

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
23 octobre 2019

Date d'examen : 4 septembre 2019

L'avis de la Commission de la transparence adopté le 18 septembre 2019 a fait l'objet d'observations écrites examinées le 23 octobre 2019.

Extrait allergénique standardisé d'ambrosie à feuille d'armoise
(*Ambrosia artemisiifolia*)

RAGWIZAX 12 SQ-Amb, lyophilisat oral

B/3 plaquettes de 10 lyophilisats (CIP : 34009 301 517 0 9)

B/9 plaquettes de 10 lyophilisats (CIP : 34009 550 569 4 2)

Laboratoire S.A. ALK-ABELLO

Code ATC	V01AA010 (extrait allergénique standardisé)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« RAGWIZAX est indiqué chez l'adulte, pour le traitement de la rhinite allergique, associée ou non à une conjonctivite, déclenchée par le pollen d'ambrosie insuffisamment contrôlée par les médicaments symptomatiques. Le diagnostic de l'allergie au pollen d'ambrosie est fondé sur une histoire clinique évocatrice et la confirmation par la positivité d'un test de sensibilisation (prick test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques) au pollen d'ambrosie (<i>Ambrosia spp.</i>). »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Faible
ASMR	Prenant en compte : - la qualité de la démonstration (études comparatives, randomisées, en double aveugle) mais aussi l'inclusion de patients qui n'étaient pas obligatoirement en échec des traitements symptomatiques, - la faible quantité d'effet de RAGWIZAX démontrée par rapport au placebo sur un score composite prenant en compte la sévérité des symptômes et la consommation de traitements symptomatiques (critère de jugement principal) - le risque de réactions allergiques anaphylactique sévères, - l'absence de données d'efficacité en termes de qualité de vie dans une affection qui a un fort impact sur celle-ci, la Commission considère que RAGWIZAX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge, chez l'adulte, de la rhinite allergique, associée ou non à une conjonctivite, déclenchée par le pollen d'ambrosie, insuffisamment contrôlée par les médicaments symptomatiques.
ISP	RAGWIZAX n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	RAGWIZAX est un traitement de seconde intention de la rhinite allergique, associée ou non à une conjonctivite, déclenchée par le pollen de l'ambrosie, modérée à sévère, insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	02/09/2018 (procédure décentralisée)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	V V01 V01A V01AA V01AA010	Divers Allergènes Allergènes Extraits allergéniques Herbacées

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de RAGWIZAX 12 SQ-Amb, extrait allergénique standardisé d'ambrosie à feuille d'armoise (*Ambrosia artemisifolia*) dans l'indication de l'AMM.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« RAGWIZAX est indiqué chez l'adulte, pour le traitement de la rhinite allergique, associée ou non à une conjonctivite, déclenchée par le pollen d'ambrosie insuffisamment contrôlée par les médicaments symptomatiques. Le diagnostic de l'allergie au pollen d'ambrosie est fondé sur une histoire clinique évocatrice et la confirmation par la positivité d'un test de sensibilisation (prick test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques) au pollen d'ambrosie (*Ambrosia spp.*). »

04 POSOLOGIE

« Adulte :

Posologie recommandée : 1 lyophilisat oral (12 SQ-Amb) par jour.

Pour obtenir l'effet clinique recherché au cours de la première saison pollinique de l'ambrosie, il est recommandé de débuter le traitement au moins 12 semaines avant la date prévue du début de la saison pollinique de l'ambrosie et de le poursuivre pendant toute la saison.

Les recommandations internationales préconisent une durée d'immunothérapie allergénique d'environ 3 ans pour modifier l'évolution de la maladie. Les données d'efficacité disponibles avec RAGWIZAX se limitent à une période d'un an de traitement. L'efficacité à long terme (modification de l'évolution de la maladie allergique) n'a pas encore été établie. S'il n'est pas observé d'amélioration pendant la première saison pollinique, la poursuite du traitement n'est pas justifiée.

Patients âgés :

L'expérience clinique chez les sujets de 50 ans et plus, est limitée.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de RAGWIZAX chez les enfants âgés de 0 à 17 ans n'ont pas encore été établies. RAGWIZAX n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible dans la population pédiatrique. »

► La pathologie

Les signes cliniques de la rhinite allergique sont des éternuements, une rhinorrhée, un prurit et une obstruction nasale. Les rhinites allergiques peuvent être classées selon leur durée et leur intensité¹. Une première classification distingue la rhinite saisonnière de la rhinite perannuelle. La deuxième classification, plus récente, issue des Recommandations ARIA^{2,3}, et modifiée par Braun et al. (2010)¹, distingue la rhinite allergique intermittente (durée ≤ 4 semaines consécutives par an) de la rhinite allergique persistante (durée > 4 semaines). Deux groupes de sévérité ont été retenus : les formes sévères responsables d'une altération de la qualité de vie (formes modérées à sévères pour le consensus ARIA) et les autres formes qualifiées de légères.

La rhino-conjonctivite allergique, toutes causes confondues, affecte environ 17 % à 28,5 % de la population en Europe⁴. La moitié des rhino-conjonctivites allergiques sont déclenchées par des expositions aux pollens⁵. Elle est associée à un asthme allergique dans 10 à 40 % des cas⁶. Sa prévalence a été multipliée par 3 en 25 ans dans la population française. Les hypothèses pour expliquer cette progression sont multiples : l'urbanisation, les conditions climatiques, la pollution atmosphérique, les taux élevés d'ozone, le stress, etc...⁷

L'allergie à l'ambrosie est provoquée par les allergènes libérés par les pollens des plantes appartenant au genre *Ambrosia*. Celui-ci regroupe diverses plantes de la famille des Astéracées (ou Composées) dont la plus répandue est l'ambrosie à feuilles d'armoise (*Ambrosia artemisiifolia* L.), plante herbacée envahissante originaire d'Amérique du Nord, à pollinisation anémophile (transportée par le vent), avec une floraison de mi-juillet à début octobre. Cette plante se loge sur les bords de routes, les cultures de printemps, les friches agricoles et urbaines ou encore les berges de rivières.

En moyenne, plus de 10 % des habitants de la région Auvergne Rhône-Alpes, région française la plus envahie, souffrent d'allergies à l'ambrosie à feuilles d'armoise ; ce chiffre atteint 21 % dans les zones les plus exposées à son pollen⁸. La lutte contre l'ambrosie est une préoccupation majeure de santé publique comme en témoignent les campagnes d'arrachage inscrites dans les priorités du plan santé national 2015. Ces campagnes s'accompagnent de nuages d'allergènes très allergisants pour ceux qui s'y emploient en raison de la présence d'allergènes non seulement dans les pollens mais également dans la tige et les feuilles de la plante.

En termes d'allergie, un seuil de 5 grains/m³ d'ambrosie à feuilles d'armoise suffirait à déclencher des symptômes⁹. La rhinite allergique déclenchée par ce pollen est particulière par sa sévérité, sa durée et son association à un asthme (environ 50 % des cas)¹⁰. L'allergie à l'ambrosie se manifeste cliniquement par une rhinite allergique ± associée à une conjonctivite et/ou un asthme. Elle peut apparaître tard dans la vie et provoquer des manifestations particulières comme un prurit auriculaire, des sinusites aiguës ou même des manifestations cutanées à type d'eczéma dans

¹ Braun J-J, Devillier P, Wallaert B, et al. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et physiopathologie exclues) – texte long. Rev Mal Respir 2010 ; 27 : S79-S105

² Bousquet et al. Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy 2008;63(Suppl. 86):8-160.

³ Brozek J.L. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines. 2010 Revision. The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2010;126:466-76

⁴ Brozek J.L., Bousquet J., Agache I et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines - 2016 revision. J Allergy Clin Immunol 2017;40:950-958

⁵ Bauchau V & Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. Eur Respir J 2004;24:758-764

⁶ Bousquet : Enquête sur le poids de la rhinite allergique en France. A survey of the burden of allergic rhinitis in France. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 2008 ;48:382-389

⁷ D. Charpin, D. Caillaud : Épidémiologie de l'allergie pollinique. Revue des Maladies Respiratoires 2014;31:365-374

⁸ Thibaudon M. Histoire de l'ambrosie et de l'allergie au pollen d'ambrosie. Environ Risque Sante 2016;15:115-125. doi : 10.1684/ers.2016.0843

⁹ Kuan-Wei Chen. Ragweed Pollen Allergy: Burden, Characteristics, and Management of an Imported Allergen Source in Europe. Int Arch Allergy Immunol 2018;176:163-180

¹⁰ C. Déchamp : Pollinoses dues aux ambrosies. Revue des Maladies Respiratoires 2013;30:316-327

10 % des cas¹⁰. Du fait de la similarité de protéines allergisantes d'ambroisie et de certains aliments, il est fréquent d'observer des allergies alimentaires croisées, notamment au céleri, à la banane et au melon.

► La prise en charge

En cas d'allergie, la première mesure à mettre en œuvre est l'éviction de l'allergène dans la mesure du possible, ce qui s'avère difficile en cas d'allergie aux pollens. Chez l'adolescent, comme chez l'adulte, le traitement médicamenteux de la rhinite allergique fait appel d'abord aux antihistaminiques oraux ou nasaux et aux cromones puis aux corticoïdes nasaux¹¹.

Dans les recommandations ARIA de 2016⁴, des associations corticoïde inhalé + antihistaminique oral ou intranasal sont proposées chez les patients ayant une forme modérée à sévère, toutefois, le niveau de preuve de ces recommandations est faible. En cas d'échec de ces traitements, des corticoïdes oraux en cure courte peuvent être prescrits. Dans la rhinite sévère en échec à la corticothérapie, il peut être fait recours à une immunothérapie allergénique.

Actuellement, lorsque la rhinite allergique de l'allergie à l'ambroisie est insuffisamment contrôlée par les médicaments symptomatiques, dans le cadre d'un traitement par immunothérapie allergénique, seuls les allergènes préparés spécialement pour un individu (APSI) peuvent être utilisés. Les APSI ont fait l'objet de recommandations par le Collège de la HAS en date du 21 février 2018¹², en déterminant leur place soit en deuxième intention, après les traitements symptomatiques médicamenteux lorsqu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique, soit en troisième intention lorsque des traitements d'immunothérapie allergénique sous forme de spécialité médicamenteuse peuvent être utilisées. Les données pour évaluer les APSI dans le cadre de ces recommandations montraient une efficacité faible et mal démontrée.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, il persiste un besoin à disposer de médicaments ayant prouvé leur efficacité dans le traitement de la rhinite allergique (associée ou non à une conjonctivite) déclenchée par ce pollen et insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques. Le besoin médical est donc partiellement couvert.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

RAGWIZAX est le seul médicament d'immunothérapie allergénique ayant une AMM dans la rhinite allergique à l'ambroisie à feuille d'armoise insuffisamment contrôlée par les médicaments symptomatiques.

Les seuls comparateurs cliniquement pertinents sont les allergènes préparés spécialement pour un individu (APSI) régis par le décret du 23 février 2004 et qui n'ont pas le statut de spécialité pharmaceutique. Les APSI peuvent être administrés par voie sous-cutanée ou sublinguale.

¹¹ Braun J-J, Devillier P, Wallaert B, et al. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et physiopathologie exclues) – texte long. Rev Mal Respir 2010 ; 27 : S79-S105

¹² Décision n° 2018.0028/DC/SEM du 21 février 2018 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption d'une recommandation sur les allergènes préparés spécialement pour un seul individu (APSI). https://www.has-sante.fr/jcms/c_2832239/fr/decision-n-2018-0028/dc/sem-du-21-fevrier-2018-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-adoption-d-une-recommandation-sur-les-allergenes-prepares-specialement-pour-un-seul-individu-apsi

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

► Conclusion

Les APSI utilisés dans la rhinite allergique à l'ambrosie à feuille d'armoise sont les comparateurs cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Autriche	Non (pas de demande de remboursement déposée)	
République Tchèque		
Allemagne	Oui	100 % dans l'indication de l'AMM
Hongrie	Non (pas de demande de remboursement déposée)	
Italie		
Roumanie		
Slovaquie		
Slovénie		
Canada	Non (pas de remboursement national sauf pour Ontario)	
Russie	Non (pas de demande de remboursement déposée)	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni 4 études cliniques :

- 2 études de phase II /III de supériorité, randomisées, en double aveugle, ayant comparé l'efficacité de différentes doses d'extraits allergéniques d'ambroisie à feuilles d'armoise versus placebo (P05233 et P05234) ;
- 2 études de tolérance versus placebo (étude de phase II P06081 et étude de phase III P05751).

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude de phase II/III P05233 versus placebo

8.1.1.1 Méthode

	Etude P05233 Versus placebo
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de deux doses du comprimé d'extrait allergénique d'ambroisie (6SQ-Amb et 12SQ-Amb) chez des patients adultes ayant une rhino-conjonctivite allergique à l'ambroisie.
Type d'étude	Etude de supériorité <i>versus</i> placebo, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles. Etude multicentrique réalisée aux USA et Canada, du 25/09/2009 au 13/05/2010.
Principaux critères d'inclusion	▪ Adultes de 18 à 50 ans ▪ Rhino-conjonctivite induite par le pollen d'ambroisie depuis au moins deux ans, avec ou sans asthme, et ayant reçu des médicaments symptomatiques lors de la saison précédente. ▪ Sensibilisation à l'ambroisie avérée par un test cutané positif et des IgE spécifiques > 0,70 KU/L. ▪ VEMS $\geq$ 70 % de la valeur théorique.
Principaux critères de non inclusion	▪ Rhino-conjonctivite allergique saisonnière ou perannuelle et/ou asthme provoqué par un autre allergène ayant nécessité la prise régulière de médicaments pendant la période d'évaluation. ▪ Immunothérapie allergénique dans les 5 ans précédant l'étude. ▪ Asthme sévère ou asthme nécessitant des doses moyennes à fortes de corticoïdes inhalés. ▪ Immunosuppresseur au cours des 3 mois précédant l'inclusion.
Groupes de traitement	Les patients ont été randomisés en trois groupes selon un schéma 1 :1 :1 pour recevoir les traitements suivants : - Extrait allergénique standardisé d'ambroisie 6 SQ-Amb - Extrait allergénique standardisé d'ambroisie 12 SQ-Amb (RAGWIZAX) - Placebo <u>Note</u> : seuls les résultats de la dose conforme à l'AMM 12 SQ-Amb seront présentés. ▪ Administration sublinguale quotidienne pendant 52 semaines. ▪ Les 3 premières prises étaient effectuées sous surveillance médicale de 30 minutes. ▪ Les patients étaient équipés d'un journal électronique leur permettant d'enregistrer quotidiennement leurs symptômes depuis la randomisation jusqu'à la fin de la saison pollinique. Celle-ci était définie comme le premier des trois premiers jours avec un taux de pollen dans l'air ambiant $\geq$ à 10 grains/ m³. De même, le dernier jour de la saison pollinique était défini comme le dernier des trois jours avec plus de 10 grains de pollen dans l'air ambiant/m³.
Traitements associés	▪ Les patients avaient accès à des médicaments symptomatiques standardisés (antihistaminiques oraux et oculaires, corticoïdes nasals et oraux) selon un algorithme de prise conditionné par la persistance ou non des symptômes de rhino-conjonctivite. ▪ Chaque patient recevait un stylo auto-injecteur d'adrénaline avec des instructions d'usage pour faire face à une éventuelle réaction anaphylactique.

Critère de jugement principal	▪ Score total combiné au pic de la saison pollinique de l'ambrosie = somme du score quotidien de symptômes de rhino conjonctivite¹³ (0 à 18 points) et du score de prise quotidienne de médicaments symptomatiques pour la rhino-conjonctivite¹⁴ (0 à 36 points), divisé par le nombre de jours sur la période étudiée. Le pic de la saison pollinique était défini comme les 15 jours consécutifs au cours de la saison pollinique avec les taux les plus importants de grains de pollen dans l'air ambiant pour chaque site. La saison pollinique était définie comme le premier des trois premiers jours avec un taux de pollen dans l'air ambiant ≥ 10 grains/m³. De même, le dernier jour de la saison pollinique était défini comme le dernier des trois jours avec plus de 10 grains de pollen dans l'air ambiant/m³.
Parmi les critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés selon l'ordre suivant :</u> 1. Score total combiné pendant la saison entière. 2. Score quotidien des symptômes au pic de la saison. 3. Score quotidien des symptômes pendant la saison entière. 4. Score de prise quotidienne des médicaments au pic de la saison. <u>Critères de qualité de vie (critère exploratoire) :</u> score RQLQ¹⁵.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	L'étude a été construite pour détecter une différence de 1,80 point sur le score total combiné entre le traitement actif et le placebo (soit 25 %) en formulant l'hypothèse d'un score total combiné de 7,2 dans le groupe placebo par analogie avec des études précédentes réalisées avec le comprimé de fléole, avec une puissance de 90 % et un risque α bilatéral de 5 %. L'effectif nécessaire était d'environ 200 patients par groupe.
Analyse statistique	▪ <u>Analyse du critère de jugement principal</u> : analyse de la variance en prenant comme covariables la présence d'un asthme (oui/non) la région pollinique et le groupe de traitement comme un effet fixe. Tous les intervalles de confiance étaient bilatéraux. ▪ <u>Analyse des critères de jugement secondaires</u> : Un algorithme était prédéfini pour tenir compte de la multiplicité des analyses sur le critère principal et les principaux critères secondaires en donnant la priorité à la forte dose puis en hiérarchisant les analyses selon l'ordre donné aux différents critères dans le plan d'analyse statistique ; A chaque étape, la dose 12 SQ-Amb était analysée si la différence versus placebo était significative à l'étape précédente pour cette dose. La dose 6 SQ-Amb était analysée si la différence versus placebo était significative à l'étape précédente pour le dose 12 SQ-Amb et la dose 6 SQ-Amb. ▪ La population d'analyse correspondait aux patients ayant reçu au moins une dose de traitement après la randomisation et pour lesquels au moins une donnée électronique enregistrée après la randomisation était disponible.

8.1.1.2 Résultats

► Effectifs de l'étude

Un total de 565 patients a été randomisé dont 560 ont reçu au moins une dose de traitement (187 dans le groupe 12 SQ-Amb, 188 dans le groupe 6 SQ-Amb et 186 dans le groupe placebo).

Au terme de l'étude, 3,4 % des patients ont été perdus de vue, 25,1 % ont arrêté le traitement prématurément (9,9 % pour des raisons non reliées au traitement et 6,5 % pour des effets indésirables). Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude pour cause d'événement indésirable a été de 7,9 % et 10,2 % dans les groupes 6 SQ-Amb et 12 SQ-Amb versus 1,6 % dans le groupe placebo.

Pour rappel, le dosage de 6 SQ-Amb n'ayant pas l'AMM, les résultats de ce groupe ne sont pas présentés.

¹³ **Score quotidien de symptômes** : somme des scores individuels de 6 symptômes (écoulement nasal, congestion nasale, éternuement, prurit nasal, yeux rouges/sensation de corps étranger/prurit oculaire et larmoiement), chacun coté de 0 (aucun symptôme) à 3 (symptôme sévère). Le score total varie donc de 0 à 18.

¹⁴ **Score de prise quotidienne de médicaments symptomatiques** : somme des scores attribués pour la consommation d'un traitement de secours, le score maximum pouvant être attribué à un traitement de secours est de 6 points pour la loratadine orale, 6 points pour l'olopatadine en collyre, 8 points pour le furoate de mométasone, 16 points pour la prednisone orale (max 50 mg/j) pendant 1 jour et 16 points pour la prednisone orale (max 25 mg/j) pendant 2 jours ou plus. Par conséquent, le score total peut varier de 0 à 36.

¹⁵ « **Rhinoconjunctivitis Quality of life Questionnaire** » : comporte 28 questions dans 7 domaines (limitation des activités, troubles du sommeil, symptômes nasaux, symptômes oculaires, autres symptômes, problèmes pratiques et émotions). Chaque item est coté de 0 (pas d'altération) à 7 (altération sévère). Le score total est la moyenne des 28 réponses, soit un score pouvant varier de 0 à 7.

► Caractéristiques des patients

Les patients étaient âgés de 35 ans en moyenne, et 51 % étaient des femmes. Un asthme était associé dans 22 % des cas avec un VEMS moyen de 91 % de la valeur théorique. L'ancienneté de l'allergie à l'ambroisie était de 19 ans en moyenne et 85 % des patients étaient polysensibilisés.

La durée d'exposition au traitement avant le début de la saison pollinique a été d'au moins 12 semaines chez 94 %, 83 % et 87 % des patients et d'au moins 16 semaines chez 79 %, 69 % et 78 % des patients des groupes placebo, 6 SQ-Amb et 12 SQ-Amb respectivement.

La saison pollinique a duré en moyenne 44 jours avec une exposition moyenne de 122 grains/m³ (204 grains/m³ lors du pic).

L'observance du traitement a été de 91,3 % pour l'ensemble des patients (90,6 % dans le groupe 12 SQ-Amb et 93,8 % dans le groupe placebo).

► Critère de jugement principal

Score total combiné au pic de la saison pollinique de l'ambroisie :

Le score total combiné moyen ajusté au pic de la saison pollinique a été plus faible dans le groupe 12 SQ-Amb (6,22 ± 0,543 points) que dans le groupe placebo (8,46 ± 0,521 points), soit une différence de -2,24 points (IC_{95%} = [-3,41 ; -1,07] ; $p = 0,0002$) en faveur de du groupe 12 SQ-Amb.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Le groupe 12 SQ-Amb a été supérieur au placebo pour l'ensemble des critères de jugement hiérarchisés (voir Tableau 1), à savoir sur :

- le score total combiné moyen pendant la saison pollinique avec une différence intergroupe de -1,8 points sur une échelle allant de 0 à 54 ;
- le score quotidien de symptômes moyen au pic de la saison avec une différence intergroupe de -0,94 points et, pendant la saison pollinique entière, avec une différence intergroupe de -0,82 points sur une échelle allant de 0 à 18 ;
- le score de prise quotidienne de médicaments symptomatiques au pic de la saison pollinique avec une différence intergroupe de -1,3 points sur une échelle allant de 0 à 36

Tableau 1 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (étude P05233)

Critères de jugement secondaires hiérarchisés	12 SQ-Amb	Placebo	Différence IC _{95%}	p
Score total combiné pendant la saison pollinique entière (0-54 pts)	5,21 ± 0,450	7,01 ± 0,434	-1,80 [-2,78 ; -0,82]	< 0,001
Score quotidien des symptômes au pic de la saison pollinique (0-18 pts)	4,65 ± 0,349	5,59 ± 0,335	-0,94 [-1,70 ; -0,19]	0,0144
Score quotidiens des symptômes pendant la saison entière pollinique (0-18 pts)	4,05 ± 0,295	4,87 ± 0,285	-0,82 [-1,46 ; -0,18]	0,0125
Score de prise quotidienne de médicaments au pic de la saison pollinique (0-36 pts)	1,57 ± 0,303	1,89 ± 0,291	-1,30 [-1,95 ; -0,64]	0,0001

8.1.2 Etude de phase II/III P05234 versus placebo

8.1.2.1 Méthode

L'étude P05234 était une étude de supériorité versus placebo, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles. Elle a été réalisée aux Etats-Unis, Canada, Hongrie, Ukraine et en Russie du 21 septembre 2009 au 20 mai 2011.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de trois doses du comprimé d'extrait allergénique d'ambroisie chez des adultes ayant une rhino-conjonctivite allergique à l'ambroisie :

- Extrait allergénique standardisé d'ambroisie 1,5 SQ-Amb
- Extrait allergénique standardisé d'ambroisie 6 SQ-Amb
- Extrait allergénique standardisé d'ambroisie 12 SQ-Amb (RAGWIZAX)
- Placebo

Seuls les résultats de la dose conforme à l'AMM (12 SQ-Amb) seront présentés.

Le protocole de l'étude P05234 est similaire à celui de l'étude P05233 précédemment décrites (voir 08.1.1.1 Méthodes de l'étude P05233).

8.1.2.2 Résultats

► Effectifs de l'étude

Un total de 784 patients a été randomisé dont :

- 198 dans le groupe placebo
- 197 dans le groupe 1,5 SQ-Amb
- 195 dans le groupe 6SQ-Amb
- 194 dans le groupe 12 SQ-Amb.

Le nombre de patients ayant arrêté prématurément l'étude a été de :

- 38 (19,2 %) dans le groupe placebo
- 40 (20,3 %) dans le groupe 1,5 SQ-Amb
- 43 (22,1 %) dans le groupe 6 SQ-Amb
- 57 (29,4 %) dans le groupe 12 SQ-Amb.

Les raisons principales d'arrêt de l'étude dans les groupes 1,5 SQ-Amb, 6 SQ-Amb et 12 SQ-Amb ont été le retrait de consentement (6,6 à 12,4 %) et la survenue d'un événement indésirable (5,1 à 8,2 %).

Dans le groupe placebo, les raisons principales d'arrêt prématuré de l'étude ont été le retrait de consentement (10,1 %) et la non-observance de traitement (4,5 %).

Pour rappel, les dosages de 1,5 SQ-Amb et 6 SQ-Amb n'ayant pas l'AMM, les résultats de ces groupes ne sont pas présentés.

► Caractéristiques des patients

Les patients étaient âgés de 36 ans en moyenne et 51 % étaient des femmes.

L'ancienneté de l'allergie à l'ambroisie était en moyenne de 18 ans et 78 % des patients étaient polysensibilisés.

Le taux moyen d'IgE anti-ambroisie Artemisiifolia était de 16,30 ($\pm$ 21,321) kU/l. La durée d'exposition optimale telle qu'indiquée par le protocole était d'au moins 16 semaines, ce qui a été obtenu pour 73 % des patients.

La saison pollinique 2010 a duré approximativement 46 jours avec une moyenne de grains de pollen d'ambroisie de 228 grains/m³ lors du pic de la saison et de 127 grains/m³ lors de la saison entière.

► Critère de jugement principal

Le score total combiné moyen ajusté au pic de la saison pollinique a été plus faible dans le groupe 12 SQ-Amb ($6,41 \pm 0,534$ points) que dans le groupe placebo ($8,46 \pm 0,535$ points, soit une différence intergroupe de -2,04 points ($IC_{95\%} = [-3,41 ; -1,07]$; $p = 0,0002$) en faveur de du groupe 12 SQ-Amb.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Il n'a pas été observé de différence significative entre le groupe 1,5 SQ-Amb et le placebo sur le critère de jugement principal. Conformément à l'analyse hiérarchisée prédéfinie, les résultats de l'analyse concernant les critères de jugement secondaires ne peuvent être pris en compte.

Toutefois, à titre indicatif, on observe des valeurs similaires à celles obtenues dans l'étude P05233, avec des différences intergroupes de :

- -1,92 point sur le score total combiné durant la saison pollinique (score de 0 à 54) ;
- -0,94 point sur le score quotidien des symptômes au pic de la saison pollinique (score de 0 à 18) ;
- -0,96 point sur le score quotidien des symptômes durant la saison pollinique (score de 0 à 18) ;
- -1,10 point sur le score de consommation de médicaments symptomatiques au pic de la saison pollinique (score de 0 à 36).

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée dans les 2 études cliniques P05233 et P05234 par le score RQLQ, toutefois, il ne peut être tenu compte de ces analyses dans la mesure où il s'agissait d'un critère de jugement secondaire non inclus dans la procédure de gestion de l'inflation du risque alpha.

A titre indicatif, dans l'étude P05233, le score RQLQ a été de 1,39 dans le groupe 12 SQ-Amb versus 1,83 dans le groupe placebo et dans l'étude P05234 le score RQLQ a été de 1,34 dans le groupe 12 SQ-Amb versus 1,63 dans le groupe placebo.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

Le laboratoire a fourni d'une part, les données de tolérance combinées des deux études cliniques de phase II/III P05233 et P0234 portant sur 52 semaines et, d'autre part, les données combinées portant sur 28 jours de ces mêmes études et de deux autres études de tolérance d'une durée de 28 jours, l'étude de phase II P06081 et l'étude de phase III P05751¹⁶.

L'étude P06081 est une étude versus placebo, randomisée en double aveugle, en groupes parallèles ayant inclus 339 adultes de 50 ans et plus ayant une rhino-conjonctivite due à l'ambrosie à feuille d'armoise, avec ou sans asthme. Parmi ces patients, 203 ont été traités par extrait allergénique standardisé d'ambrosie à feuille d'armoise 6 ou 12 SQ-Amb pendant 28 jours. L'étude P05751 est une étude versus placebo, randomisée en double aveugle, en groupes parallèles réalisée chez 914 adultes (ratio 2:1) ayant un antécédent de rhino-conjonctivite allergique due à l'ambrosie, avec ou sans asthme.

L'objectif principal de ces analyses combinées était d'évaluer la tolérance de l'extrait allergénique standardisé d'ambrosie 12 SQ-Amb par rapport au placebo en termes de pourcentage d'événements indésirables après 28 et 52 semaines de traitement.

Pour l'ensemble des études, les critères de jugement de tolérance était :

¹⁶ Nolte, H. Safety and tolerability of a short ragweed sublingual immunotherapy tablet. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;113:93-100

- le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) au cours de la période de traitement ;
- la fréquence des EI attendus avec les traitements d'immunothérapie orale tels que le prurit oral, le prurit auriculaire, l'irritation de la gorge, l'œdème buccal, l'irritation nasale, les prurits oculaire et cutané.
- les arrêts de traitements dus à la survenue d'événement indésirables.

Au total, 1 057 patients ont reçu au moins une dose de RAGWIZAX (12 SQ-Amb) parmi lesquels 269 ont été exposés à ce médicament pendant 52 semaines. La population traitée était une population adulte principalement âgée de 18 à 50 ans, hormis dans les essais P06081 et P05751 où les patients pouvaient avoir plus de 50 ans.

Dans l'analyse combinée sur 28 jours, comme dans l'analyse combinée sur 52 semaines, le pourcentage de patients ayant rapporté un EI lié au traitement a été plus important dans le groupe 12 SQ-Amb que dans le groupe placebo, soit 45,6 % versus 20,5 % à 28 jours et 61,2 % versus 25,4 % à 52 semaines (voir tableau 2). Aucun EI grave relié au traitement n'a été observé dans le groupe 12 SQ-Amb.

Tableau 2 : Pourcentage de patients ayant rapporté des EI au cours des études (analyse combinée à 28 jours et 52 semaines)

Patients avec effet indésirable (EI), n (%)	EI à 28 jours : Analyse combinées des études P05233, P0234, P06081 et P05751		EI à 52 semaines : Analyse combinée des études P05233 et P0234	
	Placebo (n = 757)	12 SQ-Amb (n = 1057)	Placebo (n = 386)	12 SQ-Amb (n = 381)
Tous types d'EI sous traitement	285 (37,6)	597 (56,5)	264 (68,4) (78,4)	307 (80,6)
EI Reliés au traitement	155 (20,5)	482 (45,6)	98 (25,4)	233 (61,2)
EI graves¹⁷ reliés au traitement	1 (0,1)	0 (0,0)	0	0
EI sévères¹⁸ reliés au traitement	3 (0,4)	22 (2,1)	3 (0,8)	16 (4,2)
EI Reliés au traitement entraînant la sortie de l'étude	6 (0,8)	46 (4,4)	6 (1,6)	31 (8,1)

Dans les deux analyses, les EI reliés au traitement ont été principalement des réactions locales au site d'application du médicament survenant entre 1 et 14 jours suivant le début du traitement (voir tableau 3). La durée des réactions locales a varié de 1 à 377 jours avec une médiane de 4-7 jours pour les réactions locales les plus fréquentes (prurit oral, irritation de la gorge, prurit auriculaires).

Il n'a pas été observé de perte de contrôle ou d'aggravation d'un asthme associé en relation avec la prise du traitement. Il n'a pas été observé non plus d'œdème entraînant une obstruction ventilatoire ou compromettant la fonction respiratoire, de choc anaphylactique, de mise en jeu du pronostic vital ou d'événement grave relié à la prise d'aucune des doses étudiées. Un seul cas de réaction systémique non grave accompagné d'une auto-administration d'adrénaline avec prise en charge ultérieure en service d'urgence a été notifié dans le groupe 12-SQM.

Le profil global de tolérance était voisin à 28 jours et 52 semaines.

¹⁷ Événement indésirable grave défini comme tout EI ayant causé la mort ou ayant mis la vie en danger, ayant entraîné une invalidité ou une incapacité durable ou importante, ayant entraîné (ou ayant prolongé) l'hospitalisation d'un patient, ou ayant entraîné une anomalie ou une malformation congénitale (dans la descendance d'un sujet recevant le médicament étudié).

¹⁸ Événement indésirable sévère défini comme une incapacité avec inaptitude à effectuer des activités normales ou ayant un effet significatif sur l'état clinique et justifiant une intervention.

Tableau 3 : EI reliés au traitement survenus chez au moins 5 % des patients dans l'analyse combinée de tolérance

Patients avec effet indésirable (EI), n (%)	EI à 28 jours : Analyse combinées des études P05233, P0234, P06081 et P05751		EI à 52 semaines : Analyse combinée des études P05233 et P0234	
	Placebo (n = 757)	12 SQ-Amb (n = 1057)	Placebo (n = 386)	12 SQ-Amb (n = 381)
Tous	155 (20,5)	482 (45,6)	98 (25,4)	233 (61,2)
Prurit auriculaire	8 (1,1)	110 (10,4)	6 (1,6)	53 (13,9)
Oedème buccal	4 (0,5)	64 (6,1)	12 (0,5)	35 (9,2)
Prurit oral	15 (2,0)	115 (10,9)	10 (2,6)	66 (17,3)
Paresthésie orale	30 (4,0)	106 (10,0)	11 (2,8)	32 (8,4)
Gonflement de la langue	4 (0,5)	31 (2,9)	4 (1,0)	32 (8,4)
Prurit lingual	4 (0,5)	54 (5,1)	4 (0,8)	24 (6,3)
Irritation pharyngée	25 (3,3)	175 (16,6)	17 (4,4)	95 (24,9)

8.3.2 Pharmacovigilance et Plan de gestion des risques

Les comprimés à base d'extrait allergénique standardisé d'ambroisie à feuille d'armoise 12 SQ-Amb sont commercialisés aux USA et au Canada depuis avril 2014 sous le nom de RAGWITEK. Les données de pharmacovigilance au 31 juillet 2016 ont mis en évidence 27 cas d'EI grave dont 16 cas de réactions allergiques systémiques graves (incluant des réactions anaphylactiques). Pour 10 des cas, la réaction allergique est survenue lors de la première administration. Pour 14 cas, un traitement par adrénaline a été nécessaire. Par ailleurs, depuis le début de la commercialisation, 8 cas de graves de réactions laryngo-pharyngée ont été rapportés dont 4 ont nécessité un traitement par adrénaline et un cas d'oesophagite à éosinophiles chez un patient ayant un antécédent d'oesophagite à éosinophiles.

Le dernier PSUR porte sur la période allant du 21/12/2017 au 20/06/2018. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence sur cette période.

Le plan de gestion des risques suit particulièrement les effets sévères considérés comme des effets classe de l'immunothérapie sublinguale. Il s'agit plus précisément des risques importants identifiés suivants : des aggravations aiguës de symptômes d'asthme, de réactions locales sévères pouvant menacer le pronostic vital comme des œdèmes laryngo-pharyngés importants, des réactions systémiques sévères (notamment les chocs anaphylactiques) et les œsophagites à éosinophiles.

Au 10 août 2018 (10 187 années de traitements), les événements d'intérêt spécifiques rapportés spontanément ont été les suivants :

- 33 cas graves de réactions systémiques sévères dont 18 traitées par épinéphrine et 1 cas décrit comme un choc anaphylactique (bronchospasme résolutif sous adrénaline, bronchodilatateur et antihistaminique)
- 12 cas graves d'œdème laryngo-pharyngé dont 5 traités par épinéphrine
- 6 cas d'exacerbation d'asthme dont 1 cas grave
- 2 cas d'oesophagites à éosinophiles (1 patient avec antécédent d'oesophagite à éosinophiles 1 patient 8 mois après l'arrêt du traitement).

8.3.3 Données issues du RCP

Le profil de tolérance de RAGWIZAX synthétisé dans le RCP est le suivant :

« Les effets indésirables attendus au cours du traitement par RAGWIZAX sont des réactions allergiques locales légères à modérées, survenant généralement précocement lors du traitement. Dans la majorité des cas, les réactions sont transitoires et disparaissent spontanément. Des réactions allergiques oro-pharyngées plus sévères peuvent apparaître (voir rubrique 4.4¹⁹). »

Les effets indésirables listés dans le RCP les plus fréquents sont précisés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et très fréquents ($\geq 1/10$) listés dans le RCP

Classe organique	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestation	Fréquent	Rhinite.
Troubles du système nerveux	Fréquent	Céphalée, migraine, paresthésie, sensation vertigineuse.
Troubles oculaires	Fréquent	Conjonctivite, prurit oculaire, larmolement excessif.
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Très fréquent	Prurit auriculaire.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Fréquent	Asthme, douleur oropharyngée, sensation de constriction pharyngo-laryngée, congestion nasale, congestion des sinus, rhinorrhée, toux, sécheresse pharyngo-laryngée, œdème pharyngée, éternuements, érythème pharyngé, dyspnée.
	Très fréquent	Prurit oral.
	Fréquent	Œdème buccal, prurit de la langue, prurit labial, sécheresse buccale, œdème de la langue, œdème palatin, œdème labial, dysphagie, hypoesthésie orale, paresthésie buccale, érythème de la muqueuse buccale, douleur abdominale, dyspepsie, reflux gastro-oesophagien, glossite, nausées, diarrhée, vomissements.
Affections gastro-intestinales		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Prurit, urticaire, rash.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Gêne thoracique.

Des cas de réactions anaphylactiques sévères ont été rapportés depuis la commercialisation. Il est donc important de débiter le traitement sous surveillance médicale. En cas de survenue de réaction anaphylactique sévère lors des prises ultérieures, le traitement doit être interrompu et un médecin devra être immédiatement consulté.

En cas d'aggravation aiguë des symptômes d'asthme, de réactions allergiques systémiques sévères, d'angio-œdème, de dysphagie, de dyspnée, de dysphonie, d'hypotension ou de sensation de constriction pharyngo-laryngée, un avis médical immédiat est requis. Le traitement doit être interrompu définitivement ou jusqu'à avis du médecin.

08.4 Résumé & discussion

► Résumé

La demande d'inscription de RAGWIZAX, extrait allergénique standardisé d'ambrosie à feuille d'armoise à la dose de 12 SQ-Amb en lyophilisat oral, repose principalement sur les données de deux études cliniques de phase II/III de supériorité versus placebo (P05233 et P05234), randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentriques, réalisées chez des adultes âgés de 18 à 50 ans ayant une rhino-conjonctivite allergique à l'ambrosie à feuille d'armoise, avérée par test cutané positif et des IgE spécifiques $> 0,70$ KU/L, avec un VEMS ≥ 70 % de la valeur théorique. Les patients ont été traités pendant 52 semaines.

¹⁹ Du RCP.

Le critère de jugement principal de ces études était le **score total combiné** (score 0 à 54 points) évalué au pic de la saison pollinique de l'ambroisie, correspondant à la somme du **score quotidien de symptômes** de rhino-conjonctivite (score de 0 à 18 points) et du **score de prise quotidienne de médicaments symptomatiques** pour la rhino-conjonctivite (score de 0 à 36 points), divisé par le nombre de jours sur la période étudiée. Le pic de la saison pollinique était défini comme les 15 jours consécutifs au cours de la saison pollinique avec les taux les plus importants de grains de pollen dans l'air ambiant pour chaque site.

Dans l'étude P05233, la dose 6 SQ-Amb a été également évaluée (non retenue par l'AMM). Un total de 565 patients a été randomisé dont 187 dans le groupe 12 SQ-Amb et 186 dans le groupe placebo. Le score total combiné moyen ajusté au pic de la saison pollinique a été plus faible dans le groupe 12 SQ-Amb ($6,22 \pm 0,543$ points) que dans le groupe placebo ($8,46 \pm 0,521$ points), soit une différence intergroupe de -2,24 points ($IC_{95\%} = [-3,41 ; -1,07]$; $p = 0,0002$) en faveur de du groupe 12 SQ-Amb.

Dans l'étude P05234, les doses de 1,5 SQ-Amb et de 6 SQ-Amb ont également été évaluées (doses non retenues par l'AMM). Un total de 784 patients a été randomisé dont 194 dans le groupe 12 SQ-Amb et 198 dans le groupe placebo. Le score total combiné moyen ajusté au pic de la saison pollinique a été plus faible dans le groupe 12 SQ-Amb ($6,41 \pm 0,534$ points) que dans le groupe placebo ($8,46 \pm 0,535$ points), soit une différence de -2,04 points ($IC_{95\%} = [-3,41 ; -1,07]$; $p = 0,0002$) en faveur de du groupe 12 SQ-Amb.

Des critères de jugement secondaires analysés de façon hiérarchique ont été également évalués. Dans l'étude P05233, le groupe 12 SQ-Amb a été supérieur au placebo pour l'ensemble de ces critères de jugement hiérarchisés à savoir sur :

- le score total combiné moyen pendant la saison pollinique avec une différence intergroupe de -1,8 point sur une échelle allant de 0 à 54 ;
- le score quotidien de symptômes moyen au pic de la saison avec une différence intergroupe de -0,94 point et, pendant la saison pollinique entière, avec une différence intergroupe de -0,82 point sur une échelle allant de 0 à 18 ;
- le score de prise quotidienne de médicaments symptomatiques au pic de la saison pollinique avec une différence intergroupe de -1,3 point sur une échelle allant de 0 à 36.

Dans l'étude P05234, le score total combiné pendant la saison pollinique a été plus faible avec la dose 12 SQ-Amb ($6,41 \pm 0,534$ points) qu'avec le placebo ($8,46 \pm 0,535$ points) avec une différence intergroupe de -2,04 points ($IC_{95\%} = [-3,41 ; -1,07]$; $p = 0,0002$). La dose 1,5 SQ-Amb n'ayant pas démontré sa supériorité par rapport au placebo sur ce critère, il ne pouvait être procédé aux analyses suivantes selon la séquence pré-définie.

La qualité de vie a été évaluée à l'aide du score RQLQ, toutefois, il ne peut être tenu compte de ces résultats dans la mesure où l'analyse de ce critère n'était pas incluse dans la séquence hiérarchique des critères de jugement secondaires.

Le profil de tolérance a été établi à partir de ces deux études et de deux études de tolérance de 28 jours P06081 (phase II) et P05751 (phase III).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (10 à 25 %) ont été des réactions de type allergique au niveau bucco-pharyngé, auriculaire, oculaire, respiratoire et cutané. On note également parmi les effets indésirables fréquents des troubles du système nerveux (céphalée, migraine, paresthésie, sensation vertigineuse). Ces réactions, légères à modérées, sont survenues généralement en début de traitement et ont été transitoires, disparaissant spontanément. Comme pour tous les traitements d'immunothérapie allergénique, y compris les traitements par voie orale, des cas de réactions anaphylactiques sévères peuvent survenir imposant de débiter le traitement sous surveillance médicale.

■ Discussion

L'efficacité de l'extrait allergénique standardisé d'ambroisie à feuille d'armoise repose sur deux études de phase III randomisées en double aveugle versus placebo, dont les résultats sont concordants pour la dose 12 SQ-Amb, dose retenue par l'AMM de RAGWIZAX. La dose 12 SQ-

Amb a été supérieure au placebo sur un score combinant l'évaluation des symptômes de rhino-conjonctivite et la consommation de traitements symptomatiques. Le score observé après 52 semaines de traitement a été faible, d'environ 6 points, dans le groupe 12 SQ-Amb témoignant d'une faible sévérité des symptômes. Toutefois, la différence observée comparativement au placebo, de l'ordre de -2 points, est de faible amplitude au regard de l'échelle de score qui peut varier de 0 à 54 points. Par ailleurs, l'efficacité de RAGWIZAX est difficile à apprécier dans la mesure où les critères d'inclusion ne permettaient pas d'assurer que les patients étaient mal contrôlés par les traitements symptomatiques lors de la saison précédente. Par conséquent, la transposabilité des résultats en vie réelle n'est pas assurée.

Il est à souligner l'absence de données pertinentes en ce qui concerne la qualité de vie, or celle-ci est fortement impactée par la rhino-conjonctivite allergique et représente un critère cliniquement pertinent. Il en est de même de l'absence des données chez les plus de 50 ans et de données à long terme, au-delà d'un an, or le traitement par immunothérapie nécessite un traitement long (3 ans).

Le profil de tolérance de RAGWIZAX se caractérise principalement par des réactions locales de type allergique, légères à modérées et transitoires, toutefois, des risques de réactions anaphylactiques sévères peuvent survenir, nécessitant une surveillance médicale lors de la première administration.

Au total, compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats (absence de données de qualité de vie et absence de données à long terme), il n'est pas attendu d'impact de RAGWIZAX sur la morbidité. L'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, RAGWIZAX apporte n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié.

08.5 Programme d'études

Néant.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique dans la rhinite allergique a été précisée dans le cadre d'un consensus d'experts regroupant différentes sociétés savantes françaises (Société Française d'Allergologie, Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou, Société Française de Documentation et de Recherche en Médecine Générale et Société Française de Pédiatrie)¹¹.

Il est recommandé de mettre en place, chaque fois que cela est possible, une éviction allergénique ciblée pour un patient donné, et particulièrement chez l'enfant (accord professionnel).

Pour le traitement médicamenteux :

- Antihistaminiques :
 - L'efficacité des antihistaminiques est démontrée sur tous les symptômes nasaux, y compris, mais à un moindre degré, l'obstruction nasale (grade A)
 - Il est impossible de différencier ces médicaments en termes d'efficacité sur les symptômes de rhinite (grade C).
 - Ceux de première génération sont sédatifs (grade A). Seuls les anti-H1 de deuxième génération doivent être prescrits dans une rhinite allergique (accord professionnel).

Corticoïdes :

- L'efficacité des glucocorticoïdes locaux est démontrée sur l'ensemble des symptômes de la rhinite allergique (grade A)

- Leur efficacité est globalement supérieure à celle des anti-H1 sur les symptômes nasaux (grade A)
 - Il n'y a pas de démonstration probante d'une différence d'efficacité clinique entre les corticoïdes locaux (grade C).
 - La tolérance locale et générale est excellente, aux posologies recommandées dans la rhinite (grade A).
 - Les glucocorticoïdes locaux sont indiqués en première intention en cas de RA sévère et en seconde intention en cas d'échec des anti-H1 (accord professionnel).
 - Dans tous les cas, et particulièrement chez l'enfant, la dose minimale efficace de glucocorticoïdes nasals doit être recherchée (accord professionnel).
 - Les glucocorticoïdes systémiques IM sont à proscrire (grade C). Les glucocorticoïdes per os sont à éviter. Ils ne seront prescrits que sur de courtes durées du fait de leurs effets indésirables (accord professionnel).
- **Immunothérapie allergénique :**
- L'immunothérapie allergénique réduit l'inflammation induite par l'allergène en agissant de façon étiologique sur le système immunitaire (accord professionnel).
 - La voie sous-cutanée est efficace, mais non dénuée de risques (anaphylaxie, exacerbation d'asthme) (grade A). La voie sublinguale est efficace et beaucoup plus sûre (grade A).
 - Seuls certains allergènes ont bénéficié des études permettant des recommandations (accord professionnel). Pour ces allergènes, l'immunothérapie spécifique est efficace (grade A).
 - Aucune immunothérapie ne peut être démarrée en l'absence de diagnostic précis de sensibilisation allergénique et de poids de cette sensibilisation dans les symptômes du patient (accord professionnel). Il faut respecter les règles strictes de sécurité si la voie sous-cutanée est utilisée (accord professionnel).
 - Dans la rhinite perannuelle, la désensibilisation est indiquée lorsque la rhinite est sévère et/ou prolongée, surtout lorsqu'il existe un asthme léger ou modéré associé. Les allergènes principaux sont les acariens de la poussière de maison pour lesquels les extraits allergéniques sont de bonne qualité.

Selon les recommandations ARIA de 2016⁴, des associations corticoïde inhalé + antihistaminique oral ou intranasal sont proposées chez les patients ayant une forme modérée à sévère, toutefois, le niveau de preuve de ces recommandations est faible. En cas d'échec de ces traitements, des corticoïdes oraux en cure courte peuvent être prescrits. Dans la rhinite sévère en échec à la corticothérapie, il peut être fait recours à une immunothérapie allergénique.

Deux types d'extraits allergéniques sont disponibles, les allergènes préparés spécialement pour un individu (APSI) et extraits allergéniques standardisés sous forme de spécialité médicamenteuse ayant une autorisation de mise sur le marché.

Selon les recommandations du Collège de la HAS en date du 21 février 2018, la place des APSI est soit en deuxième intention, après les traitements symptomatiques médicamenteux, soit en troisième intention lorsque des traitements d'immunothérapie allergénique sous forme de spécialité médicamenteuse peuvent être utilisées. Les données pour évaluer les APSI dans le cadre de ces recommandations ont montré une efficacité faible et mal démontrée.

Actuellement, dans le cas de l'allergie à l'ambrosie, seuls les APSI peuvent être utilisés.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

RAGWIZAX est un traitement de seconde intention de la rhinite allergique, associée ou non à une conjonctivite, déclenchée par le pollen de l'ambrosie, modérée à sévère, insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► Les rhinites allergiques représentent des affections fréquentes qui peuvent dégrader la qualité de vie par les perturbations qu'elles entraînent. La rhinite allergique au pollen d'ambroisie s'accompagne très fréquemment d'un asthme et est en elle-même un facteur de mauvais contrôle de l'asthme, quelle que soit sa sévérité.

► RAGWIZAX 12 SQ-Amb est un traitement à visée préventive.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

► Il existe des alternatives thérapeutiques (APSI).

► Cette spécialité est un traitement de seconde intention de la rhinite allergique, associée ou non à une conjonctivite, déclenchée par le pollen de l'ambroisie à feuille d'armoise, modérée à sévère, insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la sévérité des symptômes de la rhino-conjonctivite allergique à l'ambroisie à feuille d'armoise et du risque de développement ou d'aggravation d'un asthme,
 - sa forte prévalence en Région Auvergne-Rhône-Alpes,
 - du besoin médical partiellement couvert en cas de mauvais contrôle des symptômes par les traitements symptomatiques,
 - de l'absence de réponse au besoin médical identifié au vu d'une faible efficacité démontrée par rapport au placebo dans une population dont la transposabilité n'est pas assurée et d'une tolérance comportant un risque de réactions anaphylactiques sévères,
 - l'absence de données de qualité vie,
 - l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
- RAGWIZAX n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RAGWIZAX 12 SQ-Amb, lyophilysat oral, est faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la qualité de la démonstration (études comparatives, randomisées, en double aveugle) mais aussi l'inclusion de patients qui n'étaient pas obligatoirement en échec des traitements symptomatiques,
- la faible quantité d'effet de RAGWIZAX démontrée par rapport au placebo sur un score composite prenant en compte la sévérité des symptômes et la consommation de traitements symptomatiques (critère de jugement principal)
- le risque de réactions anaphylactiques sévères,
- l'absence de données d'efficacité en termes de qualité de vie dans une affection qui a un fort impact sur celle-ci,

la Commission considère que RAGWIZAX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge, chez l'adulte, de la rhinite allergique, associée ou non à une conjonctivite, déclenchée par le pollen d'ambroisie, insuffisamment contrôlée par les médicaments symptomatiques.

010.3 Population cible

La population cible de RAGWIZAX correspond au nombre de patients ayant une rhinite allergique à l'ambrosie à feuille d'armoise, associée ou non à une conjonctivite, non contrôlée par les traitements symptomatiques.

Cette population cible est approchée par une étude de suivi de l'impact sanitaire de cette plante sur le territoire Auvergne-Rhône-Alpes réalisée par l'ARS Auvergne-Rhône-Alpes, notamment avec une étude médico-économique annuelle²⁰. En effet, la lutte contre l'ambrosie est inscrite dans le 3^{ème} Plan national santé environnement 2015-2019 et par déclinaison à l'échelle d'Auvergne-Rhône-Alpes dans le 3^{ème} Plan régional santé-environnement 2017-2021.

Les résultats de cette étude sur les données de consommation de soins de 2017 sont disponibles. La région Auvergne-Rhône-Alpes est composée d'environ 8 millions d'habitants dont environ 5,5 millions sont âgés de 18 à 65 ans, tranche d'âge concernée par RAGWIZAX. D'après cette étude environ 10 % de la population a consommé des médicaments antiallergiques en rapport avec une allergie à l'ambrosie soit 550.000 personnes.

Dans une étude observationnelle (Démoly, 2008²¹) réalisée dans une cohorte de 453 patients âgés de 18 à 45 ans ayant une rhinite allergique diagnostiquée à l'aide d'une échelle de score pour la rhinite allergique, 17 % des patients étaient peu ou pas satisfaits de leur traitement symptomatique, soit 93 500 patients susceptibles d'être traités par immunothérapie pour la région Auvergne-Rhône-Alpes. En pratique, un traitement par immunothérapie a été proposé à 21 % des patients de l'étude mais seulement 58 % l'ont accepté.

L'analyse de la base de données interne ALK, reprenant les prescriptions d'APSI effectuées pour une allergie à l'ambrosie en 2016 (année où la base-patients ALK correspondait à l'ensemble des prescriptions en raison de l'arrêt momentané de la production d'APSI du laboratoire Stallergènes) a montré que la région Auvergne-Rhône-Alpes représentait environ 90 % des patients désensibilisés pour une allergie à l'ambrosie en France.

Par conséquent, à l'échelon français, la population cible de RAGWIZAX peut être estimée jusqu'à environ 100 000 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

²⁰ L'impact sanitaire de l'ambrosie en auvergne-Rhône-Alpes : analyse des Données médico-économiques 2017. <https://www.auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/etude-limpact-sanitaire-de-lambrosie-en-auvergne-rhone-alpes>

²¹ Demoly P. Physician and patient survey of allergic rhinitis in France: perceptions on prevalence, severity of symptoms, care management and specific immunotherapy Allergy 2008;63:1008–1014