Allemagne au 1^{er} septembre 2019. L'exposition totale est actuellement estimée à 3 502 patients-années.

Durant cette période, 132 patients ont signalé 455 EI.

Trois EI ont été considérés comme des signaux potentiels de tolérance : 1 cas d'alopécie pour lequel l'enquête a conclu à l'absence de lien avec le médicament, 12 patients ont signalé des nausées et 18 une dyspnée. Ces deux derniers EI sont en cours d'évaluation.

7.3.4 Données issues du RCP

Le profil de tolérance de la spécialité ITULAZAX décrit dans le RCP est le suivant :

« Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables attendus au cours du traitement par ITULAZAX[®] sont des réactions allergiques locales légères à modérées, survenant lors des premiers jours de traitement et disparaissant durant les premiers mois (dans la plupart des cas en une semaine ou deux). Dans la majorité des cas, les réactions apparaissent dans les 10 minutes suivant la prise quotidienne d'ITULAZAX[®] et diminuent dans l'heure qui suit. Des réactions allergiques locales plus sévères peuvent apparaître (voir rubrique 4.4).

Tableau des effets indésirables

Le tableau des effets indésirables associé à un traitement par ITULAZAX[®] est établi à partir des données issues d'essais cliniques contrôlés contre placebo réalisés principalement chez des adultes et est présenté ci-dessous.

Les réactions indésirables sont regroupées conformément à la classification MedDRA et selon leur fréquence de survenue : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes organiques	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Rhinite
Troubles du système immunitaire	Fréquent	Syndrome oral
	Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique
Troubles du système nerveux	Fréquent	Dysgueusie
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Très fréquent	Prurit auriculaire
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Très fréquent	Irritation de la gorge
	Fréquent	Toux, sécheresse de la gorge, dysphonie, douleur oropharyngée, œdème pharyngé, paresthésie pharyngée

Classes organiques	Fréquence	Effets indésirables
	Peu fréquent	Œdème laryngé, sensation de constriction pharyngo-laryngée
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Œdème buccal, prurit oral, paresthésie buccale, prurit de la langue
	Fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, dysphagie, reflux gastro-œsophagien, glossodynie, hypoesthésie orale, œdème labial, prurit labial, gêne buccale, vésicules buccales, stomatite, gonflement de la langue
	Peu fréquent	Glossite, vésicule labiale, ulcération buccale, irritation œsophagienne
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Urticaire
	Peu fréquent	Angio-œdème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Gêne thoracique, sensation de corps étranger

Description de certaines réactions indésirables

L'immunothérapie allergénique par ITULAZAX[®] expose le patient à une administration répétée à l'allergène auquel il est allergique. A l'initiation du traitement, les patients doivent être informés des effets indésirables qui peuvent survenir et comment les gérer afin que les attentes et l'adhésion au traitement soient alignées.

Les réactions allergiques locales se manifestent dans le système respiratoire ou gastro-intestinal supérieur. Un prurit oral a été rapporté chez 39% des patients, une irritation de la gorge chez 29% et un prurit de la langue chez 13%.

Des réactions allergiques systémiques, y compris des cas de réactions anaphylactiques, sont des risques connus chez les patients recevant une immunothérapie allergénique et sont considérés comme un effet de classe.

Des symptômes d'un syndrome oral peuvent apparaître lors de l'ingestion de certains légumes crus, fruits ou noix. Le traitement par ITULAZAX[®] peut aggraver les symptômes d'un syndrome oral préexistant et quelques nouveaux cas de syndrome oral ont été rapportés. Les symptômes apparaissent généralement à l'initiation du traitement et peuvent disparaître lors de la poursuite du traitement. »

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription d'ITULAZAX, extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau à la dose de 12 SQ-Bet en lyophilisat oral, repose principalement sur les données d'une étude clinique de phase III de supériorité versus placebo (TT-04), randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentrique. Elle a été réalisée chez des adolescents et des adultes âgés de 12 à 65 ans ayant une rhinoconjonctivite allergique modérée à sévère au pollen de bouleau, avérée par test cutané positif et des IgE spécifiques > 0,70 KU/L, avec un VEMS \geq 70 % de la valeur théorique, insuffisamment contrôlée par les médicaments symptomatiques. Les patients ont été traités entre 6 ½ mois et 9 ½ mois selon les sites.

► Efficacité

Le critère de jugement principal de cette étude a été le **score total combiné** (score 0 à 38 points) de symptômes et de médicaments TCS pendant la saison des pollens de bouleau, correspondant à la somme du **score quotidien de symptômes** de rhinoconjonctivite (score de 0 à 18 points) et **du score de prise quotidienne de médicaments symptomatiques** pour la rhinoconjonctivite (score de 0 à 20 points), divisé par le nombre de jours sur la période étudiée.

Un total de 634 patients a été randomisé dont 320 dans le groupe ITULAZAX et 314 dans le groupe placebo. Le score total combiné (TCS) moyen pendant la saison des pollens de bouleau (BPS) a été plus faible dans le groupe ITULAZAX (4,61 IC_{95%} [3,77 ; 5,52]) que dans le groupe

placebo (7,62 ; IC_{95%} [6,55 ; 8,78]), soit une différence intergroupe de - 3,02 (IC_{95%} [- 4,05 ; -1,99] ; p < 0,0001) en faveur du groupe ITULAZAX. Cette différence correspond à une réduction relative de 39,6% par rapport au placebo lors de la saison du pollen de bouleau.

Les résultats dans le groupe ITULAZAX ont été supérieurs à ceux du groupe placebo pour les 3 critères de jugement secondaires hiérarchisés, à savoir sur :

- le score quotidien de symptômes de rhinoconjonctivite (DSS) moyen pendant la saison des pollens de bouleau (BPS) avec une différence intergroupe de - 1,32 (IC_{95%} [-1,81 ; - 0,84]), sur une échelle variant de 0 à 18 ;
- le score total combiné (TCS) moyen pendant la saison des pollens d'arbres homologues du bouleau (TPS) avec une différence intergroupe de - 2,27 (IC_{95%} [-3,11 ; -1,44]), sur une échelle variant de 0 à 38 ;
- le score quotidien de symptômes de rhinoconjonctivite (DSS) moyen pendant la saison pollinique d'arbres homologues du bouleau (TPS) avec une différence intergroupe de - 0,99 (IC_{95%} [-1,38 ; - 0,60]), sur une échelle variant de 0 à 18.

La qualité de vie a été évaluée à l'aide du score RQLQ, toutefois, il ne peut être tenu compte de ces résultats dans la mesure où l'analyse de ce critère n'était pas incluse dans la séquence hiérarchique des critères de jugement secondaires.

► Tolérance

Dans l'étude TT-04, la fréquence des événements indésirables a été plus importante dans le groupe traité par ITULAZAX (75%) que dans le groupe placebo (23%). Aucun effet systémique de type choc anaphylactique ou nécessitant l'administration d'adrénaline n'a été observé. Les deux événements indésirables graves liés aux traitements ont été deux cas d'ingestion accidentelle par des enfants.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés (>10 %) ont été des réactions de type allergique au niveau bucco-pharyngé et auriculaire. Les effets indésirables attendus sont des réactions allergiques locales légères à modérées, survenant lors des premiers jours de traitement et disparaissant durant les premiers mois (dans la plupart des cas en une ou deux semaines). Dans la majorité des cas, les réactions apparaissent dans les 10 minutes suivant la prise quotidienne d'ITULAZAX et diminuent dans l'heure qui suit.

Comme pour tous les traitements d'immunothérapie allergénique, y compris les traitements par voie orale, des cas de réactions anaphylactiques sévères peuvent survenir imposant de débiter le traitement sous surveillance médicale.

► Discussion

L'efficacité de l'extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau repose sur une étude de phase III randomisée en double aveugle versus placebo. La dose 12 SQ-Bet a été supérieure au placebo sur un score combinant l'évaluation des symptômes de rhinoconjonctivite et la consommation de traitements symptomatiques. La différence observée comparativement au placebo, de l'ordre de -3 points, est d'une amplitude modeste au regard de l'échelle de score qui peut varier de 0 à 38 points, bien que cliniquement pertinente. En effet, selon la littérature, une différence de 1 point sur le TCS peut être considérée comme cliniquement pertinente¹⁰.

Il est à souligner l'absence de démonstration robuste en ce qui concerne la qualité de vie, or celle-ci est fortement impactée par la rhinoconjonctivite allergique et représente un critère cliniquement pertinent. Il en est de même de l'absence des données chez les plus de 65 ans et de données à long terme, au-delà de 10 mois, or le traitement par immunothérapie nécessite un traitement de longue durée (au moins 3 ans).

Le profil de tolérance d'ITULAZAX se caractérise principalement par des réactions locales de type allergique, légères à modérées et transitoires, toutefois, des risques de réactions anaphylactiques sévères peuvent survenir, nécessitant une surveillance médicale lors de la première administration.

Au total, compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats (absence de données de qualité de vie et absence de données à long

¹⁰ Canonica G. W. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. Allergy 2007.62:317-324.

terme), il n'est pas attendu d'impact d'ITULAZAX sur la morbidité. L'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré

En conséquence, ITULAZAX n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.5 Programme d'études

Une étude clinique chez l'enfant et l'adolescent ayant une rhinoconjonctivite allergique au pollen d'arbres du groupe homologue du bouleau est planifié pour débuter en 2021 conformément au plan d'investigation pédiatrique.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique dans la rhinite allergique a été précisée dans le cadre d'un consensus d'experts regroupant différentes sociétés savantes françaises (Société Française d'Allergologie, Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou, Société Française de Documentation et de Recherche en Médecine Générale et Société Française de Pédiatrie¹¹).

Il est recommandé de mettre en place, chaque fois que cela est possible, une éviction allergénique ciblée pour un patient donné, et particulièrement chez l'enfant (accord professionnel).

Pour le traitement médicamenteux :

- Antihistaminiques :
 - L'efficacité des antihistaminiques est démontrée sur tous les symptômes nasaux, y compris, mais à un moindre degré, l'obstruction nasale (grade A).
 - Il est impossible de différencier ces médicaments en termes d'efficacité sur les symptômes de rhinite (grade C).
 - Ceux de première génération sont sédatifs (grade A). Seuls les anti-H1 de deuxième génération doivent être prescrits dans une rhinite allergique (accord professionnel).
- Corticoïdes :
 - L'efficacité des glucocorticoïdes locaux est démontrée sur l'ensemble des symptômes de la rhinite allergique (grade A)
 - Leur efficacité est globalement supérieure à celle des anti-H1 sur les symptômes nasaux (grade A).
 - Il n'y a pas de démonstration probante d'une différence d'efficacité clinique entre les corticoïdes locaux (grade C).
 - La tolérance locale et générale est excellente, aux posologies recommandées dans la rhinite (grade A).
 - Les glucocorticoïdes locaux sont indiqués en première intention en cas de RA sévère et en seconde intention en cas d'échec des anti-H1 (accord professionnel).
 - Dans tous les cas, et particulièrement chez l'enfant, la dose minimale efficace de glucocorticoïdes nasals doit être recherchée (accord professionnel).
 - Les glucocorticoïdes systémiques IM sont à proscrire (grade C). Les glucocorticoïdes per os sont à éviter. Ils ne seront prescrits que sur de courtes durées du fait de leurs effets indésirables (accord professionnel).

¹¹ Braun J-J, Devillier P, Wallaert B, et al. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et physiopathologie exclues) – texte long. Rev Mal Respir 2010;27:S79-S105

▪ **Immunothérapie allergénique :**

- L'immunothérapie allergénique réduit l'inflammation induite par l'allergène en agissant de façon étiologique sur le système immunitaire (accord professionnel).
- La voie sous-cutanée est efficace, mais non dénuée de risques (anaphylaxie, exacerbation d'asthme) (grade A). La voie sublinguale est efficace et beaucoup plus sûre (grade A).
- Seuls certains allergènes ont bénéficié des études permettant des recommandations (accord professionnel). Pour ces allergènes, l'immunothérapie spécifique est efficace (grade A).
- Aucune immunothérapie ne peut être démarrée en l'absence de diagnostic précis de sensibilisation allergénique et de poids de cette sensibilisation dans les symptômes du patient (accord professionnel). Il faut respecter les règles strictes de sécurité si la voie sous-cutanée est utilisée (accord professionnel).
- Dans la rhinite perannuelle, la désensibilisation est indiquée lorsque la rhinite est sévère et/ou prolongée, surtout lorsqu'il existe un asthme léger ou modéré associé. Les allergènes principaux sont les acariens de la poussière de maison pour lesquels les extraits allergéniques sont de bonne qualité.

Selon les recommandations ARIA 2016¹², des associations corticoïde inhalé + antihistaminique oral ou intranasal sont proposées chez les patients ayant une forme modérée à sévère, toutefois, le niveau de preuve de ces recommandations est faible. En cas d'échec de ces traitements, des corticoïdes oraux en cure courte peuvent être prescrits. Dans la rhinite sévère en échec à la corticothérapie, il peut être fait recours à une immunothérapie allergénique.

De façon générale, deux types d'extraits allergéniques sont disponibles, les allergènes préparés spécialement pour un individu (APSI) et extraits allergéniques standardisés sous forme de spécialité médicamenteuse ayant une autorisation de mise sur le marché.

Selon les recommandations du Collège de la HAS en date du 21 février 2018, la place des APSI est soit en deuxième intention après les traitements symptomatiques médicamenteux, soit en troisième intention lorsque des traitements d'immunothérapie allergénique sous forme de spécialité médicamenteuse peuvent être utilisées. Les données pour évaluer les APSI dans le cadre de ces recommandations ont montré une efficacité faible et mal démontrée.

Actuellement, dans le cas de l'allergie au pollen d'arbres appartenant au groupe homologue du bouleau, seuls les APSI peuvent être utilisés.

Place d'ITULAZAX (extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau) dans la stratégie thérapeutique :

ITULAZAX (extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau) est un traitement de deuxième intention de la rhinite allergique, associée ou non à une conjonctivite, déclenchée par le pollen d'arbres appartenant au groupe homologue du bouleau, chez les adultes lorsque les médicaments symptomatiques sont insuffisants. Il est à souligner l'absence de données à long terme, au-delà de 10 mois, or le traitement par immunothérapie nécessite un traitement de longue durée (au moins 3 ans).

La Commission rappelle que le traitement par ITULAZAX (extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau) doit être instauré par des médecins expérimentés dans le traitement des allergies. La première prise devra être réalisée sous surveillance médicale pendant au moins 30 minutes afin d'évaluer et traiter les éventuels effets indésirables d'apparition immédiate en particulier le risque de réaction anaphylactique sévère.

¹² Brozek JL, Biusquet J, Agache I et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines - 2016 revision. J Allergy Clin Immunol 2017;40:950-958

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► Les rhinites allergiques sont des affections fréquentes qui peuvent dégrader la qualité de vie par les perturbations qu'elles entraînent. La rhinite allergique au pollen d'arbres appartenant au groupe homologue du bouleau s'accompagne fréquemment d'un asthme et est en elle-même un facteur de mauvais contrôle de l'asthme, quelle que soit sa sévérité.

► ITULAZAX (extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau) est un traitement à visée préventive.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est faible.

► Il existe des alternatives thérapeutiques (APSI).

► Cette spécialité est un traitement de seconde intention de la rhinite allergique, associée ou non à une conjonctivite, déclenchée par le pollen d'arbres appartenant au groupe homologue du bouleau, insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la sévérité des symptômes de la rhinoconjonctivite allergique au pollen d'arbres appartenant au groupe homologue du bouleau et du risque de développement ou d'aggravation d'un asthme,
- de sa forte prévalence dans une grande moitié nord de la France,
- du besoin médical partiellement couvert en cas de mauvais contrôle des symptômes par les traitements symptomatiques,
- de l'absence de réponse au besoin médical identifié au vu d'une faible efficacité démontrée par rapport au placebo dans une population dont la transposabilité n'est pas assurée et d'une tolérance comportant un risque de réactions anaphylactiques sévères,
- de l'absence de données robustes de qualité vie,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

ITULAZAX (extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ITULAZAX (extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau) est faible dans l'indication de l'AMM.

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

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration dans une étude de phase III comparative, randomisée, en double aveugle de la supériorité d'ITULAZAX (extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau) par rapport au placebo sur un score composite prenant en compte la sévérité des symptômes et la consommation de traitements symptomatiques (critère de jugement principal) ;
- avec une quantité d'effet modeste mais jugée cliniquement pertinente de (différence de 3 points [-4 ; -2] sur une échelle de 0 à 38) ;

- du profil de tolérance d'ITULAZAX (extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau) qui se caractérise principalement par des réactions locales de type allergique, légères à modérées et transitoires avec toutefois un risque de réaction anaphylactique sévère (qui est un effet de classe de l'immunothérapie allergénique),

mais de l'absence de :

- données robustes en termes de qualité de vie dans une affection qui a un fort impact sur celle-ci,
- données à long terme, au-delà de 10 mois, or le traitement par immunothérapie nécessite un traitement de longue durée (au moins 3 ans),

la Commission considère qu'ITULAZAX (extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge, chez l'adulte, de la rhinite allergique modérée à sévère, associée ou non à une conjonctivite, déclenchée par les pollens appartenant au groupe homologue du bouleau.

09.3 Population cible

La population cible d'ITULAZAX (extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau) correspond au nombre de patients adultes ayant une rhinite allergique, associée ou non à une conjonctivite, déclenchée par les pollens appartenant au groupe homologue du bouleau insuffisamment contrôlés par les médicaments symptomatiques.

En France métropolitaine, la population âgée de 18 à 65 ans est de 38 720 892 personnes selon les données INSEE 2019 et la population adulte ayant une rhinite allergique peut être estimée à 31%¹³ de la population générale.

D'après une enquête en médecine générale¹⁴, 57% des rhinites allergiques avaient une cause pollinique.

Parmi ces 57% de patients allergiques au pollen, 33,4% étaient capables d'identifier le ou les pollens en cause et, parmi ces 33,4%, 5,9% mentionnaient être allergiques au pollen d'arbres du groupe homologue du bouleau.

Ainsi, parmi ces 57% de patients allergiques au pollen, on peut estimer que 17,67% (soit 5,9/33,4) étaient allergiques au pollen d'arbres du groupe homologue du bouleau.

Dans une étude observationnelle¹⁵ réalisée dans une cohorte de 453 patients âgés de 18 à 45 ans ayant une rhinite allergique diagnostiquée à l'aide d'une échelle de score pour la rhinite allergique, environ 17% d'entre eux étaient « peu satisfaits » ou « pas satisfaits » de leurs médicaments symptomatiques.

L'immunothérapie allergénique n'est instaurée qu'après prise en compte de l'ensemble des facteurs liés au patient et à son environnement. Ainsi, dans une étude observationnelle¹⁶ réalisée en France chez 4 227 patients allergiques, une immunothérapie a été prescrite chez 63% des patients adultes éligibles.

Ces éléments permettant d'estimer la population cible, ils sont résumés dans le Tableau 8.

Tableau 8. Estimation de la population cible d'ITULAZAX dans la rhinite allergique induite par le pollen d'arbres homologue du bouleau chez l'adulte

Critère	Nombre
Population adulte métropolitaine de 18 à 65 ans	38 720 892
Souffrant de rhinite allergique	12 003 476 (31%)

¹³ Klossek J-M, Annesi-Maesano I, Pribil C, Didier A. Un tiers des adultes ont une rhinite allergique en France (enquête INSTANT). Press Med. 2009;38:1220-1229

¹⁴ Truong Van Ut C. Connaissances et comportements des patients atteints de rhinite allergique lors d'une consultation de premier recours chez le médecin généraliste. Rev F Allerg.2012.52:429-436

¹⁵ Demoly P. Physician and patient survey of allergic rhinitis in France: perceptions on prevalence, severity of symptoms, care management and specific immunotherapy. Allergy.2008;63:1008-1014

¹⁶ Didier A, Chartier A, Démonet A. Immunothérapie spécifique sublinguale : ODISSEE un an après. Résultats préliminaires d'ODISSEE (Observatoire de l'indication, du choix de prise en charge par Immunothérapie spécifique sublinguale ainsi que de l'adhésion et de l'observance au traitement chez les patients souffrant d'allergie respiratoire – rhinite et/ou conjonctivite et/ou asthme allergique). Rev F Allerg.2011.51:476–484

Critère	Nombre
Provoquée par un pollen	6 841 982 (57%)
Provoquée par le pollen d'arbres appartenant au groupe homologue du bouleau	1 208 978 (17,67%)
Insuffisamment contrôlés par les médicaments symptomatiques	205 526 (17%)
Eligibles à une désensibilisation	129 481 (63%)
Population cible totale	~ 130 000 patients

Ainsi, la population cible d'ITULAZAX (extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau) est estimée à environ **130 000 patients**.

Cette extrapolation de la population cible utilise des données issues de questionnaires qui ont tous un biais de surestimation. Elle est à mettre en regard des données de ventes internes d'immunothérapie allergénique avec APSI réalisées en 2016, année où le laboratoire ALK-Abelló était le seul laboratoire d'allergène présent sur le marché (population actuellement rejointe par les APSI) : entre janvier à avril 2016, **14 123 patients** (adultes et enfants) étaient alors sous traitement par un APSI.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement :

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

► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des données d'efficacité d'ITULAZAX recueillies par le laboratoire lors des futures saisons polliniques.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 23 septembre 2020 Date d'adoption : 7 octobre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non/oui
Présentations concernées	ITULAZAX 12 SQ-Bet, lyophilisat oral 3 plaquettes aluminium de 10 lyophilisats oraux (CIP : 34009 301 901 2 8)
Demandeur	ALK-ABELLO
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 07/06/2019 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	V01AA05