



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

3 NOVEMBRE 2021

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

RAGWIZAX 12 SQ-Amb, lyophilisat oral

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement **chez les enfants (à partir de 5 ans)**, 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.

► Quel progrès ?

Progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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) .

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 nasals, 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 nasals (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 allergénique 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 2016, 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 du médicament :

Chez l'enfant à partir de 5 ans, RAGWIZAX 12 SQ-Amb (extrait allergénique standardisé d'ambrosie à feuille d'armoise) est un traitement de deuxième intention de la rhinite allergique modérée à sévère, associée ou non à une conjonctivite, déclenchée par le pollen de l'ambrosie, insuffisamment contrôlée par les médicaments symptomatiques.

Motif de l'examen	Extension d'indication chez l'enfant à partir de 5 ans
Indication concernée	RAGWIZAX est indiqué chez les enfants (à partir de 5 ans) , pour le traitement de la rhinite allergique, associée ou non à une conjonctivite, déclenchée par le pollen d'ambroisie, insuffisamment contrôlée par les médicaments symptomatiques. Le diagnostic de l'allergie au pollen d'ambroisie est fondé sur une histoire clinique évocatrice et la confirmation par la positivité d'un test de sensibilisation (<i>prick test</i> cutané et/ou présence d'IgE spécifiques) au pollen d'ambroisie (<i>Ambrosia spp</i>).
SMR	MODERE
ASMR	Prenant en compte : - la qualité de la démonstration de l'efficacité de RAGWIZAX (étude comparative versus placebo randomisée en double aveugle) car portant sur un effectif important (plus de 1000 patients) d'enfants à partir de l'âge de 5 ans et d'adolescents; - le besoin médical à disposer de médicaments ayant prouvé leur efficacité chez l'enfant dans le traitement de la rhinite allergique (associée ou non à une conjonctivite) déclenchée par ce pollen et insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques ; mais au regard de : - l'inclusion de patients qui n'étaient pas obligatoirement en échec des traitements symptomatiques ; - la quantité d'effet modeste de RAGWIZAX 12SQ-Amb démontrée par rapport au placebo sur un score composite (critère de jugement principal) prenant en compte la sévérité des symptômes et la consommation de traitements symptomatiques (différence de -2,73 points entre les 2 groupes sur un score variant de 0 à 38 points) ; - le risque de réactions anaphylactiques sévères ; - l'absence de données d'efficacité en termes de qualité de vie ; la Commission de la Transparence considère que RAGWIZAX 12 SQ-Amb (extrait allergénique standardisé d'ambroisie à feuille d'armoise) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge, chez l'enfant à partir de 5 ans, de la rhinite allergique, associée ou non à une conjonctivite, déclenchée par le pollen d'ambroisie, insuffisamment contrôlée par les médicaments symptomatiques.
ISP	RAGWIZAX 12 SQ-Amb n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Chez l'enfant à partir de 5 ans, RAGWIZAX 12 SQ-Amb est un traitement de deuxième intention de la rhinite allergique modérée à sévère, associée ou non à une conjonctivite, déclenchée par le pollen de l'ambroisie, insuffisamment contrôlée par les médicaments symptomatiques.
Population cible	La population cible de RAGWIZAX 12 SQ-Amb peut être estimée à 25 000 enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans.
Recommandations	La Commission souhaite la mise en place d'une étude observationnelle dans la rhinoconjonctivite allergique dont l'objectif sera de décrire : - les caractéristiques des patients âgés de 5 à 17 ans traités, notamment l'histoire de la maladie, les caractéristiques de la rhinite allergique à l'ambroisie à feuille d'armoise, associée ou non à une conjonctivite, insuffisamment contrôlée par les médicaments symptomatiques ; - la qualité de vie des patients traités par RAGWIZAX 12 SQ-Amb, compte tenu de l'absence de données disponibles sur ce critère pertinent dans cette maladie, à l'aide de questionnaire adapté à l'âge. La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximum de 5 ans et réévaluera cette spécialité sur la base de ces données.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription dans l'extension d'indication, **chez l'enfant à partir de 5 ans**, de RAGWIZAX 12 SQ-Amb composé d'extrait allergénique standardisé d'ambroisie à feuille d'armoise (Amb) sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités

Pour rappel, dans son avis du 23 octobre 2019, la Commission a octroyé un service médical rendu faible à RAGWIZAX 12 SQ-Amb dans cette indication chez l'adulte.

02 INDICATIONS

RAGWIZAX est indiqué chez les adultes et **chez les enfants (à partir de 5 ans)**, pour le traitement de la rhinite allergique, associée ou non à une conjonctivite, déclenchée par le pollen d'ambroisie insuffisamment contrôlée par les médicaments symptomatiques.

Le diagnostic de l'allergie au pollen d'ambroisie 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'ambroisie (*Ambrosia spp*).

03 POSOLOGIE

Cf. RCP.

04 BESOIN MEDICAL

► 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), 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.

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. Allergy Clin Immunol 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. Rev Fr Allergo Immunol Clin 2008;48:382-389

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, 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.

L'allergie à l'ambrosie se manifeste cliniquement par une rhinite allergique éventuellement associée à une conjonctivite et/ou un asthme. Elle peut apparaître tard dans la vie et provoquer des manifestations particulières comme un prurit, des sinusites ou des manifestations cutanées^{Erreur ! Signet non défini.}. Du fait de la similarité de protéines allergisantes d'ambrosie 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'enfant, comme chez l'adulte, le traitement médicamenteux de la rhinite allergique fait appel d'abord aux antihistaminiques oraux ou nasals et aux cromones puis aux corticoïdes nasals⁹.

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 médicaments, 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'ambrosie 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 2018¹⁰, 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 chez l'enfant 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 actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (APSI).

⁷ D. Charpin, D. Caillaud : Épidémiologie de l'allergie pollinique. Rev Mal Respir 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 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

¹⁰ 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

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

RAGWIZAX 12 SQ-Amb 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, notamment chez l'enfant.

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.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

► Conclusion

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

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

L'indication pédiatrique est en cours d'évaluation par la FDA. L'indication proposée est la suivante : « RAGWITEK est un extrait allergénique indiqué comme immunothérapie pour le traitement de la rhinite allergique, associée ou non à une conjonctivite, induite par le pollen d'ambroisie et confirmée par un test cutané positif ou un test in vitro d'IgE spécifiques au pollen d'ambroisie. RAGWITEK est approuvé chez les personnes âgées de 5 à 65 ans. »

["RAGWITEK is an allergen extract indicated as immunotherapy for the treatment of short ragweed pollen-induced allergic rhinitis, with or without conjunctivitis, confirmed by positive skin test or in vitro testing for pollen-specific IgE antibodies for short ragweed pollen. RAGWITEK is approved for use in persons 5 through 65 years of age."]

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s)
Royaume-Uni	N/A	N/A
Allemagne	Oui*	Celle de l'AMM
Pays-Bas	N/A	N/A
Belgique	N/A	N/A
Espagne	N/A	N/A
Italie	Non (absence de demande de prise en charge)	N/A
Autriche	En cours d'évaluation	Celle de l'AMM
République Tchèque	Oui	Celle de l'AMM
Hongrie	Non (absence de demande de prise en charge)	N/A
Roumanie	Non (absence de demande de prise en charge)	N/A
Slovaquie	Oui	Celle de l'AMM
Slovénie	Oui	Celle de l'AMM

* Il n'y a pas de document officiel statuant sur le remboursement de RAGWIZAX 12 SQ-Amb car il est considéré comme une spécialité sans substance active, il n'est pas fait obligation de demander le remboursement.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	23 octobre 2019 (inscription)
Indication	RAGWIZAX est indiqué chez les adultes 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>).
SMR	Faible
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 d'ambrosie, modérée à sévère, insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques.
ASMR	ASMR V

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription de RAGWIZAX 12 SQ-Amb chez l'enfant à partir de 5 ans, le laboratoire a fourni les résultats d'une étude clinique (P008¹¹) de supériorité, randomisée en double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'extraits allergéniques d'ambrosie à feuilles d'armoise versus placebo chez des enfants âgés de 5 à 17 ans ayant une rhinoconjonctivite au pollen d'ambrosie.

08.1 Efficacité

Référence	P008
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02478398
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de RAGWIZAX 12 SQ-Amb par rapport au placebo chez des enfants et des adolescents âgés de 5 à 17 ans ayant une rhinoconjonctivite au pollen d'ambrosie.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles. Étude stratifiée sur la présence d'un asthme à l'inclusion (oui/non) et l'appartenance au groupe d'âge (< 12 ans ou ≥ 12 ans).
Date et durée de l'étude	Le recrutement a débuté en juillet 2015 et l'étude a été clôturée en novembre 2018. Trois cohortes de patients ont été suivies lors de trois saisons consécutives (2016, 2017, 2018). Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 18 décembre 2018. Etude réalisée dans 103 centres de 6 pays (Etats-Unis, Canada, Hongrie, Serbie, Croatie, Ukraine).

¹¹ Hendrik Nolte : Efficacy and Safety of Ragweed SLIT-Tablet in Children with Allergic Rhinoconjunctivitis in a Randomized, Placebo-Controlled Trial. J Allergy Clin Immunol Pract 2020;8:2322-31

Principaux critères d'inclusion	- Patients âgés de 5 à 17 ans à la date de randomisation - Rhinoconjonctivite avec ou sans asthme, induite par le pollen d'ambrosie avec des manifestations cliniques au moins lors des deux saisons précédentes pour les enfants de 7 à 17 ans et lors de la saison précédente au moins pour les enfants de 4 à 6 ans. - En cas de présence d'un asthme historique associé était réalisé un test de réversibilité sous β_2 mimétique lors de la sélection (sa positivité n'était pas un critère d'inclusion). L'asthme devait être contrôlé sans fortes doses de corticoïdes inhalés ou de β_2 agonistes de longue durée d'action. - Sensibilisation à l'ambrosie avérée par un test cutané positif et des IgE spécifiques > 0,70 KU/L. - VEMS $\geq$ 80% de la valeur théorique.
Principaux critères de non-inclusion	- Rhinoconjonctivite et/ou asthme provoquée par un autre allergène nécessitant la prise régulière de médicaments pendant la période d'évaluation. Si les patients pouvaient être polysensibilisés, ils ne devaient pas avoir d'autre allergie respiratoire significative pendant la saison des pollens d'ambrosie. - Asthme nécessitant de fortes doses de corticostéroïdes inhalés et/ou non contrôlé et/ou sévère et/ou instable. - Polypose nasale, rhinosinusite chronique, œsophagite à éosinophiles, antécédent d'angioœdème ou d'urticaire chronique. - Dermatite atopique sévère. - Toute pathologie chronique qui, de l'opinion de l'investigateur, pouvait interférer avec la participation à l'essai (principalement les maladies auto immunes ou cancéreuses actives et les pathologies nécessitant l'utilisation de β-bloquants)
Schéma de l'étude	Le schéma illustre la chronologie de l'étude. Une timeline horizontale est marquée par des événements : Sélection, Randomisation, Début de la saison, Pic (indiqué par une flèche rouge), et Fin de la saison. Avant le début de la saison, une période de 'Traitement presaisonnier' d'environ 12 à 20 semaines est indiquée. Pendant la saison, un 'Traitement co-saisonnier' d'environ 8 semaines est prévu. Les patients sont randomisés (R) et assignés à deux groupes : 'SQ ragweed SLIT-tablet 1x1' (représenté par une barre rouge) et 'Placebo 1x1' (représenté par une barre grise). La 'Période d'évaluation de l'efficacité' est définie comme la période co-saisonnnière.
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (1:1). Groupe actif : 1 lyophilisat sublingual par jour, dosé à 12 SQ-Amb ; Groupe placebo : 1 lyophilisat sublingual par jour. Tous les patients ont été randomisés afin de recevoir au moins 12 semaines de traitement avant le début de la saison des pollens (entre 12 et 20 semaines) puis pendant toute la saison prévue (environ 8 semaines). Ils ont ainsi été traités entre 20 et 28 semaines pour ceux qui sont allés jusqu'au terme de l'essai. Des médicaments symptomatiques pouvaient être utilisés de façon standardisée : - loratadine en sirop à 1mg/ml pour les enfants de 5 ans et de comprimés à 10 mg pour les enfants de 6 à 17 ans, une prise par jour au maximum dans les deux cas ; - mométasone nasal en spray, 50 μg/dose, un spray par narine par jour au maximum chez les enfants de 5 à 11 ans et deux sprays par narine au maximum chez les enfants de 12 à 17 ans ; - olopatadine, 1mg/ml, 1 goutte par œil deux fois par jour. Le patient pouvait utiliser ces médicaments en cas de symptômes oculaires ou nasals en commençant par les antihistaminiques et en continuant par le corticoïde nasal en cas de persistance des symptômes nasals malgré l'antihistaminique.
Critère de jugement principal	Le critère principal de jugement a été la mesure du score total combiné de symptômes et de médicaments (TCS pour « total combined score ») effectuée au pic de la saison pollinique (ce pic était défini pour chaque centre comme les 15 jours consécutifs avec la moyenne quotidienne glissante de grains de pollen d'ambrosie la plus importante).

	Dans chacune des régions auxquelles étaient rattachés les centres investigateurs, le début de la saison pollinique d'ambrosie était défini comme le début des trois premiers jours avec un taux ≥ 10 grains d'ambrosie par m^3 et la fin de la saison comme le premier des trois jours avec moins de 10 grains par m^3. Le TCS, variant de 0 à 38 points, additionne : - le score moyen quotidien de symptômes de rhinoconjonctivite (DSS pour « daily symptom score », variant de 0 à 18 points) [4 symptômes pour la rhinite et 2 symptômes pour la conjonctivite côtés de, 0 absence de symptômes, 1 symptôme présent mais mineur, 2 symptômes présents gênants mais supportables, 3 symptômes très gênants, ayant un impact sur les activités de la vie quotidienne], ET - le score moyen de prise quotidienne de médicaments symptomatiques pour la rhinoconjonctivite (DMS pour « daily medication score », variant de 0 à 20 points), [loratadine 1 comprimé ou une prise de sirop : 6 points (max 6 points/j), gouttes d'olopatadine : 1,5 point/goutte/œil (max 6 points/j), mométasone 50μg/ml : 4 points par bouffée pour les enfants de 5 à 11 ans ; 2 points par bouffée (max 8 points) pour les enfants de 12 à 17 ans]. La population définie pour l'analyse sur le critère de jugement principal était l'ensemble des patients pour lesquels au moins une donnée enregistrée pendant la période du pollen d'ambrosie était disponible (Population FAS). La population étudiée pour la tolérance, la population AST (All Subjects as Treated), correspondait à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement alloué.
Critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement hiérarchisés :</u> 1. TCS pendant la saison entière. Echelle de 0 à 38. 2. DSS au pic de la saison pollinique. Echelle de 0 (pas de gêne) à 18 (gêne maximale) 3. DMS au pic de la saison pollinique. Echelle de 0 (pas de gêne) à 20 (gêne maximale) <u>Autres critères de jugement secondaires, ou exploratoires :</u> - le DSS pendant la saison entière - l'aDSS (asthma daily symptom score) au pic de la saison L'aDSS est un score compris entre 0 (pas de gêne) et 9 (gêne importante) en attribuant une note de 0 à 3 pour les trois symptômes : toux, sifflements, dyspnée/oppression thoracique - l'aDSS pendant la saison entière - le nombre de bouffées quotidiennes de beta 2 de courte durée d'action (SABA) au pic de la saison - le nombre de bouffées quotidiennes de SABA pendant la saison entière - le nombre de réveils nocturnes liés à l'asthme et ayant nécessité la prise de SABA au pic - le nombre de réveils nocturnes liés à l'asthme et ayant nécessité la prise de SABA pendant la saison entière
Taille de l'échantillon	Le calcul de l'effectif était fondé sur les résultats des essais réalisés chez l'adulte avec RAGWIZAX 12 SQ-Amb et chez l'enfant avec le comprimé de pollen de graminées. Il était attendu une différence de -2,12 sur le TCS avec une valeur pour le placebo de 8,9 et un écart type de 5,60. Compte tenu d'un nombre de sorties d'étude anticipé d'environ 15%, le nombre de patients nécessaires pour que la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence relative soit d'au moins 10% (pré requis FDA pour les essais d'immunothérapie allergénique) avec une puissance de 95% était de 1000 patients (500 patients par groupe).
Méthode d'analyse des résultats	Analyse de variance avec comme effets fixes les groupes de traitement, asthme à l'inclusion (oui/non), le groupe d'âge (5-11 ou 12-17) la saison pollinique et la région pollinique imbriquée dans la saison pollinique.

Pour l'analyse du DMS au pic, en raison du constat d'une absence de prise de médicaments symptomatiques par 30% des patients, il a été pré spécifié un modèle lognormal d'inflation 0 utilisant les mêmes effets fixes que pour l'analyse ANOVA du critère principal.

Les analyses d'efficacité ont été fondées sur les données observées sans prise en compte des données manquantes.

Pour l'analyse hiérarchisée du critère principal et des critères secondaires hiérarchisés, il a été mis en place une procédure pour tenir compte de la multiplicité des tests en effectuant ceux-ci dans l'ordre suivant : TCS au pic, TCS pour la saison entière, DSS au pic puis DMS au pic.

Des analyses en sous-groupes selon les taux de grains de pollen par m³ pendant les premiers 21 jours de la saison pollinique ont été effectuées afin d'évaluer si le taux plus bas ou plus élevé versus la médiane pouvait exercer une influence sur les résultats.

Une analyse *post hoc* a été réalisée pour voir si l'appartenance à l'une des trois cohortes de recrutement (2016, 2017, 2018) pouvait avoir eu un impact sur le critère principal.

Il n'était pas prévu d'analyse intermédiaire. Un comité indépendant a périodiquement revu les données de tolérance avec maintien de l'aveugle.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 1942 enfants ont été sélectionnés et 1025 ont été randomisés : 513 dans le groupe RAGWIZAX 12 SQ-Amb et 512 dans le groupe placebo. Les principales raisons pour expliquer les non-inclusions avant randomisation étaient l'absence d'atteinte des critères d'inclusion biologiques (valeurs des tests épicutanés et des IgE spécifiques de l'ambroisie).

Le déroulement de l'essai est décrit dans le diagramme ci-dessous (Figure 2) :

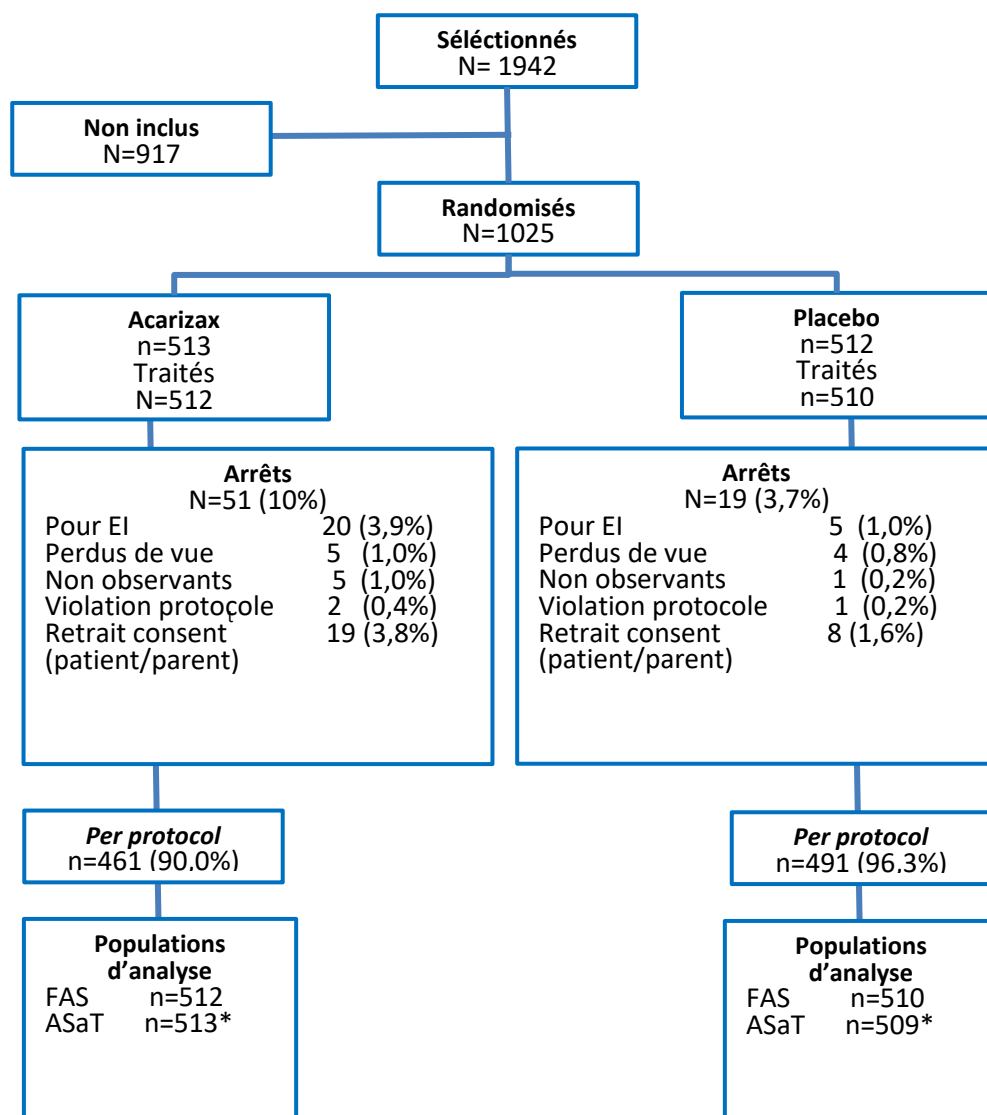


Figure 2- Diagramme de l'essai P008

* Un patient randomisé du groupe placebo a reçu 1 comprimé RAGWIZAX 12 SQ-Amb et a été analysé dans le groupe RAGWIZAX pour l'analyse de la tolérance.

FAS : population d'analyse de l'efficacité, ASaT : population d'analyse de la tolérance

Le pourcentage de sorties d'essai a été de 10% (51 patients) dans le groupe RAGWIZAX 12 SQ-Amb et de 3,7% (19 patients) dans le groupe placebo. Ces sorties d'essai dans le groupe RAGWIZAX12 SQ-Amb (Amb) ont varié avec l'âge : 5% chez les 5 à 11 ans et 13% chez les 12 à 17 ans. Dans le groupe RAGWIZAX 12 SQ-Amb, 3,9% des patients ont arrêté l'essai pour effets indésirables et 1% des patients dans le groupe placebo.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques démographiques sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Principales caractéristiques démographiques

Caractéristiques	RAGWIZAX (%) (n=512)	Placebo (%) (n=510)
Sexe, n (%)		
Masculin	324 (63,3)	319 (62,5)
Âge en années, moyenne +/- écart-type		
Moyenne (min-max)	12,1 (+/-3,2)	12,2 (+/-3,1)
< 12 ans, n (%)	206 (40,2)	204 (40)
≥ 12 ans, n (%)	306 (59,8)	306 (60,0)
Asthme, n (%)	219 (42,8)	217 (42,5)
Utilisation de corticoïdes inhalés, n (%)	70 (13,7)	67 (13,1)
Nature des sensibilisations, n (%)		
Sensibilisation ambroisie seule	107 (20,9)	121(23,7)
Ambroisie + au moins un autre allergène	405 (79,1)	389 (76,3)

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes à l'inclusion. Les patients étaient polysensibilisés dans leur majorité (78%). Ils avaient une rhinoconjonctivite dans 72,9% des cas et une rhinite seule dans 27,1% des cas.

► Critère de jugement principal

La différence absolue sur le score combiné TCS (score des symptômes de rhinoconjonctivite et score des médicaments symptomatiques variant de 0 à 38) pour la rhinoconjonctivite entre le groupe RAGWIZAX 12 SQ-Amb et le groupe placebo a été de -2,73 points, IC95% [-3,45 ; -2,00], soit une différence relative de -38,3%, $p < 0,001$, en faveur de RAGWIZAX 12 SQ-Amb (Tableau 2).

Tableau 2 : Résultats sur le critère de jugement principal

TCS pendant le pic (population FAS)	N	Moyenne ajustée* (IC95%)	Différence absolue [IC95%]	Différence relative versus placebo (%) [IC95%]	p
RAGWIZAX	460	4,39 (3,85 ; 4,94)	- 2,73 [- 3,45 ; -2,00]	- 38,3 [- 46,0 ; - 29,7]	< 0,001
Placebo	487	7,12 (6,57, 7,67)			

* Le modèle d'analyse de la variance ANOVA incluait les effets fixes de traitement, le statut asthmatique (oui/non), le groupe d'âge (<12 ans ; ≥ 12 ans), la saison pollinique et la région pollinique au sein de la saison pollinique.

► Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses

Les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés sont présentés dans le tableau ci-après (Tableau 3).

Tableau 3 : Résultats sur les critères secondaires (FAS) - Analyse hiérarchisée

Critère	N	Moyenne ajustée*	Différence absolue [IC 95%]	% relative vs placebo [IC 95%]	p
TCS moyen durant la saison entière					
RAGWIZAX	466	3,88 [3,44 ; 4,33]	- 1,86 [-2,46 ; - 1,27]	- 32,4 [- 40,7 ; - 23,3]	< 0,001
Placebo	491	5,75 [5,30 ; 6,20]			
DSS moyen au pic de la saison					
RAGWIZAX	468	2,55 [2,24 ; 2,86]	- 1,40 [-1,81 ; - 0,99]	- 35,4 [- 43,2 ; - 26,1]	< 0,001
Placebo	494	3,95 [3,63 ; 4,26]			
DMS moyen au pic de la saison					
RAGWIZAX	460	2,01 [1,57 ; 2,46]	- 1,84 [-2,60 ; - 1,08]	- 47,7 [- 59,8 ; - 32,5]	< 0,001
Placebo	487	3,85 [3,14 ; 4,57]			

* Le modèle d'analyse de la variance ANOVA incluait les effets fixes de traitement, le statut asthmatique (oui/non), le groupe d'âge (<12 ans ; ≥ 12 ans), la saison pollinique et la région pollinique au sein de la saison pollinique.

Une analyse hiérarchisée de trois critères de jugement secondaires a montré des résultats en faveur du groupe RAGWIZAX 12 SQ-Amb par rapport au groupe placebo :

- une baisse du TCS de -1,86 (IC95%:[-2,46 ; -1,27]) durant la saison entière ;
- une baisse de chaque composante du TCS au pic de la saison pollinique :
 - a. de -1,40 (IC95%:[-1,81 ; -0,99]) sur le score des symptômes DSS (variant de 0 à 18)
 - b. de -1,84 (IC95%: [-2,60 ; -1,08] sur le score des médicaments DMS (variant de 0 à 20).

► Critères de jugement secondaires ou exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires (Tableau 4).

Tableau 4 : Résultats sur les critères de jugement secondaires ou exploratoires

Critère de jugement	Pic pollinique Différence absolue en points	Saison entière Différence absolue en points
Score de symptômes de rhinoconjonctivite (DSS « daily symptom score »), moyenne ajustée	Voir résultats sur les critères secondaires hiérarchisés	-0,99 [-1,34 ; -0,65]
Score de symptômes d'asthme (aDSS « asthma daily symptom score ») moyenne ajustée	-0,13 [-0,22 ; -0,03]	-0,09 [-0,17 ; -0,01]
Nombre de bouffées quotidiennes de $\beta 2$ mimétiques	-0,14 [-0,22 ; -0,05]	-0,12 [-0,20 ; -0,04]
Nombre de réveils liés à l'asthme et ayant nécessité la prise de $\beta 2$ mimétiques	-0,08 [-0,15 ; -0,01]	-0,03 [-0,07 ; 0,01]

08.2 Qualité de vie

Aucune évaluation d'échelles de qualité de vie n'était prévue dans l'étude P008 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent avis.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Rappel des données de tolérance chez l'adulte

Dans son avis du 23 octobre 2019, la Commission de la Transparence a indiqué :

« 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 ».

8.3.1.2 Données issues de l'étude pédiatrique

Environ 82% (420/513) des patients ayant reçu RAGWIZAX 12 SQ-Amb et 67% (342/509) des patients ayant reçu le placebo ont eu au moins un événement indésirable (Tableau 5). La fréquence des événements indésirables attribués au traitement était également plus importante dans le groupe traité par RAGWIZAX 12 SQ-Amb que dans le groupe placebo (65,9% versus 31,4%).

Tableau 5 : Résumé de la tolérance observée dans l'étude P008

Patients ayant rapporté un EI (n, (%))	RAGWIZAX N=513 (%)	Placebo N=509 (%)
≥ 1 EI	420 (81,9)	342 (67,2)
EI reliés au traitement	338 (65,9)	160 (31,4)
EI graves	7 (1,4)	9 (1,8)
Arrêt pour EI	20 (3,9)	5 (1,0)

EI = événement indésirable

Les événements indésirables le plus fréquemment observés avec la prise de RAGWIZAX 12 SQ-Amb étaient l'irritation de la gorge (48,5%), le prurit oral (47,6%) et le prurit auriculaire (33,9%). Les EI liés au traitement observés chez plus de 5% des patients sont présentés le Tableau 6.

Tableau 6 : EI reliés au traitement signalés par ≥ 5% des patients (population ASAT*)

EI reliés au traitement, n(%)	RAGWIZAX N=513 (%)	Placebo (%) N=509 (%)
Irritation de la gorge	249 (48,5)	92 (18,1)
Prurit oral	244 (47,6)	59 (11,6)
Prurit de l'oreille	174 (33,9)	32 (6,3)
Œdème labial	64 (12,5)	6 (1,2)
Glossodynies	63 (12,3)	12 (2,4)
Nausée	60 (11,7)	18 (3,5)
Douleur orale	60 (11,7)	16 (3,1)
Œdème pharyngé	56 (10,9)	8 (1,6)
Œdème lingual	55 (10,7)	4 (0,8)
Douleur abdominale haute	48 (9,4)	22 (4,3)
Stomatite	33 (6,4)	5 (1,0)
Œdème de la luette	32 (6,2)	2 (0,4)

**ASAT : all patients as treated*

Trois EI liés à RAGWIZAX 12 SQ-Amb ont été considérés d'intensité sévère : un prurit oral, une dermatite atopique et une laryngite. Il n'a pas été observé de cas d'œsophagite à éosinophile, d'exacerbation sévère d'asthme ou d'œdème sévère de la bouche ou de la gorge.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de RAGWIZAX 12 SQ-Amb (version 6.0 du 21 septembre 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Réactions allergiques systémiques graves, y compris réactions anaphylactiques - Réactions laryngopharyngées graves - Aggravation aiguë des symptômes d'asthme (exacerbation)
Risques importants potentiels	- Chocs anaphylactiques - Œsophagites à éosinophiles
Informations manquantes	- Personnes âgées (utilisation hors indication) - Femmes enceintes ou allaitantes - Autres ethnies que les caucasiens - Patients avec des problèmes cardiaques - Tolérance à long terme - Patients sensibilisés au Lipid Transfer Protein

8.3.3 Données issues des PSUR

Le dernier PSUR de RAGWIZAX 12 SQ-Amb, daté du 3 décembre 2020, couvre la période du 10 octobre 2019 au 9 octobre 2020. L'exposition depuis la commercialisation en 2014 est estimée à 15 332 patients années. Depuis, 570 cas de pharmacovigilance (pour 1 320 EI) ont été rapportés. Sur la période du dernier PSUR, 19 cas (pour 40 EI) ont été rapportés.

Aucun nouveau risque par rapport à ceux identifiés dans le plan de gestion du risque (PGR) n'a été rapporté durant cette période.

Il n'a pas été mis en place de mesure additionnelle de minimisation du risque.

8.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de tolérance

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 oropharyngées plus sévères peuvent apparaître (voir rubrique 4.4).

Tableau des effets indésirables

Le tableau des effets indésirables mentionnés ci-dessous est établi à partir des données issues d'essais cliniques contrôlés contre placebo réalisés chez des adultes atteints de rhinoconjonctivite allergique au pollen d'ambroisie, avec ou sans asthme léger, traités par RAGWIZAX®.

Les réactions indésirables sont regroupées conformément à la classification MedDRA et selon leur fréquence de survenue : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Classes organiques	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Rhinite
Troubles du système immunitaire	Peu fréquent	Réaction anaphylactique
Troubles du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Paresthésie
Troubles oculaires	Fréquent	Conjonctivite, prurit oculaire, larmoiement excessif
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Très fréquent	Prurit auriculaire
	Fréquent	Douleur auriculaire
	Peu fréquent	Gêne auriculaire
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Très fréquent	Irritation pharyngo-laryngée
	Fréquent	Douleur oropharyngée, sensation de constriction pharyngo-laryngée, congestion nasale, toux, sécheresse

		pharyngo-laryngée, œdème pharyngé, éternuements, érythème pharyngé, dyspnée
	<i>Peu fréquent</i>	Dysphonie
Affections gastro-intestinales	<i>Très fréquent</i>	Prurit oral, œdème buccal, paresthésie buccale, œdème de la langue
	<i>Fréquent</i>	Prurit de la langue, prurit labial, sécheresse buccale, œdème labial, dysphagie, hypoesthésie orale, douleur abdominale, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, glossite, nausées, diarrhée, vomissements, glossodynie, vésicules buccales
	<i>Peu fréquent</i>	Stomatite, gastrite, œdème gingival, douleur gingivale, gêne buccale, douleur buccale, papule buccale, vésicule labiale, ulcération labiale, hypertrophie des glandes salivaires, érythème de la muqueuse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Fréquent</i>	Prurit, urticaire
	<i>Peu fréquent</i>	Angio-œdème, érythème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Fréquent</i>	Gêne thoracique, sensation de corps étranger

Description de certaines réactions indésirables

En cas d'apparition d'effets indésirables significatifs liés à RAGWIZAX®, le recours à un médicament symptomatique de l'allergie doit être envisagé.

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 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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 contraire du médecin.

Population pédiatrique

Lors de l'essai pédiatrique, une méthode différente de détermination des événements indésirables par rapport aux essais chez les adultes a été appliquée. Les sujets ont reçu des fiches de déclaration des effets indésirables (solicitation des événements indésirables) dans lesquelles ils ont enregistré quotidiennement la survenue d'événements indésirables prédéfinis pendant les 28 premiers jours suivant le début du traitement par RAGWIZAX® ou par placebo.

Le profil de tolérance chez les patients pédiatriques était cohérent avec le profil de tolérance chez les adultes. La plupart des réactions ont été observées à une fréquence similaire, à l'exception des réactions suivantes qui ont été rapportées plus fréquemment chez les patients pédiatriques que chez les patients adultes : douleur abdominale (très fréquent), glossodynie (très fréquent), œdème labial (très fréquent), nausées (très fréquent), œdème pharyngé (très fréquent), douleur buccale (très fréquent) et stomatite (fréquent).

De plus, les réactions suivantes ont été observées dans la population pédiatrique : ulcération buccale (fréquent), dysgueusie (fréquent) et douleur labiale (peu fréquent).

La tolérance et l'efficacité de RAGWIZAX® chez les enfants de moins de 5 ans n'ont pas été établies. »

08.4 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'inscription de RAGWIZAX 12 SQ-Amb (extrait allergénique standardisé d'ambrosie à feuille d'armoise) sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics **chez les enfants (à partir de 5 ans)** dans le traitement de la rhinite allergique, associée ou non à une conjonctivite, déclenchée par le pollen d'ambrosie insuffisamment contrôlée par les médicaments symptomatiques. Cette demande d'inscription repose sur les résultats d'une étude clinique de supériorité, randomisée en double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance de RAGWIZAX 12 SQ-Amb versus placebo chez des enfants âgés de 5 à 17 ans ayant une rhinoconjonctivite au pollen d'ambrosie.

► Efficacité

L'étude P008 a inclus 1942 enfants et adolescents ayant un antécédent d'au moins un an de rhinoconjonctivite au pollen d'ambrosie pour les plus jeunes et d'au moins deux ans pour ceux âgés de 7 ans et plus. La majorité d'entre eux (78%) étaient polysensibilisés.

Le critère de jugement principal a été le score total combiné de symptômes et de médicaments (TCS) au pic de la saison pollinique, soit environ après 25 semaines de traitement. Le TCS varie de 0 à 38 points.

Le TCS a été de 4,39 (IC95%:[3,85 ; 4,94]) dans le groupe RAGWIZAX 12 SQ-Amb et de 7,12 (IC95%:[6,57 ; 7,67]) dans le groupe placebo, soit une amélioration de -2,73 points ([- 3,45 ; - 2,00], $p < 0,001$) en faveur de RAGWIZAX 12 SQ-Amb au pic de la saison du pollen d'ambrosie.

Une analyse hiérarchisée de trois critères de jugement secondaires a montré des résultats en faveur du groupe RAGWIZAX 12 SQ-Amb par rapport au groupe placebo :

- une baisse du TCS de - 1,86 (IC95%:[-2,46 ; - 1,27]) durant la saison entière ;
- une baisse de chaque composante du TCS au pic de la saison pollinique :
 - a. de - 1,40 (IC95%:[-1,81 ; - 0,99]) sur le score des symptômes DSS (variant de 0 à 18)
 - b. de - 1,84 (IC95%:[-2,60 ; - 1,08]) sur le score des médicaments DMS (variant de 0 à 20).

Ces résultats montrent une efficacité modeste de RAGWIZAX 12 SQ-Amb par rapport au placebo sur le score total combiné de symptômes et de médicaments (TCS) durant la saison pollinique (échelle variant de 0 à 38 points), et au pic de la saison sur chaque composante du critère combiné (score de symptômes DSS et score de médicaments DMS).

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur les autres critères de jugement secondaires ou exploratoires ont été présentés uniquement à titre indicatif, ils sont purement exploratoires.

Aucune échelle de qualité de vie n'a été utilisée dans cette étude pour évaluer la qualité de vie.

► Tolérance

Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment observés avec la prise de RAGWIZAX 12 SQ-Amb étaient l'irritation de la gorge (48,5%), le prurit oral (47,6%) et le prurit auriculaire (33,9%). Trois EI liés à RAGWIZAX 12 SQ-Amb ont été considérés d'intensité sévère : un prurit oral, une dermatite atopique et une laryngite.

Selon le RCP, le profil de tolérance chez les enfants à partir de 5 ans était cohérent avec le profil de tolérance chez les adultes. La plupart des réactions ont été observées à une fréquence similaire, à l'exception des réactions suivantes qui ont été rapportées plus fréquemment chez les patients pédiatriques que chez les patients adultes : douleur abdominale, glossodynie, œdème labial, nausées, œdème pharyngé, douleur buccale et stomatite. De plus, les réactions suivantes ont été observées spécifiquement dans la population pédiatrique : ulcération buccale, dysgueusie et douleur labiale.

► Discussion

Une étude randomisée en double aveugle a montré l'efficacité de RAGWIZAX 12 SQ-Amb par rapport au placebo chez des enfants âgés de 5 à 17 ans ayant une rhinoconjonctivite au pollen d'ambroisie en termes de réduction des symptômes et de consommation de médicaments symptomatiques antiallergiques (TCS) au pic de la saison pollinique.

Le score observé après environ 6 mois de traitement a été faible, d'environ 4 points, dans le groupe RAGWIZAX 12 SQ-Amb témoignant d'une faible sévérité des symptômes. Et la différence observée comparativement au placebo, de l'ordre de -3 points, est d'amplitude modeste au regard de l'échelle de score qui peut varier de 0 à 38 points.

Par ailleurs, l'efficacité de RAGWIZAX 12 SQ-Amb 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 rhinoconjonctivite allergique et représente un critère cliniquement pertinent. Il en est de même de l'absence des données à long terme, or le traitement par immunothérapie nécessite un traitement long (3 ans).

Le profil de tolérance de RAGWIZAX 12 SQ-Amb 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 chez l'enfant, et sur la base de l'expérience de son utilisation chez l'adulte, des limites en termes de transposabilité des résultats (quantité d'effet, absence de données de qualité de vie et absence de données à long terme), il est attendu un impact modeste de RAGWIZAX 12 SQ-Amb (extrait allergénique standardisé d'ambroisie à feuille d'armoise) sur la morbidité. En l'absence de donnée, aucun impact sur la qualité de vie n'est démontré à ce jour.

En conséquence, RAGWIZAX 12 SQ-Amb (extrait allergénique standardisé d'ambroisie à feuille d'armoise) pourrait apporter une réponse supplémentaire, partielle, au besoin médical identifié.

08.5 Programme d'études

Sans objet.

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)¹².

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).

¹² 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
HAS - Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation 18/22
Avis version définitive

Pour le traitement médicamenteux :

▪ Antihistaminiques :

- L'efficacité des antihistaminiques est démontrée sur tous les symptômes nasals, 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 nasals (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 allergénique 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 2016¹³, 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 médicaments, 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

¹³ Brozek JL, 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

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'ambroisie, seuls les APSI peuvent être utilisés.

Place de RAGWIZAX 12 SQ-Amb dans la stratégie thérapeutique :

Chez l'enfant à partir de 5 ans, RAGWIZAX 12 SQ-Amb est un traitement de deuxième intention de la rhinite allergique modérée à sévère, associée ou non à une conjonctivite, déclenchée par le pollen de l'ambroisie, insuffisamment contrôlée par les médicaments symptomatiques.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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. Chez l'enfant, 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 (extrait allergénique standardisé d'ambroisie à feuille d'armoise) est un traitement à visée préventive.

► Chez l'enfant, considérant la démonstration, chez un effectif important d'enfants, d'une quantité d'effet modeste sur un score total combiné de symptômes et de médicaments et l'absence de données de qualité de vie, le rapport efficacité/effets indésirables de RAGWIZAX 12 SQ-Amb (extrait allergénique standardisé d'ambroisie à feuille d'armoise) est moyen.

► Il existe des alternatives thérapeutiques (voir rubrique 5 Comparateurs cliniquement pertinents).

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

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la perturbation de la qualité de vie par les symptômes de la rhino-conjonctivite allergique à l'ambroisie à feuille d'armoise et du risque de développement ou d'aggravation d'un asthme,
 - de sa forte prévalence, notamment en Région Auvergne-Rhône-Alpes,
 - du besoin médical partiellement couvert en cas de mauvais contrôle des symptômes par les médicaments symptomatiques,
 - de la réponse supplémentaire, partielle, qui pourrait être apportée au besoin médical identifié, avec un impact supplémentaire modeste démontré en termes de morbidité au regard de la quantité d'effet versus placebo et de l'absence d'impact démontré en termes de qualité de vie faute de données,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
- RAGWIZAX 12 SQ-Amb (extrait allergénique standardisé d'ambroisie à feuille d'armoise) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RAGWIZAX 12 SQ-Amb, lyophilisat oral (extrait allergénique standardisé d'ambroisie à feuille d'armoise), est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de RAGWIZAX 12 SQ-Amb, lyophilisat oral (extrait allergénique standardisé d'ambroisie à feuille d'armoise) 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.

► Taux de remboursement proposé : 30 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la qualité de la démonstration de l'efficacité de RAGWIZAX (étude comparative versus placebo randomisée en double aveugle) car portant sur un effectif important (plus de 1000 patients) d'enfants à partir de l'âge de 5 ans et d'adolescents ;
- le besoin médical à disposer de médicaments ayant prouvé leur efficacité chez l'enfant dans le traitement de la rhinite allergique (associée ou non à une conjonctivite) déclenchée par ce pollen et insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques ;

mais au regard de :

- l'inclusion de patients qui n'étaient pas obligatoirement en échec des traitements symptomatiques ;
- la quantité d'effet modeste de RAGWIZAX 12SQ-Amb démontrée par rapport au placebo sur un score composite (critère de jugement principal) prenant en compte la sévérité des symptômes et la consommation de traitements symptomatiques (différence de -2,73 points entre les 2 groupes sur un score variant de 0 à 38 points) ;
- le risque de réactions anaphylactiques sévères ;
- l'absence de données d'efficacité en termes de qualité de vie ;

la Commission de la Transparence considère que **RAGWIZAX 12 SQ-Amb (extrait allergénique standardisé d'ambroisie à feuille d'armoise) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge, chez l'enfant à partir de 5 ans, 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 12 SQ-Amb (extrait allergénique standardisé d'ambroisie à feuille d'armoise) correspond au nombre d'enfants et d'adolescents âgés de 5 à 17 ans ayant une rhinite allergique à l'ambroisie à feuille d'armoise, associée ou non à une conjonctivite, insuffisamment contrôlée par les médicaments symptomatiques.

La population cible de RAGWIZAX 12 SQ-Amb chez l'adulte a été estimée par la Commission de la transparence à 100.000 patients (avis du 23 octobre 2019).

L'analyse de la base de données interne du laboratoire ALK, reprenant les prescriptions d'APSI effectuées pour une allergie à l'ambroisie 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 20 % des prescriptions d'immunothérapie à l'ambroisie ou mélange d'herbacées sont effectuées chez l'enfant de 5 à 17 ans.

Par conséquent, la population cible de RAGWIZAX 12 SQ-Amb (extrait allergénique standardisé d'ambroisie à feuille d'armoise) peut être estimée à 25 000 enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Demandes de données

La Commission souhaite la mise en place d'une étude observationnelle dans la rhinoconjonctivite allergique dont l'objectif sera de décrire :

- les caractéristiques des patients âgés de 5 à 17 ans traités, notamment l'histoire de la maladie, les caractéristiques de la rhinite allergique à l'ambrosie à feuille d'armoise, associée ou non à une conjonctivite, insuffisamment contrôlée par les médicaments symptomatiques ;
- la qualité de vie des patients traités par RAGWIZAW 12 SQ-Amb, compte tenu de l'absence de données disponibles sur ce critère pertinent dans cette maladie, à l'aide de questionnaire adapté à l'âge.

La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximum de 5 ans et réévaluera cette spécialité sur la base de ces données.

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 28 avril 2021 Date d'examen et d'adoption : 22 septembre 2021 Date d'audition : 3 novembre 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	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)
Demandeur	ALK-ABELLO
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 6 septembre 2018 (procédure décentralisée) Extension d'indication aux patients âgés de 5 à 17 ans : 19 octobre 2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	V01AA10

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire