



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 juillet 2010

GRAZAX 75 000 SQ-T, lyophilisat oral

B/30 (CIP 378 011-6)

B/100 (CIP 378 012-2)

B/90 (CIP 381 472-0)

Laboratoires ALK ABELLO

Extrait allergénique standardisé de pollen de graminées de fléole des prés (*Phleum pratense*) 75 000 SQ-T par lyophilisat oral

Code ATC : V01AA02

Liste I

Date de l'AMM : 08 février 2007 (reconnaissance mutuelle)

Extension d'indication : 2 avril 2010

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication chez l'enfant à partir de 5 ans.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Extrait allergénique standardisé de pollen de graminées de fléole des prés (*Phleum pratense*) 75 000 SQ-T par lyophilisat oral

1.2. Indication

« Traitement de désensibilisation afin de modifier l'évolution de la rhinite et de la conjonctivite allergiques déclenchées par les pollens de graminées chez les adultes **et les enfants (à partir de 5 ans)** ayant une symptomatologie clinique imputable à une allergie aux pollens de graminées avec confirmation diagnostique par un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées.

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

1.3. Posologie

« La posologie recommandée chez l'adulte et l'enfant (à partir de 5 ans) est de un lyophilisat oral (75 000 SQ-T) par jour. Aucune donnée clinique relative à une immunothérapie par Grazax n'est disponible chez l'enfant de moins de 5 ans et chez le sujet âgé (de plus de 65 ans).

Le traitement par Grazax doit être initié uniquement par des médecins expérimentés dans le traitement des pathologies allergiques et en mesure de traiter les réactions allergiques.

Le traitement chez l'enfant devra être conduit par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies allergiques chez l'enfant. La sélection des enfants pouvant bénéficier de ce traitement doit être rigoureuse en prenant en considération le niveau d'efficacité attendu dans cette population (voir rubrique 5.1).

Afin de permettre au patient et au médecin d'évaluer la signification d'éventuels effets indésirables et d'établir la conduite à tenir, la première prise de lyophilisat oral sera effectuée sous surveillance médicale pendant environ 20 à 30 minutes.

S'il n'est pas observé d'amélioration significative des symptômes pendant la première saison des pollens, la poursuite du traitement n'est pas justifiée.

La durée de traitement préconisée est de 3 ans. Des données d'efficacité sont disponibles chez l'adulte sur une période de trois ans de traitement et d'un an de suivi. Aucune donnée relative au traitement par Grazax au-delà d'une seule saison de pollens de graminées n'est disponible chez l'enfant.

Pour obtenir l'effet recherché au cours de la première saison des pollens de graminées, il est recommandé de débiter le traitement au moins 4 mois avant la date prévue du début de la saison des pollens de graminées. Si le traitement n'est débuté que 2 à 3 mois avant cette saison, il est néanmoins possible d'observer une certaine efficacité.

Grazax est un lyophilisat oral. Le comprimé de lyophilisat oral doit être libéré de la plaquette thermoformée avec des doigts secs et déposé immédiatement sous la langue où il se dissout instantanément.

Ne pas déglutir pendant au moins 1 minute. Ne pas absorber d'aliment ni de boisson dans les 5 minutes qui suivent la prise du médicament.

Le lyophilisat oral doit être administré immédiatement après l'ouverture de la plaquette thermoformée. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010) :

V :	Divers
V01 :	Allergènes
V01A :	Allergènes
V01AA :	Extraits allergéniques
V01AA02 :	Pollen de Graminées

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments strictement comparables

ORALAIR (demande d'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 en cours).

2.2.2 Médicaments non strictement comparables :

Les Allergènes Préparés pour un Seul Individu (APSI) régis par le décret du 23 février 2004, n'ont pas le statut de spécialités pharmaceutiques. Les APSI peuvent être administrés par voie sous-cutanée ou sublinguale.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les traitements symptomatiques des rhino-conjonctivites : antihistaminiques par voie orale, corticoïdes locaux ou oraux, cromones et décongestionnants.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé une étude de phase III.

3.1. Efficacité : étude GT-12

Méthode :

Etude randomisée (1 :1) en double aveugle, contrôlée versus placebo.

Principaux critères d'inclusion :

- patients âgés de 5 à 16 ans,
- ayant un antécédent de rhinoconjonctivite allergique induite par les pollens de graminées (avec ou sans asthme) ayant nécessité un traitement lors de la saison pollinique précédente,
- ayant un résultat positif au test cutané à l'allergène *Phleum pratense* (diamètre de la papule ≥ 3 mm) et un dosage des IgE spécifiques positif à l'allergène *Phleum pratense* (IgE \geq classe 2).

Principaux critères de non inclusion :

- antécédent d'allergie saisonnière attribuable à un autre allergène pendant ou recoupant partiellement la saison des pollens de graminées,
- antécédent d'allergie perannuelle avec ou sans asthme associé, provoquée par un allergène auquel le malade est régulièrement exposé et faisant l'objet d'un traitement symptomatique,
- antécédent d'asthme sévère ou non contrôlé,
- antécédent de dermatite atopique sévère, d'urticaire chronique ou d'angio-œdème

Traitement étudié : GRAZAX ou placebo en une prise par jour pendant au moins 16 semaines avant la saison pollinique 2007 et pendant toute la durée de celle-ci. La saison

pollinique a été définie comme la période commençant et finissant par 3 jours consécutifs avec un taux pollinique supérieur ou égal à 10 grains/m³.

Traitements associés autorisés en cas de persistance des symptômes, uniquement avec l'accord de l'investigateur :

- en 1^{ère} intention : antihistaminiques oraux et oculaires pour les symptômes de la rhinoconjonctivite et β -agonistes de courte durée d'action pour les symptômes de l'asthme,
- en 2^{ème} intention : corticoïde nasal pour les symptômes de la rhinoconjonctivite et inhalé pour les symptômes de l'asthme,
- en 3^{ème} intention, corticoïde oral.

Critères de jugement principaux :

- score des symptômes de la rhinoconjonctivite : l'intensité¹ de chacun des 6 symptômes (écoulement nasal, obstruction nasale, éternuement, prurit, yeux rouges, irrités, larmolement), était cotée de 0 à 3 et notée tous les jours par chaque patient sur l'ensemble de la saison pollinique ;
Le score pour 1 patient était la moyenne des notes attribuées chaque jour de la saison. Le score des symptômes pour un groupe correspondait à la moyenne des scores de chaque patient.
- score de consommation médicamenteuse pour la rhinoconjonctivite : il a été calculé de la même façon que le score des symptômes, à partir d'une cotation pré-déterminée des médicaments utilisés. Le score quotidien maximum était de 34.

Principaux critères de jugement secondaires

- score de symptômes de la rhinoconjonctivite durant le pic pollinique (période de 15 jours ayant le taux pollinique moyen cumulé le plus élevé),
- score de consommation médicamenteuse durant le pic pollinique,
- pourcentage de « bons jours ». Un « bon jour » étant un jour sans prise de médicament symptomatique et avec un score de symptômes ≤ 2 ,

Statistiques :

ANOVA pour les valeurs à distribution normales, test non paramétrique de Wilcoxon avec estimation de Hodje-Lehmann pour les autres.

Résultats :

Patients inclus :

Au total, 253 patients ont été inclus, 126 dans le groupe GRAZAX et 127 dans le groupe placebo.

Les caractéristiques des patients inclus figurent dans le *tableau 1*.

Tableau 1 : patients inclus

	GRAZAX (n=126)	PLACEBO (n=127)
Genre % (n)		
Filles	34% (43)	35% (44)
Garçons	66% (83)	65% (83)
Age (ans)		
Moyenne \pm écart-type	10,1 \pm 2,9	10,1 \pm 3,1
Médiane (étendue)	10 (5-16)	10 (5-16)
Intensité de l'allergie au pollen de graminées		
Légère	7% (9)	7% (9)
Modérée	62% (78)	69% (88)
sévère	31% (36)	24% (30)
Ancienneté de l'allergie au pollen de graminées (ans)		
Moyenne \pm écart-type	3,5 \pm 2,6	3,4 \pm 2,4
Médiane (étendue)	2,9 (0,5-12,6)	2,7 (1,6-4,6)
Asthme % (n)	42% (53)	39% (50)

1 0= absence, 1= symptômes légers, 2= symptômes modérés, 3= symptômes sévères.

La durée moyenne de la saison pollinique a été de 81,4 ± 23,9 jours (42 à 126 jours).
La durée moyenne de traitement avant le début de la saison pollinique a été de 17,1 semaines (7,9 à 23,4).

Les analyses d'efficacité ont inclus les patients dont les scores de symptômes et de consommation médicamenteuse étaient renseignés au moins 1 jour au cours de la saison pollinique, soit 117 patients dans le groupe actif et 121 sous placebo.

Critères de jugement principaux

- score de symptômes pendant la saison pollinique : les résultats figurent dans le *tableau 2*

Tableau 2 : score de symptômes *

	GRAZAX (n=117)	PLACEBO (n=121)
Moyenne ajustée [IC 95%]	2,18 [1,82-2,58]	2,80 [2,45-3,18]
Différence placebo-GRAZAX [IC 95%]	0,62 [0,10-1,15] p = 0,0215*	

* analyse paramétrique comparant les moyennes ajustées ; IC : intervalle de confiance

- score de consommation médicamenteuse pour la rhinoconjonctivite pendant la saison pollinique : les résultats figurent dans le *tableau 3*

Tableau 3 : score de consommation médicamenteuse pour la rhinoconjonctivite*

	GRAZAX (n=117)	PLACEBO (n=121)
Médiane [IC 95%]	0,78 [0,43-1,30]	1,19 [0,74-2,64]
Estimation de Hodje-Lehmann (placebo-GRAZAX) [IC 95%]	0,31 [0,01-0,68] p=0,016	

* analyse non paramétrique ; IC : intervalle de confiance

Critères de jugement secondaires

Leurs résultats figurent dans le *tableau 4*

Tableau 4 : principaux critères de jugement secondaires

	Grazax n=117	Placebo n=121	Différence absolue, p
Score de symptômes de la rhinoconjonctivite, pic pollinique*	2,84	3,91	1,07 ; p=0,006†
Score de consommation médicamenteuse, pic pollinique*	0,87‡	2,40‡	0,80 ; p=0,0013 §
Pourcentage de « bons jours », saison entière	51,57	42,33	9,24 ; p=0,0225†

* : période de 15 jours ayant le taux pollinique moyen cumulé le plus élevé ; † : analyse paramétrique ; ‡ : médiane ; § : analyse non paramétrique - estimation de Hodje-Lehmann (placebo-GRAZAX)

3.2. Tolérance

Etude GT-12

La tolérance a été étudiée sur la population ayant reçu au moins 1 comprimé de GRAZAX ou de placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents considérés comme probablement ou possiblement imputables au traitement figurent dans le *tableau 5*

Tableau 5 : effets indésirables

	Grazax n=117	Placebo n=121
Tous effets indésirables (% , n patients)	53% (67)	29% (37)
Prurit oral	32% (40)	2% (3)
Irritation de la gorge	10% (12)	2% (2)
Gonflement des lèvres	7% (9)	0
toux	5% (6)	2% (3)
Sorties d'essai pour effet indésirable	2% (3)*	0

* : 1 cas d'herpès labial+gonflement de la langue+dyspnée+prurit oral+irritation de la langue, 1 cas de gonflement de la face, 1 cas de prurit oral+irritation de la gorge+migraine.

Il n'y a pas eu d'événement indésirable grave considéré comme imputable au traitement.

RCP et PSUR

Le RCP de Grazax fait état de la survenue de rares cas de réactions allergiques systémiques sévères notifiés depuis la commercialisation.

Le PSUR le plus récent portant sur la période du 1^{er} août 2009 au 31 janvier 2010 a recensé 3 nouveaux cas (dont 2 graves) de réactions anaphylactiques chez des enfants. Pendant cette période l'exposition des patients à Grazax (tous âges confondus) a été de 9439 traitements-années.

3.3. Conclusion

L'étude GT-12, randomisée, contrôlée en double aveugle versus placebo a étudié l'efficacité de GRAZAX en désensibilisation sur l'évolution de la rhinite et de la conjonctivite allergiques déclenchées par les pollens de graminées chez l'enfant de 5 à 16 ans. Elle a montré une différence significative en faveur de Grazax par rapport au placebo pour :

- le score des symptômes de la rhinoconjonctivite allergique induite par les pollens de graminées pour l'ensemble de la saison pollinique (2,18 vs 2,80). A noter que le score maximum de cotation des symptômes était de 18.

- le score de consommation médicamenteuse pour la rhinoconjonctivite (0,78 vs 1,19). Le score maximum était de 34.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été : prurit oral, irritation de la gorge, gonflement des lèvres et toux. Trois enfants sont sortis d'essai pour effet indésirable. Il n'y a pas eu d'effet indésirable grave considéré comme imputable au traitement.

Le RCP et le PSUR le plus récent de Grazax mentionnent l'existence de rares cas de réactions allergiques systémiques sévères / réactions anaphylactiques.

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.

La spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est faible

Intérêt 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 Grazax ne permettent pas d'estimer l'impact attendu de Grazax 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 Grazax dans cette indication.

Il existe des alternatives thérapeutiques

Le service médical rendu par cette spécialité est faible

4.2. Amélioration du service médical rendu

La Commission de la Transparence a pris en compte la faible quantité d'effet de GRAZAX démontrée sur le traitement des rhinites et conjonctivites déclenchées par les pollens de graminées. Les APSI, utilisés dans ce traitement, n'étant pas des spécialités pharmaceutiques, n'ont fait l'objet ni d'une évaluation, ni d'une AMM. Il n'y a donc pas de donnée comparative ou d'évaluation de l'efficacité des APSI.

En conséquence, la Commission considère que GRAZAX apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la rhinite et de la conjonctivite allergiques, déclenchées par les pollens de graminées, chez les enfants à partir de 5 ans ayant une allergie exclusivement liée aux pollens de graminées et une réponse insuffisante aux traitements symptomatiques, à savoir antihistaminiques et/ou corticoïdes, quelle que soit leur forme d'administration.

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.

Stratégie thérapeutique² :

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 ou locale, aux corticoïdes locaux ou oraux, parfois aux cromones et aux décongestionnants.

Le traitement de désensibilisation nécessite que :

- Le patient soit motivé, la gêne subie suffisamment importante et le résultat du traitement symptomatique insuffisant ;
- L'allergène soit identifié par l'interrogatoire du patient et des tests cutanés et/ou sanguins.

La désensibilisation a fait ses preuves pour les acariens, la moisissure *Alternaria*, les pollens (graminées, pariétaires).

La voie injectable reste à ce jour le traitement de référence mais, depuis quelques années, on peut également proposer la voie sublinguale.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

GRAZAX 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

La population cible de GRAZAX est définie par les enfants de plus de 5 ans avec un diagnostic confirmé de rhinite allergique aux pollens de graminées insuffisamment contrôlés par les traitements symptomatiques.

D'après l'étude ISAAC³, dans les pays d'Europe de l'Ouest la prévalence de la rhinite allergique est estimée à 8,5 % chez les enfants âgés de 6-7 ans et à 14,4 % chez les enfants

2 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

3 Aït-Khaled N. & 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

âgés de 13-14 ans. En extrapolant ces données à la population française des 5-12 ans et 13-17 ans⁴, il y aurait environ 1 million d'enfants et adolescents atteints de rhinite allergique en France.

D'après l'étude de Bauchau et al.¹, une allergie aux pollens de graminées (présence d'IgE spécifiques) a été 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 traitement⁵.

Sur la base de ces données, on estime à environ 250 000 le nombre d'enfants et d'adolescents traités pour une rhinite allergique aux pollens de graminées.

Parmi les patients traités, près de 30 %⁶ décriraient un manque d'efficacité du traitement soit au total environ 70 000 enfants et adolescents.

La population cible de GRAZAX chez l'enfant et l'adolescent est estimée à environ 70 000.

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 l'extension d'indication et à la posologie de l'AMM.

Conformément à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique, la Commission souhaite que le traitement par GRAZAX soit instauré uniquement par des médecins expérimentés dans le traitement des pathologies allergiques.

Comme pour l'utilisation chez l'adulte, la Commission souhaite la mise en place d'une étude permettant de déterminer, dans les conditions réelles d'utilisation :

- les caractéristiques des patients traités pas Grazax : 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.

4.5.1 Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 15 %

4 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>)

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

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