



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 janvier 2012

28 mars 2012

L'avis adopté par la Commission de la transparence le 18 janvier 2012 a fait l'objet d'une audition le 28 mars 2012

ORALAIR 300 IR, comprimé sublingual

Boîte de 30 comprimés (CIP : 368 952-2)

ORALAIR 300 IR, comprimé sublingual

Boîte de 90 comprimés (CIP : 368 953-9)

ORALAIR 100 IR & 300 IR, comprimé sublingual

Boîte de 3 comprimés de 100 IR et 28 comprimés de 300 IR (CIP : 368 951-6)

STALLERGENES SA

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.*)

Code ATC : V01A A 02

Liste I

Date de l'AMM : 18 mars 2010 (procédure de reconnaissance mutuelle)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Extrait allergénique de pollens des graminées suivantes (100 IR¹ ou 300 IR par comprimé) :

- 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.)

1.2. Indication

« 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. »

1.3. Posologie

« 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 sera effectuée sous la surveillance médicale pendant 30 minutes afin de prévoir la conduite à tenir en cas de survenue d'effets indésirables.

Le traitement se compose d'une phase d'initiation (consistant en une augmentation progressive de la dose sur une durée de 3 jours) et d'une phase d'entretien.

La boîte d'Oralair destinée au traitement en phase d'initiation contient des 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 comprimé
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.

¹ IR : indice de réactivité. L'unité IR a été définie pour mesurer l'allergénicité d'un extrait allergénique. Un extrait allergénique titre 100 IR/ml lorsque, utilisé en prick-test à l'aide d'une lancette standardisée (Stallerpoint®), il provoque une papule d'un diamètre de 7 mm (moyenne géométrique) chez 30 sujets sensibilisés à cet allergène. La réactivité cutanée de ces sujets est simultanément démontrée par la positivité d'un prick-test au phosphate de codéine à 9% ou d'histamine à 10 mg/ml. L'unité IR de Stallergène n'est pas comparable aux unités utilisées par d'autres fabricants d'allergènes.

Modalités d'administration :

Administré par voie orale. Le comprimé sublingual doit être placé sous la langue jusqu'à sa dissolution complète (pendant au moins 1 minute) avant d'avaler. Pour le deuxième jour de traitement, les 2 comprimés 100 IR seront placés simultanément sous la langue avant d'avaler. 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. 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 allergénique spécifique par Oralair chez le jeune enfant (< 5 ans) et chez les patients âgés de plus de 45 ans. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

V :	Divers
V01 :	Allergènes
V01A :	Allergènes
V01A A :	Extraits allergéniques
V01A A 02 :	Pollen de Graminées

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicament strictement comparable :

Autre spécialité pharmaceutique d'immunothérapie orale :

GRAZAX 75 000 SQ-T : pollen de fléole des prés en lyophilisat oral (SMR faible [avis de la Commission de la transparence du 22 juillet 2009]).

Médicaments non strictement comparables :

Les allergènes préparés spécialement pour un individu (APSI) sont régis par le décret du 23 février 2004 et n'ont pas le statut de spécialités pharmaceutiques. Les APSI peuvent être administrés par voie sous-cutanée ou sublinguale (non évalués par la Commission de la transparence – remboursement à 65 %)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Le traitement symptomatique des rhinites avec ou sans conjonctivite fait appel aux antihistaminiques par voie orale, aux corticoïdes locaux/oraux et parfois aux cromones et aux décongestionnants.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni 3 études randomisées en double aveugle versus placebo :

- 2 études chez l'adulte : l'une à court terme (1 saison pollinique de traitement), l'autre à long terme (3 ans de traitement et 2 ans de suivi) dont les résultats à 4 ans sont disponibles
- 1 étude à court terme (1 saison pollinique de traitement) chez l'enfant et l'adolescent.

3.1. Efficacité

➤ Efficacité chez l'adulte

Etude à court terme (VO34.04)

Etude randomisée, en double-aveugle ayant comparé l'efficacité et la tolérance de 3 dosages d'ORALAIR (100 IR, 300 IR et 500 IR) à celles du placebo pendant une saison pollinique sur la réduction des symptômes de l'allergie et la consommation de traitements de secours chez des adultes atteints de rhinite avec ou sans conjonctivite allergique déclenchée par des pollens de graminées. Cette étude multicentrique a été réalisée dans 10 pays européens dont la France.

Les patients devaient être âgés entre 18 et 45 ans et avoir une rhinite avec ou sans conjonctivite allergique depuis au moins 2 saisons polliniques, avec un score de symptômes RTSS² ≥ 12 au cours de la saison pollinique précédente (RTSS rétrospectif) : le patient devait se souvenir avoir eu, au cours de la saison pollinique précédente, un niveau d'intensité de ses symptômes correspondant à un score ≥ 12.

Parmi les critères de non-inclusion :

- rhino-conjonctivite allergique à un autre allergène que les pollens de graminées
- asthme nécessitant un traitement autre que les bêta-2 agoniste inhalés (les patients ayant un asthme intermittent ne nécessitant pas un traitement par corticoïdes nasaux ou systémiques pouvaient être inclus)
- corticoïdes oraux dans les 12 semaines précédant la visite d'inclusion
- traitement de désensibilisation aux pollens de graminées dans les 5 dernières années ou à d'autres allergènes.

Les patients ont été répartis dans 4 groupes :

- ORALAIR 100 IR/jour (n = 157)
- ORALAIR 300 IR/jour (n = 155)
- ORALAIR 500 IR/jour (n = 160)
- Placebo (n = 156)

Les patients pouvaient avoir recours à des médicaments de secours : antihistaminiques, corticoïdes nasaux et corticoïdes systémiques.

Seuls les résultats du dosage 300 IR seront présentés en comparaison de ceux du placebo dans la mesure où il s'agit de la posologie retenue par l'AMM.

² « Rhinoconjunctivitis Total Symptoms Score » : somme des scores de 6 symptômes, chacun coté entre 0 (pas de symptômes) à 3 (intensité sévère). Les symptômes évalués sont : éternuement, rhinorrhée, prurit nasal, congestion nasale, prurit oculaire, larmolement.

Schéma de l'étude :

Après leur sélection, les patients ont reçu le traitement pendant environ 4 mois avant le début de la saison pollinique et jusqu'à son achèvement (environ 30 jours). Les patients ont été suivis 2 semaines après la fin du traitement.

Critère principal de jugement : moyenne des scores RTSS journaliers évalué pendant la période pollinique.

Une analyse a posteriori a été réalisée sur le critère RTSS ajusté en fonction de la consommation de traitements de secours (AAdSS)³.

Critères de jugement secondaires évalués pendant la période pollinique :

- recours aux traitements de secours (ARMS⁴)
- nombre de jours sans symptômes
- qualité de vie (questionnaire RQLQ⁵)
- évaluation globale de l'efficacité du traitement par le patient.

Pour l'ensemble des critères de jugement, les résultats ont été analysés dans la population en intention de traiter définie par les patients ayant reçu au moins une dose du traitement et eu au moins une mesure du RTSS.

Résultats :

Un total de 628 patients a été randomisé parmi lesquels 569 ont été retenus dans la population ITT (soit 142 patients dans le groupe 100 IR, 136 dans le groupe 300 IR, 143 dans le groupe 500 IR et 148 dans le groupe placebo) et 559 ont terminé l'étude.

Le score RTSS moyen rétrospectif était de 14,1 points dans le groupe ORALAIR et de 14,2 points dans le groupe placebo.

Les patients ayant un asthme associé à leur rhino-conjonctivite allergique représentaient 10% de l'effectif total et se répartissaient de façon homogène entre les groupes.

Les patients étaient sensibilisés à un seul allergène dans 45,3 % des cas et à plusieurs allergènes dans 54,7 % des cas.

La période d'analyse a duré 30 jours en moyenne et le pic pollinique 12 jours en moyenne.

▪ Critère de jugement principal :

Au cours de la période d'analyse, le score RTSS moyen a été plus faible dans le groupe 300 IR que dans le groupe placebo ($3,58 \pm 2,98$ versus $4,93 \pm 3,23$ soit une différence de 1,39 point). Une analyse de covariance (ANCOVA) prenant en compte comme covariables le RTSS rétrospectif, l'asthme et le statut de sensibilisation, a montré que la différence entre les groupes était statistiquement significative ($p = 0,0001$).

Après ajustement en fonction de la consommation de traitements de secours, le score RTSS moyen (AAdSS) a été de $5,88 \pm 3,82$ dans le groupe 300 IR et de $4,17 \pm 3,39$ dans le groupe placebo, soit une différence de 1,84 point. Une analyse de covariance (ANCOVA) prenant en

³ « Average Adjusted Symptoms Score » : critère validé par l'EMA pour les autres études d'ORALAIR en cours. Score total des scores de 6 symptômes cotés individuellement de 0 à 3.

⁴ « Average Rescue Medication Score » : moyenne des scores quotidiens de recours aux traitements de secours évalué sur une échelle allant de 0 à 3 :

0 = aucun médicament de secours, 1 = prise d'un antihistaminique ; 2 = prise d'un corticoïde nasal ; 3 = prise d'un corticoïde oral (après avis de l'investigateur). Lorsqu'un patient prend plus d'une catégorie de traitement de secours, c'est celui dont le score est le plus important qui est retenu.

⁵ Questionnaire de qualité de vie spécifique pour la rhino-conjonctivite chez l'adulte coté de 0 (pas de gêne) à 6 (extrêmement gêné).

compte comme covariables l'asthme, le sexe, l'âge et le niveau de sensibilisation, a montré que la différence entre les traitements était statistiquement significative ($p < 0,0001$).

▪ Critères de jugement secondaires :

La proportion de patients qui ont eu recours à au moins un traitement de secours n'a pas été différent : 64,7 % dans le groupe 300 IR et de 73 % dans le placebo.

Dans les deux groupes les patients ont utilisé principalement des antihistaminiques oraux (53,7 % dans le groupe 300 IR et 60,8 % dans le groupe placebo), des corticoïdes nasaux (39,0 % versus 50,0 %) et des collyres antiallergiques (30,9 % versus 45,3 %). Les corticoïdes systémiques ont été utilisés par 0,7 % des patients du groupe 300 IR et 2,7 % de ceux du groupe placebo.

Le score ARM évaluant la consommation de traitements de secours (0 à 3 points) a été de $0,31 \pm 0,43$ dans le groupe 300 IR et de $0,48 \pm 0,53$ avec le placebo ($p = 0,0047$).

La proportion de jours avec traitement de secours a été de 19,72 % dans le groupe 300 IR et de 27,85 % dans le groupe placebo ($p = 0,0194$).

La proportion de jours sans symptôme et sans traitement de secours a été de 25,3 % dans le groupe 300 IR et de 14,9 % dans le groupe placebo ($p = 0,0006$).

La proportion de jours avec symptômes contrôlés ($RTSS \leq 2$) et sans traitement de secours a été de 43,5 % dans le groupe 300 IR et de 28,7 % avec le placebo.

Le score moyen de qualité RQLQ de vie a augmenté de 0,20 (randomisation) à 0,61 point (fin de la saison pollinique) dans le groupe 300 IR et de 0,23 à 0,74 point dans le groupe placebo⁵.

Etude à long terme (VO53.06)

Etude 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 et poursuite du traitement jusqu'à la fin de la saison pollinique, chez des patients atteints de rhinoconjonctivite allergique aux pollens de graminées.

A noter qu'actuellement, le RCP recommande la mise sous traitement environ 4 mois avant le début de la saison pollinique.

Les patients ont été traités de façon discontinue pendant 3 ans puis suivis pendant 2 années supplémentaires.

Les patients inclus devaient être âgés de 18 à 50 ans et avoir une rhinoconjonctivite allergique symptomatique aux pollens de graminées depuis au moins 2 saisons polliniques, confirmée par Prick test (papule ≥ 3 mm) et un taux d'IgE spécifiques $> 0,70$ ku/L. Le score des symptômes rétrospectif RTSS devait être ≥ 12 .

Les patients ne pouvaient être inclus en cas de sensibilité à un allergène autre que les pollens de graminées et d'asthme nécessitant un traitement autre que des bêta-2 agonistes inhalés.

Les patients ont été répartis dans 3 groupes :

- ORALAIR 300 IR débutant 4 mois avant la saison pollinique
- ORALAIR 300 IR débutant 2 mois avant la saison pollinique
- Placebo

Le traitement des patients a été poursuivi jusqu'à la fin de la saison pollinique. Ces schémas de traitement ont été répétés pendant 3 années successives.

Les patients pouvaient avoir recours à des médicaments de secours : antihistaminiques, corticoïdes nasaux et corticoïdes systémiques.

Critère principal de jugement : RTSS moyen ajusté en fonction de la consommation de traitements de secours (AAdSS) après 3 ans de traitement.

Parmi les critères de jugement secondaires :

- score RTSS moyen ajusté sur la consommation de traitements de secours (AAdSS) après 1 et 2 ans de traitement et au cours de la période de suivi sans traitement
- recours aux médicaments de secours ARMS
- proportion de jours avec symptômes contrôlés et sans prise de traitements symptomatiques.

Résultats :

Seuls les résultats jusqu'à la 4^{ème} année sont disponibles à ce jour.

Un total de 633 patients a été randomisé dont 207 patients dans chacun des groupes ORALAIR et 219 patients dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients par rapport à l'effectif initial ayant poursuivi l'étude lors de la 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} année d'étude a été de :

- 76,8 %, 71,5 % et 68,1 % dans le groupe ORALAIR 300 IR (2 mois)
- 80,7 %, 72,9 % et 70,0 % dans le groupe ORALAIR 300 IR (4 mois)
- 83,1 %, 75,8 % et 71,2 % dans le groupe placebo.

Sur l'ensemble des groupes, le pourcentage de patients dont l'observance est ≥ 80 % a été de 96,9 % l'année 1, 97,5 % l'année 2 et de 97,8 % l'année 3.

Les patients étaient sensibilisés à un seul allergène dans 40 % des cas et à plusieurs allergènes dans 60 % des cas. Le score RTSS moyen rétrospectif était de 14,1 points dans le groupe ORALAIR (4 mois), de 13,9 points dans le groupe ORALAIR (2 mois) et de 14,1 points dans le groupe placebo.

Critère de jugement principal :

Au cours de la 3^{ème} année traitement, le score RTSS moyen ajusté en fonction de la consommation de traitements de secours (AAdSS) a été plus faible dans chacun des groupes ORALAIR que dans le groupe placebo (différences statistiquement significatives, voir tableau 1).

Tableau 1 : Score RTSS moyen ajusté sur la consommation de traitements de secours (AAdSS) au cours de la 3^{ème} année (étude V053-06)

	ORALAIR (4 mois) n = 149	ORALAIR (2 mois) n = 147	Placebo n = 165
RTSS ajusté moyen \pm ET	3,46 \pm 3,63	3,38 \pm 3,21	5,28 \pm 3,94
Différence versus placebo	- 1,81	- 1,96	
p	p < 0,0001	p < 0,0001	
IC _{95%}	[-2,61 ; -1,02]	[-2,76 ; -1,16]	

Critères de jugement secondaires :

▪ Période de traitement :

Au cours de la 1^{ère} et de la 2^{ème} année de traitement, le score RTSS moyen ajusté en fonction de la consommation de traitements de secours (AAdSS) a été plus faible dans chacun des groupes ORALAIR que dans le groupe placebo (voir tableau 2).

Tableau 2 : Score RTSS moyen ajusté sur la consommation de traitements de secours (AAdSS) au cours de la 1^{ère} et de la 2^{ème} année de traitement (étude V053-06)

	ORALAIR (4 mois)	ORALAIR (2 mois)	Placebo
Année 1			
	n = 188	n = 188	n = 205
RTSS ajusté moyen ± ET	5,44 ± 3,99	5,27 ± 4,02	6,68 ± 4,24
Différence versus placebo p IC _{95%}	- 1,25 p = 0,0008 [-1,97 ; -0,52]	- 1,48 p < 0,0001 [-2,20 ; -0,75]	
Année 2			
	n = 160	n = 155	n = 172
RTSS ajusté moyen ± ET	4,32 ± 3,76	4,09 ± 3,51	6,18 ± 4,10
Différence versus placebo p IC _{95%}	- 1,90 p < 0,0001 [-2,69 ; -1,12]	- 2,05 p < 0,0001 [-2,84 ; -1,26]	

Au cours des 3 années de traitement :

- le score moyen de recours à des traitements de secours (ARMS, score de 0 à 3 points) a été de 0,28 (± 0,42) avec ORALAIR (4 mois) et de 0,42 (± 0,49) avec le placebo (p = 0,0011) ;
- la proportion de jours avec symptômes contrôlés et sans prise de traitement de secours a été de 57,1% avec ORALAIR (4 mois) et de 40,7 % avec le placebo (p < 0,0001).

▪ **Période de suivi après l'arrêt des traitements :**

Seuls les résultats de la première année de suivi sont disponibles.

Tableau 3 : Score RTSS moyen ajusté sur la consommation de traitements de secours au cours de la 4^{ème} année (étude V053-06)

	ORALAIR (4 mois) n = 143	ORALAIR (2 mois) n = 137	Placebo n = 155
Année 4			
RTSS ajusté moyen ± ET	4,28 ± 4,06	3,95 ± 3,64	5,34 ± 4,16
Différence versus placebo p IC _{95%}	- 1,14 p = 0,0114 [-2,03 ; -0,26]	- 1,43 p = 0,0019 [-2,32 ; -0,53]	

Au cours de la première année de suivi sans traitement (4^{ème} année de l'étude), une différence de moindre importance a été observée en faveur d'ORALAIR sur :

- le score RTSS moyen ajusté en fonction de la consommation de traitements de secours (AAdSS) (voir tableau 3) ;
- le recours aux traitements de secours (ARMS) : 0,35 (± 0,46) avec ORALAIR (4 mois) versus 0,45 (± 0,49) avec le placebo (p = 0,0184) ;
- la proportion de jours avec symptômes contrôlés et sans prise de traitement de secours : 49,1 % avec ORALAIR (4 mois) versus 40,2 % avec le placebo (p = 0,0220).

➤ Efficacité chez l'enfant et l'adolescent (étude VO52.06)

Etude randomisée, en double aveugle ayant comparé l'efficacité et la tolérance d'ORALAIR 300 IR à celles du placebo sur la réduction des symptômes de l'allergie et la consommation de traitements de secours chez des enfants atteints de rhino-conjonctivite allergique aux pollens de graminées. Cette étude multicentrique a été réalisée dans 5 pays européens dont la France.

Les patients devaient être âgés de 5 à 17 ans et avoir une ancienneté d'au moins 2 ans de leur pathologie avec confirmation du diagnostic par un test sous-cutané positif (prick test) et la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées, et un score de symptômes RTSS recueilli rétrospectivement ≥ 12 au cours de la saison pollinique précédente.

Parmi les critères de non-inclusion :

- rhino-conjonctivite allergique à un autre allergène que les pollens de graminées - les patients ayant un asthme intermittent ne nécessitant pas un traitement par corticoïdes nasaux ou systémiques pouvaient être inclus -
- asthme nécessitant un traitement autre que les bêta-2 agoniste inhalés,
- corticoïdes oraux dans les 12 semaines précédant la visite d'inclusion
- traitement de désensibilisation aux pollens de graminées ou à d'autres allergènes dans les 5 dernières années.

Les patients ont été répartis dans 2 groupes :

- ORALAIR 300 IR/jour (n = 139)
- Placebo (n = 139)

Schéma de l'étude :

Après leur sélection, les patients ont reçu le traitement pendant environ 4 mois avant le début de la saison pollinique et jusqu'à son achèvement. Les patients ont été suivis 2 semaines après la fin du traitement.

Critère de jugement principal : moyenne des scores RTSS journaliers durant la période d'analyse.

Une analyse a posteriori a été réalisée sur le critère RTSS ajusté en fonction de la consommation de traitements de secours (AAAdSS).

Critères de jugement secondaires :

- recours aux traitements de secours (ARMS)
- proportion de nombre de jours sans symptômes
- évaluation globale de l'efficacité du traitement par le patient.

Pour l'ensemble des critères de jugement, les résultats ont été analysés dans la population en intention de traiter définie par les patients ayant eu au moins une dose du traitement et au moins une mesure du RTSS.

Résultats :

Un total de 278 patients a été randomisé parmi lesquels 266 ont été retenus dans la population ITT (soit 131 patients dans le groupe 300 IR et 135 dans le groupe placebo).

Le score RTSS moyen rétrospectif était de 13,9 points dans les deux groupes.

Les patients ayant un asthme associé à leur rhino-conjonctivite allergique représentaient 16,8 % des patients du groupe 300 IR et 17,3 % de l'effectif total et se répartissaient de façon homogène entre les groupes.

Les patients étaient sensibilisés à un seul allergène dans 40 % des cas et à plusieurs allergènes dans 60 % des cas.

La période de pic pollinique a duré entre 13 et 73 jours selon les centres, 17 jours pour la France.

▪ Critère de jugement principal :

Au cours de la période d'analyse, le score RTSS moyen a été plus faible dans le groupe 300 IR que dans le groupe placebo ($3,25 \pm 2,86$ versus $4,51 \pm 2,93$ soit une différence de 1,13 point). Une analyse de covariance (ANCOVA) prenant en compte comme covariables le RTSS rétrospectif, l'âge, le sexe, l'asthme et le statut de sensibilisation, a montré que la différence entre les groupes était statistiquement significative ($p = 0,0010$).

Après ajustement en fonction de la consommation de médicaments de secours (AAdSS), le score RTSS a été de $4,30 \pm 3,57$ dans le groupe 300 IR et de $6,12 \pm 3,85$ dans le groupe placebo, soit une différence de 1,64 point. Une analyse de covariance (ANCOVA) prenant en compte comme covariables l'asthme, le sexe, l'âge et le statut de sensibilisation, a montré que la différence entre les traitements était statistiquement significative ($p = 0,0002$).

▪ Critères de jugement secondaires :

La proportion de patients qui ont eu recours à au moins un traitement de secours a été de 81,7 % dans le groupe 300 IR et de 85,2 % dans le placebo sans différence statistiquement significative.

Dans les deux groupes les patients ont utilisé les traitements de secours de façon similaire, principalement les antihistaminiques oraux ($> 63,4$ %). Les corticoïdes systémiques ont été utilisés par moins de 5,2 % des patients.

La proportion de jours avec traitement de secours a été de 35,36 % dans le groupe 300 IR et de 46,4 % dans le groupe placebo ($p = 0,0146$).

La proportion de jours sans symptôme et sans traitement de secours a été de 19,2 % dans le groupe 300 IR et de 10,5 % dans le groupe placebo.

La proportion de jours avec symptômes contrôlés ($RTSS \leq 2$) et sans traitement de secours a été de 33,8 % dans le groupe 300 IR et de 23,7 % avec le placebo.

3.2. Tolérance

Dans l'étude chez l'adulte (VO34.04), 97/155 patients (63 %) du groupe ORALAIR 300 IR et 76/156 patients (49 %) du groupe placebo ont rapporté des événements indésirables.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été un prurit buccal (26 % versus 5 % avec le placebo) et une irritation de la gorge (9 % versus 3 % avec le placebo). Les autres effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$, $<1/10$) ont été : céphalées, paresthésies, conjonctivite, prurit de l'oreille, sensation de corps étranger dans la bouche, œdème de la face, gonflement du visage, prurit cutané, urticaire, rhinite et asthénie.

La majorité des événements indésirables a été d'intensité faible à modérée. Six sur 155 patients (4 %) et aucun du groupe placebo ont arrêté prématurément l'étude en raison d'un événement indésirable.

Dans l'étude à long terme (VO53.06), les événements indésirables les plus fréquents ont été aussi un prurit buccal et une irritation de la gorge.

Dans l'étude chez l'enfant et l'adolescent (VO52.06), 118/139 patients (85 %) ont rapporté un événement indésirable comparés à 114/139 patients (82 %) des patients sous placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été, comme chez l'adulte, un prurit buccal (32 % versus 1 % avec le placebo). Les autres événements indésirables fréquents ($\geq 1/100$, $<1/10$) ont été : prurit oculaire, prurit de l'oreille, congestion nasale, éternuement, irritation de la gorge, gonflement des lèvres et de la langue, vésicules buccales, stomatite, vomissement, chéillite, glossite, dermatite atopique, prurit cutané.

La majorité des événements indésirables a été d'intensité faible à modérée. Aucun patient n'est décédé pendant l'étude. Six sur 139 patients (4 %) et 1/139 patients (1,5 %) du groupe placebo ont arrêté prématurément l'étude en raison d'un événement indésirable.

3.3. Conclusion

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. 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).

Il est rappelé les données de GRAZAX, son comparateur le plus proche. GRAZAX a été comparé au placebo dans une étude, d'une durée de 3 ans, réalisée chez 634 adultes âgés de 18 à 65 ans ayant une rhinite-conjonctivite allergique à la fléole des prés confirmée par Prick test depuis au moins 2 ans. GRAZAX a été administré 4 mois avant le début de la première saison pollinique et jusqu'à la fin de l'année. La différence entre GRAZAX et le placebo (administré dans les mêmes conditions que GRAZAX) sur le score total RTSS moyen mesuré pendant la période pollinique a été de 1,29 point ($IC_{95\%} = [0,90 ; 1,68]$,

$p < 0,001$) en faveur de GRAZAX (voir les avis de la Commission de la transparence du 7 novembre 2007, du 22 juillet 2009 et du 16 février 2011).

Dans la phase de prolongation de l'étude d'une durée de 2 ans, le traitement a été poursuivi et administré de façon continue mais avec un effectif réduit par rapport à l'effectif initial. Une différence statistiquement significative a été observée en faveur de GRAZAX par rapport au placebo sur le score RTSS, de 1,36 point ($IC_{95\%} = [0,86 ; 1,86]$, $p < 0,001$) la 2^{ème} année et de 1,04 point ($IC_{95\%} = [0,52 ; 1,56]$, $p \leq 0,0001$) la 3^{ème} année.

Après les 3 ans de traitement, les patients ont été suivis sans traitement pendant 2 années supplémentaires pendant lesquelles la différence statistiquement significative entre les deux groupes s'est maintenue : 0,95 point ($IC_{95\%} = [0,40 ; 1,50]$, $p = 0,0007$) la 4^{ème} année de l'étude et 0,84 point ($IC_{95\%} = [0,28 ; 1,40]$, $p = 0,0037$) la 5^{ème} année.

Par ailleurs, la consommation des médicaments de secours a été réduite de façon statistiquement significative dans le groupe GRAZAX par rapport au groupe placebo pendant les 4 premières années ; aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur ce critère la 5^{ème} année.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. 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.

Cette spécialité est un traitement à visée préventive.

Intérêt en termes de santé publique :

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.

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.

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.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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.

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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les rhinites et les conjonctivites allergiques représentent des affections fréquentes qui peuvent dégrader la qualité de vie par les perturbations qu'elles entraînent.

4.3.1. Stratégie thérapeutique⁶

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.
- L'immunothérapie allergénique a fait ses preuves pour les acariens, la moisissure *Alternaria*, les pollens (graminées, pariétales).

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

4.3.2. Place de la spécialité

ORALAIR pourra 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.

4.4. Population cible

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

La population cible d'ORALAIR est définie par les patients avec un diagnostic confirmé de rhinite allergique aux pollens de graminées insuffisamment contrôlés par les traitements symptomatiques.

La prévalence de la rhinite allergique en France dans la population générale adulte est estimée à 24,5 % (21,0 % - 28,0 %) ⁷ soit entre 5 et 7 millions de personnes dans la population des 18-45 ans en France ⁸. Chez l'enfant et l'adolescent d'après l'étude ISAAC ⁹, la prévalence de la rhinite allergique dans les pays d'Europe de l'Ouest est estimée à 8,5 % chez les enfants âgés de 6-7 ans et à 14,4 % chez les enfants âgés de 13-14 ans. En extrapolant ces données à la population française des 5-12 ans et 13-17 ans ¹⁰, il y aurait environ 1 million d'enfants et adolescents atteints de rhinite allergique en France.

⁶ Bousquet J, Khaltaev N *et al.* Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA²LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63:S8-160

⁷ Bauchau V. & Durham S. R., Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe 2004, *Eur. Respir. J.*, 24, 758-764

⁸ Population des 18-45 ans en France au 1 janvier 2010 : 23 661 798 (Source : <http://www.insee.fr>)

⁹ Ait-Khaled N. *et al.*, Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children : the international study of asthma and allergies childhood (ISAAC) phase three 2009, *Allergy*, 64, 123-148

¹⁰ Population des 5-12 ans en France au 1 janvier 2010 : 6 359 968 ; population des 12-17 ans en France au 1 janvier 2010 : 3 906 288 (Source : <http://www.insee.fr>)

Selon l'étude de Bauchau et al.⁷, une allergie aux pollens de graminées (présence d'IgE spécifiques) était détectée chez 52 % des patients avec un diagnostic de rhinite allergique. Parmi eux, 54 % avaient déjà été diagnostiqués préalablement à l'enquête et 79 % recevaient un traitement. Sur ces bases, la population traitée pour une rhinite allergique aux pollens de graminées est estimée entre 1 et 1,5 million d'adultes et environ 250.000 enfants et adolescents.

Parmi les patients traités, près de 30 %¹¹ décriraient un manque d'efficacité du traitement par antihistaminiques et/ou corticoïdes, soit au total entre 300.000 et 450.000 adultes et environ 70.000 enfants et adolescents.

La population cible d'ORALAIR est estimée entre 300.000 et 450.000 adultes et environ 70.000 enfants et adolescents.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

Le traitement par ORALAIR doit être initié uniquement par des médecins expérimentés dans le traitement des pathologies allergiques.

La Commission souhaite la mise en place d'une étude permettant de 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, 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.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 15 %

¹¹ Didier A. & al., La rhinite allergique : le point de vue du patient 1999, Rev. fr. Allergol., 39,171-185