



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

22 juillet 2009

**GRAZAX 75 000 SQ-T, lyophilisat oral**

**B/30 (CIP 378 011-6)**

**B/100 (378 012-2)**

**Laboratoires ALK ABELLO**

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

Liste I

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

Motif de la demande : Réévaluation du niveau d'ASMR suite au dépôt de données complémentaires

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

## 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 la rhinite et de la conjonctivite allergiques déclenchées par les pollens de graminées chez les adultes 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. »

### 1.3. Posologie

« La posologie recommandée chez l'adulte 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 ou l'adolescent (< 18 ans) et chez le sujet âgé (> 65 ans).

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

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.

Des données d'efficacité sont disponibles sur une période de traitement continu de deux ans. 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.

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. Le traitement continu quotidien par Grazax pendant au moins 2 ans entraîne progressivement un effet immunomodulateur. La durée de traitement préconisée est de 3 ans.

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 (2009) :

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

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

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, cromones et décongestionnants.

## 3. RAPPEL DU PRECEDENT AVIS DE LA COMMISSION

Avis du 7 novembre 2007

Le service médical rendu par GRAZAX est modéré.

Amélioration du service médical rendu :

Au regard de la quantité d'effet observée dans l'étude présentée et en l'absence de données comparatives fiables, la Commission de la Transparence considère que GRAZAX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge.

## 4. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé les résultats de l'extension de l'étude GT-08 : 3<sup>ème</sup> année de traitement (2007) et 1<sup>ère</sup> année de surveillance sans traitement (2008). Les résultats des deux premières années de traitement (2005 et 2006) avaient été présentés à la commission de la transparence et pris en compte dans son avis en 2007<sup>1</sup>.

### 4.1. Efficacité : Etude GT-08

#### Méthode :

- Etude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo.
- Critères d'inclusion : adultes entre 18 et 65 ans ayant depuis au moins 2 ans des épisodes de rhino-conjonctivite induite par les pollens de graminées, un résultat positif au prick test (diamètre de la papule cutanée > 3 mm), un dosage des IgE spécifiques positif à l'allergène de *Phleum pratense*.
- Critères de jugement principaux :
  - score quotidien moyen des symptômes de rhino-conjonctivite (6 symptômes, chacun coté de 0 à 3 : écoulement nasal, obstruction nasale, éternuement, irritation, yeux rouges irrités et larmolement)
  - score de consommation médicamenteuse moyen (les traitements et posologies autorisés ont été définis en fonction de l'intensité des symptômes pour la rhinoconjonctivite et pour l'asthme et un score a été attribué à chaque traitement)
- Durée de l'étude :
  - Pour la première partie de l'étude (saison pollinique 2005) le traitement a été débuté au moins 16 semaines avant le début prévu de la saison des pollens de graminées et poursuivi pendant toute la saison 2005.
  - Les sujets ayant accepté de participer à l'extension de l'étude devaient continuer le traitement pendant 2 ans supplémentaires (2006 et 2007) et être suivis pendant l'année 2008, sans traitement.

#### Résultats

- Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables dans les deux groupes. Les résultats d'efficacité figurent dans le *tableau 1* :

Tableau 1 : résultats d'efficacité

Année	2005 Placebo/GRAZAX	2006 Placebo/GRAZAX	2007 Placebo/GRAZAX	2008 (sans traitement) Placebo/GRAZAX
N inclus- n analysés*	318-286/316-282	162-144/ 189-172	138-127/ 170-160	126-115/ 157-142
Score de symptômes moyen	4,14 / 2,85†	3,76 / 2,40†	3,59 / 2,56‡	3,63 / 2,68§
Différence des moyennes (%) [IC 95%]	1,29 (31%) [0,90 ; 1,68]	1,36 (36%) [0,86 ; 1,86]	1,04 (29%) [0,52 ; 1,56]	0,95 (26%) [0,40 ; 1,50]
Score médicamenteux moyen	2,68 / 1,65†	3,19 / 1,74†	3,04 / 1,82§	3,25 / 2,32
Différence des moyennes (%) [IC 95%]	1,03 (39%) [0,63 ; 1,44]	1,45 (46%) [0,75 ; 2,16]	1,22 (40%) [0,52 ; 1,92]	0,93 (29%) [0,14 ; 1,72]

\*patients ayant rempli leur carnet de suivi ; † : p<0,001 anova ; ‡ : p=0,0001 anova ; § : p=0,0007 anova ; || : p=0,0215 anova ;

1 Dahl R et al. « Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis » J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 434-40

Les scores de symptômes et médicamenteux moyens dans le groupe GRAZAX ont été significativement plus faibles que ceux observés dans le groupe placebo au cours de chaque année de traitement et pendant l'année de suivi sans traitement.

#### **4.2. Tolérance**

Les événements indésirables ont été moins fréquents au cours de la 3<sup>ème</sup> année de l'étude qu'au cours des deux premières années.

Au cours de la 3<sup>ème</sup> année de traitement, 64% des patients ont signalé au moins un événement indésirable dans le groupe GRAZAX et 64% dans le groupe placebo. Quinze pour cent des événements indésirables ont été considérés comme imputable au traitement dans le groupe GRAZAX et 8% dans le groupe placebo ; ils ont été d'intensité légère ou modérée. Les événements indésirables considérés comme imputable au traitement ont été le plus souvent : prurit oral, prurit auriculaire, œdème de la bouche, irritation de la gorge. Un sujet est sorti d'essai à la suite d'un événement indésirable d'intensité modérée considéré comme imputable au traitement (crise d'asthme).

Le RCP de GRAZAX précise que les effets indésirables notés très fréquemment (>1/10) ont été des réactions allergiques locales buccales, en général d'intensité légère à modérée. Dans la majorité des cas, les réactions sont apparues précocement au cours du traitement, ont duré de quelques minutes à plusieurs heures et ont eu tendance à disparaître spontanément dans les 1 à 7 jours suivants.

Les effets indésirables mentionnés au cours de la première année de traitement, sont les suivants :

- Très fréquents (>1/10) : prurit auriculaire, irritation de la gorge, éternuements, œdème buccal, prurit buccal,
- Fréquents (>1/100 < 1/10) : céphalées, paresthésie buccale, prurit oculaire, conjonctivite, toux, asthme, pharyngite, irritation des voies nasales, constriction du pharynx, gonflement bucco-pharyngé, dyspepsie et nausées, gêne au niveau buccal, gonflement de la langue ou glossodynie, prurit cutané.
- Peu fréquents (>1/100 < 1/10) : étourdissements, œdème palpébral, bronchospasme, gêne laryngée, œdème pharyngé, angio-œdème avec œdème du visage, de la cavité buccale et du pharynx, urticaire

D'autre part, il est précisé dans le RCP que « les réactions systémiques pouvant survenir incluent flush, prurit intense de la paume des mains, de la plante des pieds et des autres régions du corps (de type urticarien). Une sensation de chaleur, de malaise général, une agitation/anxiété peuvent également apparaître. En cas d'apparition de réactions systémiques sévères, d'angio-œdème, de troubles de la déglutition, de dyspnée, de modification de la voix ou de gêne laryngée, un médecin devra être immédiatement contacté. »

#### **4.3. Conclusion**

Une étude randomisée, en double aveugle contre placebo, comportant 3 ans de traitement et 1 an de suivi sans traitement, a testé l'efficacité et la tolérance de GRAZAX. Cette spécialité a été chaque année significativement plus efficace que le placebo sur un score quotidien moyen des symptômes de rhino-conjonctivite, y compris pendant l'année de suivi sans traitement. Il est à noter que la différence des moyennes des scores d'efficacité est comprise entre 0,9 et 1,5, pour une échelle de 0 à 18.

Les patients sous GRAZAX ont également utilisé moins de traitements de secours à visée symptomatique.

Les effets indésirables notés très fréquemment chez les patients traités par GRAZAX ont été des réactions allergiques buccales, en général d'intensité légère à modérée et disparaissant spontanément dans les 1 à 7 jours suivants. Rarement, des réactions systémiques sévères, urticaire, angio-œdème, œdème du pharynx ont été signalés.

## 5. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 5.1. Réévaluation du Service médical rendu

Le service médical rendu par GRAZAX est faible.

### 5.2. Réévaluation de l'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. De plus, 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. Il n'existe enfin pas d'alternative à GRAZAX ayant démontré d'efficacité.

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 des patients n'ayant pas d'allergie liée à des allergènes multiples et ayant une réponse insuffisante aux traitements symptomatiques, à savoir antihistaminiques et/ou corticoïdes, quelle que soit leur forme d'administration.

### 5.3. Place dans la stratégie thérapeutique

- Stratégie thérapeutique<sup>2</sup>

Le traitement repose sur trois interventions : 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, parfois aux cromones et aux décongestionnants.

Le traitement de désensibilisation nécessite plusieurs conditions :

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

La désensibilisation peut être effectuée par voie injectable ou par voie sublinguale.

- Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

GRAZAX est un traitement de seconde intention, en cas d'efficacité insuffisante du traitement symptomatique.

### 5.4. Population cible

La population cible de GRAZAX est constituée par les adultes ayant une rhinite ou une conjonctivite allergique aux pollens de graminées (confirmation par test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques) répondant insuffisamment aux traitements symptomatiques, à savoir antihistaminiques et/ou corticoïdes, quelle que soit leur forme d'administration, et suffisamment importante et invalidante pour nécessiter le recours à un traitement de désensibilisation.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- La prévalence de la rhinite allergique en France dans la population générale adulte est de 24,5%<sup>2</sup> ce qui représente, d'après les projections INSEE de la population française en 2008, 9,7 millions de personnes âgées de 18 à 65 ans.
- Selon la base Thales, parmi les 4,0 millions de patients de plus de 18 ans traités pour une rhinite allergique, 1 200 000 patients seraient traités à la fois par antihistaminiques et corticoïdes locaux.

<sup>2</sup> Bousquet J, Khaltaev N *et al.* Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA<sup>2</sup>LEN and AllerGen). Allergy 2008; 63:S8-160

- Les allergies aux pollens de graminées seraient présentes chez environ 50% des sujets ayant un diagnostic clinique de rhinite allergique<sup>3</sup>. Les adultes ayant une rhinite allergique aux pollens de graminées traités par antihistaminiques et corticoïdes locaux représenteraient donc une population de 600 000 personnes.
- D'après une étude réalisée en Angleterre de 1998 (White<sup>4</sup>), 54% des patients décrivent un contrôle faible ou insuffisant de leurs symptômes malgré une prescription locale d'antihistaminiques et de corticoïdes et d'après une enquête française de 2008<sup>5</sup>, 5% des patients traités par antihistaminiques et 8% des patients traités par corticoïdes locaux ne sont pas satisfaits de leur traitement.

Sur ces bases, la population cible de GRAZAX serait comprise entre 80 000 et 320 000 personnes.

### **5.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Le traitement par GRAZAX 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 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.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 35%

---

3 Bachau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis on Europe. Eur. Respir.J 2004; 24: 758-764

4 White P, Smith H, Baker N et Al. Symptom control in patients with hay fever in UK general practice: how well are doing and is there a need for allergen immunotherapy? Clin Exp allergy 1998;28:266-70.

5 Demoly P, Didier A *et al.* Physician and patient survey of allergic rhinitis in France: perceptions on prevalence, severity of symptoms, care management and specific immunotherapy. Allergy. 2008; 63: 1008-10014