



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 février 2011

GRAZAX 75 000 SQ-T, lyophilisat oral

B/30 (CIP : 378 011-6)

B/90 (CIP : 381 472-0)

B/100 (CIP: 378 012-2)

Laboratoires ALK ABELLO

Extrait allergénique de pollen de fléole des prés

Code ATC (2010) : V01AA02

Liste I

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

Extension d'indication chez l'enfant à partir de 5 ans : 2 avril 2010

Motif de la demande : réévaluation du SMR chez l'adulte suite au dépôt de données complémentaires.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique 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 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.

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 pollen 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 allergiques : antihistaminiques par voie orale, corticoïdes locaux ou oraux, cromones et décongestionnants.

3. RAPPEL DES PRECEDENTS 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.

Avis du 22 juillet 2009

(Demande de réévaluation du niveau d'ASMR suite au dépôt de données complémentaires)

Le service médical rendu par GRAZAX est faible.

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.

Avis du 21 juillet 2010

(Extension d'indication chez l'enfant à partir de 5 ans)

Le service médical rendu par cette spécialité est faible

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. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé les données de la 5^{ème} année de l'étude GT-08 : deuxième année de suivi sans traitement.

Cette étude randomisée en double aveugle versus placebo réalisée chez l'adulte comprenait une partie avec traitement (3 ans : 2005, 2006 et 2007) et une partie de suivi sans traitement (2008 et 2009).

Les résultats des deux premières années de traitement (2005 et 2006) ont été présentés à la Commission de la Transparence en 2007 (avis du 7 novembre 2007).

Les résultats de la dernière année de traitement (2007) et de la première année de suivi sans traitement (2008) ont été présentés à la Commission de la Transparence en 2009 (Avis du 22 juillet 2009).

4.1. Efficacité

Méthode :

- Etude contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle. Le double aveugle a été maintenu pendant les 5 ans de l'étude.
- Critères d'inclusion : adultes entre 18 et 65 ans ayant eu 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 rhino conjonctivite et pour l'asthme et un score a été attribué à chaque traitement).
- Traitement :
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 ont continué le traitement pendant 2 ans supplémentaires (2006 et 2007) et ont été suivis pendant les années 2008 et 2009 sans recevoir de traitement.

Résultats

Rappel : les résultats des 4 premières années de l'étude figurent dans le *tableau 1*. L'étude devait initialement porter sur une saison pollinique ; il a ensuite été décidé par amendement de l'étendre à un total de 3 ans de traitement et 2 ans de suivi sans traitement. Parmi les 546 patients ayant participé à la première année d'étude, 68 avaient été inclus dans des centres qui ont été fermés à la fin de la première année et 127 n'ont pas accepté de participer à l'extension de l'étude.

Tableau 1 : résultats d'efficacité des 4 premières années de l'étude

Année	2005 Placebo/GRAZAX	2006 Placebo/GRAZAX	2007 Placebo/GRAZAX	2008 (sans traitement) Placebo/GRAZAX
N inclus- <i>n</i> 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 ;

Au total, 258 patients ont participé à la 5^{ème} année d'étude. Leur répartition et les résultats de cette 5^{ème} année d'étude figurent dans le *tableau 2*

Tableau 2 : résultats d'efficacité de la 5^{ème} année d'étude

	Placebo	Grazax
N inclus- <i>n</i> analysés*	113 / 104	145/ 137
Score de symptômes moyen	3,4	2,56
Différence des moyennes (%) [IC 95%]	0,84 (24,8%) [0,28 ; 1,4] †	
Score médicamenteux moyen	3,04	2,42
Différence des moyennes (%) [IC 95%]	0,62 (20,3%) [-0,15 ; 1,38] ‡	

* : avec données en cours de saison pollinique ; † : p=0,0037 ANOVA ; ‡ : non significatif ANOVA

4.2. Tolérance

Pendant les 5 années de l'étude, les événements indésirables considérés comme imputables au traitement les plus fréquents ont été des effets indésirables locaux tels que prurit oral et œdème de la langue.

Au total, 42 événements graves ont été notés pendant les 5 ans de l'étude, 24 dans le groupe placebo et 18 dans le groupe GRAZAX. Aucun n'a été considéré comme imputable au traitement. Il n'y a pas eu de réaction anaphylactique pendant les 5 ans de l'étude.

Pendant les années de suivi sans traitement, il n'a pas été noté de survenue d'effets indésirables à long terme liés au traitement.

Au total depuis la commercialisation de GRAZAX, 31 réactions anaphylactiques (ou réactions allergiques systémiques) ont été notées, dont 17 graves parmi lesquelles 6 sont survenues entre 2 jours et 8 semaines après l'instauration du traitement.

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 quelques minutes à plusieurs heures et ont eu tendance à disparaître spontanément dans les 1 à 7 jours suivants.

Les effets indésirables notés au cours des essais cliniques chez l'adulte ont été :

- Très fréquents (>1/10) : prurit auriculaire, irritation de la gorge, éternuements, œdème buccal, prurit buccal,
- Fréquents (>1/100 < 1/10) : céphalées, paresthésies buccales, 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, urticaire.
- Peu fréquents (>1/1000 < 1/100) : étourdissements, œdème palpébral, bronchospasme, gêne laryngée, œdème pharyngé, angio-œdème avec œdème du visage, de la cavité buccale et du pharynx.

De rares cas de réactions allergiques systémiques sévères ont été rapportés depuis la commercialisation, soulignant l'importance de débiter le traitement sous surveillance médicale.

Les réactions systémiques pouvant survenir incluent: flushs (bouffées vasomotrices), 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 trouble de la déglutition, de dyspnée, de modification de la voix, d'hypotension 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 puis 2 ans de suivi sans traitement a testé l'efficacité et la tolérance de GRAZAX.

Au cours de la 2^{ème} année sans traitement, seul un tiers des patients initialement inclus ont été évalués. Chez ces patients, cette spécialité a été statistiquement plus efficace que le placebo sur le score quotidien moyen des symptômes de rhino-conjonctivite mais la différence des moyennes des scores d'efficacité n'a été que de 0,84 pour un score de 0 à 18. Le score moyen de consommation de médicaments à visée symptomatique n'a pas été différent entre GRAZAX et le placebo.

Les effets indésirables notés très fréquemment (> 1/10) chez les patients traités par GRAZAX ont été des réactions allergiques buccales, en général d'intensité légère à modérée qui ont duré de quelques minutes à plusieurs heures et ont eu tendance à disparaître spontanément dans les 1 à 7 jours suivants. Rarement, des réactions systémiques sévères, angio-œdème, œdème du pharynx ont été signalés.

5. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. 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.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

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 s'agit d'un traitement de seconde intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques qui n'ont pas fait l'objet d'une évaluation (APSI).

Le service médical rendu par GRAZAX est faible

5.2. 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. A noter que, 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 données comparatives 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 ayant une allergie exclusivement liée aux pollens de graminées 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

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

5.3.1 Stratégie thérapeutique¹²

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, pariétales).

5.3.2 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 ou pris trop fréquemment. Si après une année de traitement il n'est pas observé de réduction significative des symptômes, la poursuite du traitement l'année suivante n'est pas justifiée.

5.4. Population cible

La population cible adulte de GRAZAX est constituée par les patients ayant un diagnostic de rhinite allergique aux pollens de graminées (confirmé par tests cutanés et/ou présence d'IgE spécifiques) insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques.

La prévalence de la rhinite allergique en France dans la population générale adulte est estimée à 24,5 %¹ ce qui représente, d'après les projections INSEE de la population française en 2010 environ 9,8 millions de personnes âgées de 18 à 65 ans.

Selon l'étude de Bauchau et al³, une allergie aux pollens de graminées (présence d'IgE spécifiques) était détectée chez 52 % des patients avec un diagnostic de rhinite allergique. Parmi les patients ayant eu un diagnostic de rhinite allergique au cours de l'étude, 46 % avaient déjà été diagnostiqués préalablement à l'enquête, dont 85% relevaient d'un traitement médicamenteux. Parmi ceux-ci, 79 % recevaient un traitement. Sur ces bases, la population traitée pour une rhinite allergique aux pollens de graminées est estimée à environ 1,5 million d'adultes.

Parmi les patients traités, près de 30 %⁴ décriraient un manque d'efficacité du traitement soit 450 000 adultes.

La population cible de GRAZAX est estimée à environ 450 000 adultes.

1 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

2 Brozek J L, Bousquet J *et al.* Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision, *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76

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

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

5.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de 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'indication et posologie de l'AMM.

La Commission de la Transparence recommande que la prise en charge de la spécialité GRAZAX soit conditionnée aux faits que le traitement soit débuté par des médecins expérimentés dans le traitement des maladies allergiques et que la première prise de lyophilisat oral soit effectuée sous surveillance médicale pendant vingt à trente minutes, afin de permettre au patient et au médecin d'évaluer la signification d'éventuels effets secondaires et d'établir la conduite à tenir.

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.

La Commission regrette que d'autres traitements qui n'ont pas le statut de spécialités pharmaceutiques et qui n'ont jamais été évalués soient remboursés à 65%.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 15%