



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

7 novembre 2007

**GRAZAX 75 000 SQ-T, lyophilisat oral**  
**B/30 (CIP 378 011-6)**  
**B/100 (378 012-2)**

**Laboratoires ALK ABELLO A/S**

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

Liste I

Date de l'AMM : 08 février 2007

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Extrait allergénique standardisé de pollen de graminées de phléole 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 et l'adolescent (< 18 ans) et chez le sujet âgé (> 65 ans).

Le traitement par GRAZAX doit être débuté uniquement par des médecins expérimentés dans le traitement des maladies allergiques.

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

A ce jour, l'efficacité d'un traitement par GRAZAX n'a pas été établie au-delà de la première saison pollinique suivant la mise en route du traitement. S'il n'est pas observé d'amélioration significative des symptômes pendant la première saison des pollens, la poursuite du traitement l'année suivante n'est pas justifiée.

Pour observer l'effet clinique recherché au cours de la première saison, il est recommandé de commencer le traitement au moins 4 mois avant la date habituelle du début de la saison des pollens de graminées et de poursuivre ce traitement pendant toute la saison de ces pollens. 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.

(Cf. RCP)

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2006 :

V : Divers  
01 : Allergènes  
A : Allergènes  
A : Extraits allergéniques  
02 : Pollen de Graminées

## 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les allergènes préparés spécialement pour l'individu (APSI) régis par le décret du 23 février 2004, n'ayant pas le statut de spécialités pharmaceutiques. Les APSI peuvent être administrés par voie sous-cutanée ou sublinguale.

## 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

# 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

## 3.1. Efficacité

### Etude GT-8<sup>1</sup>

Objectif : comparer l'efficacité et la tolérance de la spécialité GRAZAX (n=316) à celles du placebo (n=318) chez des adultes ayant une rhino-conjonctivite induite par les pollens de graminées.

### Méthodologie :

- 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 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 médicamenteux (nombre de jours et posologie des traitements de secours)
- Durée de l'étude : le traitement a été débuté au moins 16 semaines avant le début prévu de la saison des pollens de graminées et a été poursuivi pendant toute la saison

### Résultats :

- Les résultats présentés concernent la première année ; un suivi de 2 ans a été prévu dans le protocole de l'étude.
- Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables dans les deux groupes. Parmi ces patients, 25% (161/634) étaient asthmatiques.
- Le nombre de sorties d'essai a été de 46 dans le groupe placebo (dont 8 pour effets indésirables) et de 42 dans le groupe GRAZAX (dont 16 pour effets indésirables). L'analyse a donc porté sur 286 patients du groupe placebo et 282 patients du groupe GRAZAX.
- Le score moyen journalier des symptômes a été de 2,4 dans le groupe traité et de 3,4 dans le groupe placebo, soit une différence de 30% ( $p < 0,05$ )
- Par ailleurs, 68% des patients du groupe traité ont utilisé un traitement de secours contre 80% dans le groupe placebo ( $p < 0,05$ ).

---

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

Tableau 1 : Résultats

	Placebo (n=286)	GRAZAX (n=282)	Δ (IC à 95%)
Score de symptômes	3,37	2,36	-1,01 [-1,33 ; -0,69]
Score médicamenteux	2,23	1,38	-0,85 [-1,20 ; -0,50]

Cette étude randomisée, en double aveugle, a montré une efficacité de GRAZAX supérieure à celle du placebo sur des scores symptomatiques et médicamenteux. La signification clinique d'une différence d'un seul point sur une échelle de 18 est discutable.

Données sur la seconde année pollinique (fournies par le laboratoire) :

- Parmi les patients de la première année, 351 (189 du groupe GRAZAX et 162 du groupe placebo) ont accepté de poursuivre l'étude pour une deuxième année
- L'étude a été réalisée dans les mêmes conditions que la première année,
- Résultats : le score de symptômes a été de 3,76 chez les patients sous placebo contre 2,4 chez les patients sous GRAZAX ( $p < 0,05$ ) ; le score médicamenteux a été de 3,19 sous placebo et de 1,74 sous GRAZAX ( $p < 0,05$ )

### 3.2. Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés très fréquemment ( $>1/10$ ) chez les patients traités par GRAZAX ont été des réactions allergiques locales buccales, en général d'intensité légère à modérée, disparaissant spontanément dans les 1 à 7 jours suivants, même en cas de poursuite du traitement.

Les autres effets indésirables rencontrés très fréquemment ( $>1/10$ ) ont été un prurit auriculaire, des irritations de la gorge et des éternuements, de l'œdème et du prurit buccal.

Des réactions systémiques pouvant survenir incluent : flushs (bouffées vasomotrices), prurit de type urticarien, sensation de chaleur ou de malaise général. En cas d'apparition de réactions systémiques sévères, un médecin devra être immédiatement contacté.

### 3.3. Conclusion

Dans une étude randomisée, en double aveugle, avec des données disponibles pendant deux saisons polliniques, GRAZAX s'est montré plus efficace que le placebo sur un score symptomatique (réduction significative du risque relatif de 30%). Les patients sous GRAZAX ont également utilisé moins de traitements de secours à visée symptomatique.

Des questions peuvent se poser quant à la pertinence clinique d'une réduction d'un seul point sur une échelle de 18 pour ces affections généralement bénignes.

Les effets indésirables rapportés 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 et quelques réactions systémiques à type de flush ou parfois sensation de malaise.

## 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.

Le rapport efficacité / effets indésirables est moyen

GRAZAX est un traitement préventif

Il s'agit d'un traitement de seconde intention

#### Intérêt en termes de santé publique :

La rhino-conjonctivite 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 établie de santé publique. Les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact attendu de Grazax sur la qualité de vie par rapport à la prise en charge thérapeutique actuelle de la rhino-conjonctivite allergique. En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour Grazax.

Le service médical rendu par GRAZAX dans cette indication est modéré

### 4.2. 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.

### 4.3. 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'elle entraînent.

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, 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
- Il faut disposer d'un bon allergène. La désensibilisation a fait ses preuves pour les acariens, la moisissure *Alternaria*, les pollens (graminées, pariétales)

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

GRAZAX pourra être proposée chez des patients ayant des épisodes de rhino-conjonctivite depuis au moins 2 ans, en cas de traitement symptomatique par antihistaminiques ou corticoïdes insuffisamment efficace. 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 constituée par les adultes ayant une rhinite ou une conjonctivite allergique aux pollens de graminées (confirmation par test cutanée et/ou présence d'IgE spécifiques) suffisamment importante et invalidante pour nécessiter le recours à un traitement de désensibilisation.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- Les rhino-conjonctivites allergiques aux pollens de graminée, rencontrés en pratique entre le mois de mai et d'août, touchent environ 12% de la population française.
- Parmi eux, la moitié serait des adultes ; en effet, aucune donnée clinique n'est disponible chez l'enfant et l'adolescent (< 18 ans) et chez le sujet âgé (> 65 ans).
- Dans cette population, un quart (avis d'expert) pourrait nécessiter la mise en place d'un traitement de type GRAZAX

Sur ces bases, la population cible de GRAZAX serait d'environ 900 000 personnes.

#### **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.

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 35%