

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
29 JUIN 2022

***Extrait allergénique standardisé d'acariens de la poussière de maison
Dermatophagoides pteronyssinus et Dermatophagoides farinae
à parts égales***

ORYLMYTE 100 IR, 100 IR - 300 IR et 300 IR, comprimés sublinguaux

Première évaluation

► **L'essentiel**

Avis favorable au remboursement chez les adolescents (de 12 à 17 ans) et les adultes dans le traitement de la rhinite allergique ou de la rhinoconjonctivite modérée à sévère due aux acariens dont le diagnostic a été établi par une histoire clinique évocatrice et la positivité d'un test de sensibilisation aux acariens de la poussière de maison (prick-test cutané et/ou dosage d'IgE spécifiques).

► **Quel progrès ?**

Pas de progrès dans la prise en charge.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de ORYLMYTE sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités et divers services publics.

ORYLMYTE est administré par voie sublinguale. Il est composé d'extrait allergénique standardisé de *Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae* présents à parts égales et correspondant à une activité allergénique totale de 300 ou 100 IR¹ par comprimé sublingual.

ORYLMYTE a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France le 27 août 2021 par procédure décentralisée.

Il s'agit d'un produit d'immunothérapie allergénique.

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

ORYLMYTE est indiqué chez les adolescents (de 12 à 17 ans) et les adultes dans le traitement de la rhinite allergique ou de la rhinoconjonctivite modérée à sévère due aux acariens dont le diagnostic a été établi par une histoire clinique évocatrice et la positivité d'un test de sensibilisation aux acariens de la poussière de maison (prick-test cutané et/ou dosage d'IgE spécifiques).

ORYLMYTE 100 IR est destiné uniquement à la période d'augmentation progressive de la dose (voir rubrique 4.2 du RCP). (RCP de ORYLMYTE 100 IR uniquement).

03 POSOLOGIE

« Traitement d'initiation »

Il est recommandé d'augmenter la dose d'ORYLMYTE sur une période de trois jours, selon le schéma posologique suivant pour atteindre la dose d'entretien :

Jour 1	1 comprimé de 100 IR
Jour 2	2 comprimés de 100 IR en même temps
Jour 3	1 comprimé de 300 IR

La période d'augmentation progressive de la dose peut être prolongée si le médecin le juge nécessaire en fonction de l'état du patient.

Traitement d'entretien

La dose pour les adultes et les adolescents est de 300 IR par jour.

Durée du traitement

L'apparition de l'effet clinique est attendue environ 8 à 16 semaines après le début du traitement. (RCP de ORYLMYTE 300 IR uniquement).

Les recommandations internationales préconisent une durée de traitement de 3 ans par une immunothérapie allergénique pour aboutir à une modification de la maladie allergique, mais les seules données d'efficacité disponibles avec ORYLMYTE portent sur une période de 12 mois de

¹ *IR (Indice de Réactivité) : l'unité IR a été définie pour mesurer l'allergénicité d'un extrait allergénique. Un extrait allergénique titre 100 IR/ml lorsque, utilisé en prick-test à l'aide d'une lancette Stallerpoint® chez 30 patients sensibilisés à cet allergène, il provoque une papule d'un diamètre de 7 mm (moyenne géométrique). L'unité IR de Stallergenes n'est pas comparable aux unités utilisées par d'autres fabricants d'allergènes.

traitement chez les adolescents (de 12 à 17 ans) et les adultes (voir rubrique 5.1). Il convient d'envisager d'interrompre le traitement si aucune amélioration n'est constatée au cours de la première année de traitement.

Population pédiatrique

La posologie est la même pour les adolescents (de 12 à 17 ans) et les adultes. L'efficacité d'ORYLMYTE chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas été établie. Les données disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8 et 5.1 du RCP.

Population âgée

L'expérience clinique d'une immunothérapie par ORYLMYTE n'est pas disponible chez l'adulte de plus de 65 ans. ORYLMYTE n'est pas indiqué chez les adultes de plus de 65 ans (voir rubrique 5.1 du RCP).

Mode d'administration

ORYLMYTE doit être prescrit aux patients présentant un diagnostic documenté et doit être initié par des médecins expérimentés dans le traitement des maladies allergiques.

Le médecin devra fournir au patient les informations appropriées sur le traitement et sur ses effets indésirables éventuels.

Le premier comprimé d'ORYLMYTE doit être pris sous surveillance médicale pendant au moins 30 minutes.

Il est recommandé de prendre ORYLMYTE pendant la journée en ayant rien d'autre dans la bouche.

ORYLMYTE doit être placé sous la langue jusqu'à sa dissolution avant d'être avalé. Le patient ne devra ni boire ni manger dans les 5 minutes qui suivent la prise du médicament.

Interruption du traitement

Si le traitement par ORYLMYTE est interrompu pendant une durée inférieure ou égale à 7 jours, il pourra être repris par le patient. En cas d'interruption du traitement de plus de 7 jours, il est recommandé de contacter un médecin avant de reprendre le traitement. »

04 BESOIN MEDICAL

L'allergie respiratoire aux acariens est caractérisée par une rhinite plus ou moins sévère, typiquement per annuelle et persistante, associée à un asthme dans 50 % des cas environ. Par ailleurs, 90 % des asthmes allergiques aux acariens ont une rhinite allergique associée. Elle peut aussi être associée à une conjonctivite ou une rhinosinusite et une altération de la qualité de vie.

Les acariens responsables d'allergie respiratoire sont principalement ceux de la poussière de maison. Deux espèces prédominent, *Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae*, et coexistent à parts à peu près égales en France. Les acariens sont responsables de près de 50 % de l'ensemble des rhinites allergiques. La prévalence de la sensibilisation aux acariens en population générale adulte est de 6,5 % à 35 % selon les pays avec une médiane de 20,3 %².

Chez les patients souffrant de rhinite allergique quelle qu'en soit la cause, la prévalence de la sensibilisation aux acariens est d'environ 50 %^{3,4}.

² Burney P, MalMBERG E, Chinn S, et al. The distribution of total and specific serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey. J Allergy Clin Immunol 1997 ;99: 314-22.

³ Bauchau V & Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. Eur Respir J 2004;24:758-64.

⁴ Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. Lancet 2008;372:1049-57

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 intensité⁵. Une première classification distingue la rhinite saisonnière de la rhinite perannuelle. La deuxième classification, plus récente, issue des Recommandations ARIA^{6,7} 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.

En France en 2020, la Société Française d'ORL et de chirurgie de la face et du cou (SFORL) a publié des recommandations pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique des rhinites allergiques par l'ORL⁸. Elle a recommandé :

- d'utiliser la classification ARIA concernant la fréquence et la sévérité des symptômes pour la description et l'adaptation thérapeutique des patients ;
- de classer la rhinite allergique en saisonnière, perannuelle ou perannuelle avec aggravation saisonnière.

En cas d'allergie, la première mesure à mettre en œuvre est l'éviction de l'allergène dans la mesure du possible.

Les traitements médicamenteux visant à réduire les symptômes nasaux et oculaires associés à la rhinite allergique sont recommandés en première intention. Ils font appel d'abord aux antihistaminiques par voie orale ou nasale et/ou aux corticoïdes par voie nasale, puis aux antileucotriènes, aux cromones et, en cas d'échec, aux corticoïdes oraux en cure courte.

Actuellement, l'immunothérapie allergénique est recommandée, en deuxième intention après les traitements symptomatiques, dans le traitement de la rhinite allergique ou la rhinoconjonctivite, modérée à sévère, insuffisamment contrôlée par les traitements pharmacologiques symptomatiques^{6,8}.

Dans le traitement de l'allergie aux acariens par immunothérapie, on peut utiliser la spécialité ACARIZAX, ayant les mêmes principes actifs que ORYLMYTE, *Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae*, et les allergènes préparés spécialement pour un individu (APSI).

Il existe un besoin médical chez les patients ayant une rhinite allergique ou une rhinoconjonctivite modérée à sévère due aux acariens à disposer de traitements permettant un meilleur contrôle de la maladie et améliorant la qualité de vie. Le besoin médical dans cette indication est donc partiellement couvert.

⁵ 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

⁶ 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.

⁷ 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

⁸ Société française d'ORL et de chirurgie de la face et du cou. Recommandation pour la pratique clinique. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des rhinites allergiques par l'ORL (hors rhinites professionnelles). Juillet 2020.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de ORYLMYTE sont les thérapeutiques utilisées en traitement de la rhinite allergique ou de la rhinoconjonctivite modérée à sévère due aux acariens.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui/non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge oui/non
ACARIZAX 12 SQ-HDM, lyophilisat oral (Extrait allergénique standardisé d'acariens <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> et <i>Dermatophagoides farinae</i>) ALK-ABELLO	Oui	ACARIZAX est indiqué chez les adultes (âgés de 18 à 65 ans) qui, sur la base d'un diagnostic réunissant une histoire clinique évocatrice et la positivité d'un test de sensibilisation aux acariens de la poussière de maison (prick test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques), présentent : - une rhinite allergique persistante modérée à sévère aux acariens insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques <i>et/ou</i> -un asthme allergique aux acariens insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés et associé à une rhinite allergique légère à sévère aux acariens.	22/02/2017 (inscription B/30 et B/90)	Faible	ASMR V dans la stratégie thérapeutique de la rhinite allergique aux acariens persistante modérée à sévère insuffisamment contrôlée par les médicaments symptomatiques. ASMR V dans la stratégie thérapeutique de l'asthme allergique aux acariens, insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés et associé à une rhinite allergique légère à sévère aux acariens.	Oui 15%
	Oui	ACARIZAX est indiqué chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) qui, sur la base d'un diagnostic réunissant une histoire clinique évocatrice et la positivité d'un test de sensibilisation aux acariens de la poussière de maison (prick test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques), présentent une rhinite allergique aux acariens persistante modérée à sévère insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques.	09/01/2019 Extension indication	Faible	ASMR V chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) qui, sur la base d'un diagnostic réunissant une histoire clinique évocatrice et la positivité d'un test de sensibilisation aux acariens de la poussière de maison (prick test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques), présentent une rhinite allergique aux acariens persistante modérée à sévère insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques.	Oui 15%

Dans le traitement par immunothérapie de l'allergie aux acariens, les allergènes préparés spécialement pour un individu (APSI) peuvent aussi être utilisés. Ils sont régis par le décret du 23 février 2004 et n'ont pas le statut de spécialité pharmaceutique. Les APSI peuvent être administrés par voie sous-cutanée ou sublinguale.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de ORYLMYTE dans le traitement de rhinite allergique ou de la rhinoconjonctivite modérée à sévère due aux acariens sont ACARIZAX 12 SQ-HDM, lyophilisat oral (extrait allergénique standardisé d'acariens *Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae*) et les APSI.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

L'AMM aux Etats-Unis a été octroyée dans l'indication suivante : traitement additionnel d'entretien de la rhinosinusite chronique avec polypes nasaux chez les patients adultes de 18 ans et plus présentant une réponse inadéquate aux corticostéroïdes nasaux.

Cette indication est similaire à celle octroyée par l'EMA mais est limitée à l'adulte.

► Prise en charge dans l'Union européenne

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non : préciser s'il s'agit d'un refus de prise en charge (en résumant l'argumentaire) ou si c'est en raison d'une absence de demande de prise en charge	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Danemark	Oui (Janvier 2016)	AMM
Allemagne	Oui (Janvier 2016)	AMM
Suède	Oui (Mai 2016)	AMM

07 DONNEES CLINIQUES

Le laboratoire a fourni 5 études cliniques de phases II/III :

- 2 études pivotales : étude VO57.07 de phase II/III et étude SL75.14 de phase III,
- 3 études complémentaires : étude VO64.08 de phase III, étude 1207D1731 de phase II/III et étude 1507D1732 de phase III.

07.1 Données d'efficacité issues des études de phases II/III

► Caractéristiques des études

Le tableau ci-dessous présente les principales caractéristiques de ces études.

Etudes	VO57.07 (Bergmann K.C et al) 2014	SL75.14 (Demoly P. et al) 2021	VO64.08 (Halcken S. et al) 2014	1207D1731 (Okamoto Y. et al) 2017	1501D1732 (Okamoto Y. et al) 2019
Type d'étude	Phase II/III	Phase III		Phase II/III	Phase III
	Multicentriques, double aveugle, randomisées <i>versus</i> placebo				
Groupes de traitement	Orylmyte 300 IR (n=170) ORYLMYTE 500 IR* Placebo (n=170)	Orylmyte 300 IR (n=802) Placebo (n=805)	Orylmyte 300 IR (n=241) Placebo (n=230)	Orylmyte 300 IR (n=322) ORYLMYTE 500 IR* (n=296) Placebo (n=323)	Orylmyte 300 IR (n=219) Placebo (n=219)
Effectifs randomisés			Traitement : 1 an + 2 fois 6 mois (années 2-3)		
Durée de traitement	12 mois de traitement	12 mois de traitement		52 semaines de traitement	52 semaines de traitement
Critère de jugement principal	Moyenne du score ajusté des symptômes (AASS ⁹) durant les 3 derniers mois de l'année 1	Moyenne du score total combiné symptômes-traitement aTCS ¹⁰ durant les 4 dernières semaines de traitement de 12 mois	Moyenne score ajusté des symptômes (AASS ⁹) sur les 2 derniers mois de l'année 1	Moyenne du score ajusté des symptômes (AASS ⁹) entre S44 et S52 après le début du traitement	Moyenne du score ajusté des symptômes (AASS ⁹) entre S48 et S52 après le début du traitement

⁹ AASS = moyenne du score ajusté ASS des symptômes : score côté de 0 (pas de symptôme) à 12 (symptômes sévères), renseigné quotidiennement par le patient ; à partir du score total des symptômes de la rhinite (RTSS (Rhinitis Total Symptom Score) allant de 0 à 12), ajustement en fonction de la consommation de médicaments de secours (avec comme principe la prise en compte de l'évaluation RTSS la pire, de la veille ou du lendemain du jour nécessitant une prise médicamenteuse symptomatique) .

¹⁰ aTCS = moyenne des scores TCS (Total Combined Score) quotidiens, s'échelonnant de 0 à 15. Le TCS est la somme quotidienne, d'une part des symptômes nasals RTSS (allant de 0-aucun symptôme, à 12- symptômes sévères, dans les 4 catégories suivantes, gradées de 0 à 3 : prurit nasal, éternuements, rhinorrhée, obstruction nasale) et d'autre part du score des médicaments de secours (RMS (Rescue Medication Score) : échelle de 0 à 3 : 0-pas de traitement nécessaire, 1-antihistaminique H1 oral, 2-corticoïde nasal, 3-corticoïde par os).

Etudes	VO57.07 (Bergmann K.C et al) 2014	SL75.14 (Demoly P. et al) 2021	VO64.08 (Halcken S. et al) 2014	1207D1731 (Okamoto Y. et al) 2017	1501D1732 (Okamoto Y. et al) 2019
Critères d'inclusion	Rhinite allergique ≥12 mois, prick-test positif et IgE spécifiques acariens ARTSS ≥5 Asthme intermittent	Rhinite ≥12 mois (±asthme), avec TCS ≥5 après run-in de 5 semaines, avec sensibilisation à Dpte ou Dfar au prick-test (>5mm) et IgE spécifiques >3,5 kU/L	Rhinite ≥12 mois Prick-test positif et IgE spécifiques ARTSS ≥5	Test provocation nasal positif à Dpte ou Dfar ; IgE spécifiques >0,7 kU/L Score symptômes ARTSS ≥6 (échelle 0-15)	Test provocation nasal positif à Dpte ou Dfar ; score IgE spécifique ImmunoCAP >3 Score symptômes RTSS ≥6 (échelle 0-15) pendant 7 jours
Critères de non-inclusion	Antécédent de co-sensibilisation Asthme nécessitant un traitement β2 agonistes	Asthme non contrôlé ou traitement paliers 3 à 5, ou avec exacerbations sévères ; allergie à d'autres substances, avec documentation corroborante cutanée ou sanguine, pouvant s'exprimer par des symptômes survenant à la même période que l'essai	Antécédent de co-sensibilisation Asthme stade 3-4 Asthme persistant stade 2 avec glucocorticoïdes inhalés journaliers VEMS < 80%	allergie à d'autres substances, avec documentation corroborante Asthme modéré-persistant ou nécessitant des corticoïdes inhalés	allergie à d'autres substances, avec documentation corroborante Asthme modéré-persistant ou nécessitant des corticoïdes inhalés

* Les données concernant le dosage 500 IR ne sont pas présentées car l'AMM n'a pas été octroyée à ce dosage.

► Caractéristiques des patients

En termes de caractéristiques des patients, la population pouvait être pédiatrique à partir de 5 ans (VO64.08 et 1501D1732), adolescente (SL75.14, VO64.08, et 1207D1731) ou adulte (VO57.07, SL75.14 et 1207D1731).

Les principales caractéristiques sont présentées dans le tableau ci-dessous. Le score de symptômes à l'inclusion pouvait être l'aTCS¹⁰ ou l'aRTSS¹¹.

Etudes	VO57.07 (Bergmann K.C et al) 2014		SL75.14 (Demoly P. et al) 2021		VO64.08 (Halken S. et al) 2014		1207D1731 (Okamoto Y. et al) 2017		1501D1732 (Okamoto Y. et al) 2019	
	Orylmyte 300 IR n=170	Placebo n=170	Orylmyte 300 IR n=800	Placebo n=801	Orylmyte 300 IR n=241	Placebo n=230	Orylmyte 300 IR n=322 500 IR n=296	Placebo n=322	Orylmyte 300 IR n=205	Placebo n=217
Moyenne d'âge (Limites d'âge à l'inclusion, ans)	29 (18-50)		29,6 (12-65) 275 adolescents		11,1 (5-17)		30,1 (12-64) 116 adolescents		10,4 (5-16)	
Ancienneté de la rhinite (ans)										
Moyenne (écart-type)	10,3 (8,73)	10,7 (8,59)	11,26 (10,55)	11,26 (9,76)	4,28 (2,7)	4,33 (2,7)	ND	ND	ND	
< 5 ans	ND	ND	ND	ND	ND	ND	19 (6,0)	20 (6,3)	69 (33,7)	62 (28,6)
[5-10[75 (23,8)	62 (19,6)	116 (56,6)	137 (63,1)
> 10 ans							221 (70,2)	234 (74,1)	20 (9,8)	18 (8,3)
Asthme associé	30,7 %		37,6%		61,1%				14,0%	
Autres sensibilisations	Polysensibilisation 52,3%		Polysensibilisation 43,7%		Polysensibilisation 53,5%		Polysensibilisation 69%		Polysensibilisation 80%	
Score de symptômes à l'inclusion	aRTSS		aTCS	aTCS	aRTSS		aRTSS		aRTSS	
Moyenne (écart-type)	6,93 (1,51)	6,79 (1,48)	7,87 (2,12)	7,68 (1,94)	6,83 (1,49)	6,66 (1,49)	9,05 (2,03)	9,06 (2,01)	9,69 (2,15)	9,66 (2,19)
Médiane	ND	ND	7,51	7,36	ND	ND	ND	ND	ND	ND
IC95%	[6,68 ; 7,18]	[6,55 ; 7,02]	ND	ND	[6,64 ; 7,02]	[6,46 ; 6,85]	ND	ND	ND	ND

*ND = non disponible

¹¹ aRTSS = moyenne des scores RTSS (Rhinitis Total Symptom Score) quotidien sur une période définie, allant de 0 (pas de symptôme) à 12 (symptômes sévères).

► Résultats

Sur le critère de jugement principal, que la moyenne exprimée soit l'AASS ou l'aTCS, toutes les études ont montré une différence statistiquement significative entre la spécialité ORYLMYTE et le placebo, à l'exception de l'étude VO64.08. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Etudes	VO57.07 (Bergmann K.C et al) 2014		SL75.14 (Demoly P. et al) 2021		VO64.08 (Halken S. et al) 2014		1207D1731 (Okamoto Y. et al) 2017		1501D1732 (Okamoto Y. et al) 2019	
	Orylmyte 300 IR n=170	Placebo n=170	Orylmyte 300 IR n=800	Placebo n=801	Orylmyte 300 IR n=241	Placebo n=230	Orylmyte 300 IR n=322	Placebo n=322	Orylmyte 300 IR n=205	Placebo n=217
Critère de jugement principal	AASS (0-15) Moyenne des 3 derniers mois de traitement		aTCS (0-15) Moyenne des 4 dernières semaines de traitement de 12 mois		AASS (0-15) Moyenne des 2 derniers mois de traitement		AASS (0-15) Moyenne des 2 derniers mois de traitement		AASS (0-15) Moyenne des 4 dernières semaines de traitement	
Moyenne des moindres carrés Patients évalués: n Valeur	141 3,18	153 3,87	586 3,62	676 4,35	207 2,85	211 2,84	315 5,00	316 6,11	205 6,32	217 7,27
Différence absolue	- 0,69		- 0,74		0,01		- 1,11		- 0,95	
IC95%	[-1,25; - 0,14]		[-1,08; -0,38]		[-0,41; - 0,43]		[-1,51; - 0,72]		[-1,49; - 0,42]	
p-value	0,0150		< 0,0001		NS		<0,0001		0,0005	
Différence relative	-17,9%		-16,9%		0,36%		-18,2%		-13,1%	

Dans l'étude SL75.14 (1601 patients randomisés et 1262 évaluables), la différence apparaît après 3 mois de traitement et se maintient jusqu'à 12 mois. Il est à noter un effet placebo. Le nombre de jours sans symptômes gênants était de 31,8% dans le groupe ORYLMYTE versus 25,4% dans le groupe placebo. Le pourcentage de patients sans exacerbation (score TCS > 5 et au moins un domaine de symptôme nasal coté sévère) est numériquement plus important dans le groupe ORYLMYTE que dans le groupe placebo (72,2 % versus 61,4%).

Il est à noter qu'entre 20 et 30% des patients n'ont pas complété la période de traitement : 238 (29,7%) dans le groupe ORYLMYTE et de 155 patients (19,3%) dans le groupe placebo. La principale raison a été l'apparition d'un événement indésirable (12,7% dans le groupe ORYLMYTE, 2,2% dans le groupe placebo), et le retrait du consentement (respectivement 8,9% et 8,7%).

Dans l'étude VO64.08, qui incluait des enfants et des adolescents, alors qu'il était prévu de réaliser une période cumulée de traitement de 2 ans sur une période totale de 3 ans, l'évolution des symptômes dans les 2 groupes au cours de l'année 1 a montré une baisse importante et similaire, avec un score AASS (symptômes pondérés par un éventuel traitement) inférieur à 3 au 12^e mois, reflet de patients peu symptomatiques.

L'étude 1207D1731 a été réalisée au Japon. Une diminution du score de symptômes ajusté est observée dans les deux groupes de traitement, et est plus importante au cours des 2 derniers mois de la période de traitement (-18,2% pour le groupe ORYLMYTE 300 IR par rapport au groupe placebo). Il ne semble pas y avoir de relation effet-dose, la dose de 500 IR conduit à des résultats similaires à ceux de la dose de 300 IR. La consommation de médicaments de secours a été faible pendant la plupart de la durée de l'étude.

L'étude 1501D1732, également réalisée au Japon, a inclus des enfants de 5 à 16 ans. On observe également un effet placebo, mais avec une amélioration supplémentaire obtenue par la dose 300IR sur le score des symptômes (-13,1% par rapport au placebo). En revanche, aucune différence n'a été observée dans le score d'utilisation des médicaments de secours (qui était de faible fréquence dans les 2 groupes). Une augmentation des IgG4 dans le groupe ORYLMYTE est également observée.

Il est à noter que la différence absolue entre le groupe ORYLMYTE 300IR et le groupe placebo est (excepté pour l'étude 1207D1731), de l'ordre de moins de 1 point pour les scores utilisés, aTCS ou AASS (tous deux côtés de 0 à 15).

► Discussion

La méthodologie utilisée dans ces études de rhinite est adaptée : études randomisées en double aveugle contre placebo, critère principal subjectif à type de score de symptômes, score ajusté en fonction de l'existence d'un traitement symptomatique de secours.

L'ensemble des études montre un **effet très modeste** de l'immunothérapie sur la réduction des symptômes. À noter par ailleurs l'absence de relation dose-réponse entre le dosage de 300 et de 500IR (celui-ci de plus moins bien toléré et non retenu comme posologie de l'AMM).

Une différence significative en faveur du groupe ORYLMYTE 300IR par rapport au placebo a été mise en évidence sur l'ensemble des critères de jugement principaux (score AASS ou aTCS) des 5 études, à l'exception de l'étude VO64.08.

Une évolution de l'ordre de moins d'un point (sauf pour l'étude 1207D1731) a été mise en évidence, **cette différence observée est peu cliniquement pertinente.**

Au total, l'immunothérapie allergénique à base d'extrait allergénique standardisé d'acariens (ORYLMYTE 100IR puis 300IR en dose d'entretien) a montré une **faible efficacité par rapport au placebo** dans la rhinite allergique aux acariens, sur la base d'un score ciblant les symptômes et ajusté sur la consommation de médicaments de secours, évalué après 12 mois de traitement.

Toutefois, il persiste un doute sur la transposabilité des résultats de ces études dans la mesure où l'immunothérapie allergénique nécessite un traitement long (3 ans) alors que la **supériorité d'ORYLMYTE n'a été démontrée versus placebo qu'après un an de traitement maximum.** Par conséquent, ces données ne permettent pas d'évaluer l'efficacité de l'immunothérapie en fin de traitement.

07.2 Données de tolérance

7.2.1 Données issues des études cliniques

Le tableau ci-dessous synthétise les événements indésirables (EI) notifiés lors des 5 études cliniques.

Etudes	VO57.07 (Ergmann K.C et al) 2014		SL75.14 (Demoly P. et al) 2021		VO64.08 (Halcken S. et al) 2014		1207D1731 (Okamoto Y. et al) 2017		1501D1732 (Okamoto Y. et al) 2019	
	Orylmyte 300 IR N=170	Placebo N=170	Orylmyte 300 IR N=800	Placebo N=801	Orylmyte 300 IR N=241	Placebo N=230	Orylmyte 300 IR N=322	Placebo N=322	Orylmyte 300 IR N=205	Placebo N=217
Durée d'exposition au traitement (jours)										
Moyenne (écart-type) Min-Max	324,4 (100,4) 15-411	344,5 (73,6) 21-427	297,5 (125,89) 1-573	330,1 (89,97) 1-427	331,0 (100,4) 1-393	345,6 (73,6) 6-376	343,3 (74,3) 3-372	346,5 (70,6) 2-372	335,7 (91,6) 4-372	357,4 (47,3) 25-372
Nombre de patients (%)										
Survenue d'au moins un EI (%)	150 (88,2)	136 (80,0)	561 (70,1)	440 (54,9)	181 (75,1)	156 (67,8)	284 (88,2)	243 (75,5)	212 (96,8)	207 (94,5)
EI considéré comme lié au traitement (%)	111 (65,3)	38 (22,4)	408 (51,0)	119 (14,9)	92 (38,2)	21 (9,1)	100 (31,1)	10 (3,1)	147 (67,1)	40 (18,3)
EI graves (%)	6 (3,5)	2 (1,2)	21 (2,6)	9 (1,1)	7 (2,9)	7 (3,0)	6 (1,9)	2 (0,6)	5 (2,3)	2 (0,9)
EI grave considéré comme lié au traitement	2 (œdème pharyngé, aggravation eczéma)	1 (urticaire)	2 (réactions laryngo-pharyngées)	0	0	0	0	0	1 (laryngite)	0
EI ayant entraîné un arrêt prématuré d'étude (%)	17 (10,0)	5 (2,9)	99 (12,4)	17 (2,1)	16 (6,6)	4 (1,7)	14 (3,4)	12 (1,2)	18 (8,2)	2 (0,9)

Dans l'étude VO57.07, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 5%) dans le groupe ORYLMYTE étaient le prurit buccal (30%), l'œdème buccal (12,4%), l'œdème de la langue (5,3%) et l'œdème labial (7,1%). Dans le groupe placebo, la fièvre a été rapportée chez 5,9% des patients ayant signalé un EI.

Dans l'étude SL75.14 (comportant des adolescents), les EI les plus fréquemment rapportés (> 5%) dans le groupe ORYLMYTE étaient, comme pour la précédente étude, le prurit buccal (23,6%), l'œdème buccal (14,0%), l'œdème de la langue (8,5%) et l'œdème labial (7,6%), ainsi que le prurit auriculaire (14,4%), la rhinopharyngite (13,4%), la dysphagie (6,6%), les nausées (5,9%), et les douleurs abdominales hautes (5,4%). Les EI suivants étaient plus fréquemment rapportés dans le groupe placebo que dans le groupe ORYLMYTE : sinusite (5,0% versus 3,5%), la rhinopharyngite (14,6% versus 13,4%) et les céphalées (8,5% versus 7,1%).

Dans l'étude VO64.08 (pédiatrique), les EI les plus fréquemment rapportés (> 5%) dans le groupe ORYLMYTE étaient le prurit buccal (11,2%) la pharyngite (9,5%), la bronchite (9,1%), les céphalées (8,7%) l'amygdalite et les douleurs abdominales (5,8% chacun), perte d'une dent et œdème de la langue (5,4% chacun). Dans le groupe placebo, les EI les plus fréquemment rapportés étaient la bronchite (12,2%), les céphalées (10,0%), la pharyngite (9,1%) et la rhinopharyngite (6,5%).

Dans l'étude 1207D1731, les EI les plus fréquemment rapportés (> 5%) dans le groupe ORYLMYTE étaient la rhinopharyngite (36,3%), l'irritation de la gorge et l'œdème buccal (20,8% chacun), la pharyngite (17,1%), le prurit auriculaire (14,0%), le prurit buccal (11,2%) et la stomatite (8,7%). Dans le groupe placebo, il s'agissait de la rhinopharyngite (36,0%), la pharyngite (18,0%), la sinusite (6,2%), la grippe (5,9%) et la gastroentérite (5,3%).

Dans l'étude 1501D1732 (pédiatrique), les EI les plus fréquemment rapportés (> 5%) dans le groupe ORYLMYTE étaient notamment, comme dans les autres études la rhinopharyngite (42,5%), la grippe (26,0%), la pharyngite (23,3%), l'œdème buccal (16,6%), l'irritation de la gorge (15,1%), la sinusite (13,7%), le prurit auriculaire (12,3%), la gastroentérite (10,5%) et le gonflement de la bouche (10,0%). Les EI suivants étaient plus fréquemment rapportés dans le groupe placebo que dans le groupe ORYLMYTE : rhinopharyngite (53,0%), la grippe (31,1%), la pharyngite (24,7%), la bronchite (9,1% versus 5,9%), et les infections des voies aériennes supérieures (7,3% versus 5,0%).

Il n'y a pas eu d'événement de type anaphylaxie observé dans ces études.

7.2.2 Données issues du PGR

Le plan de gestion des risques (version 1.0 du 15/03/2021) prévoit les risques suivants :

Risques importants identifiés	- Réactions laryngopharyngées sévères
	- Réactions anaphylactiques incluant un choc anaphylactique
	- Œsophagite à éosinophiles
Risques importants potentiels	- Affections auto-immunes
Informations manquantes	- Grossesse et allaitement

7.2.1 Données issues du RCP

Il est précisé dans le RCP que les EI très fréquents sont l'irritation de la gorge, le prurit auriculaire, l'œdème et le prurit buccal.

Il est également à noter que depuis la mise sur le marché du médicament dans d'autres pays, des cas de réactions allergiques systémiques, incluant des réactions anaphylactiques graves, ont été rapportés et sont considérés comme un effet de classe. Cet EI n'avait pas été observé dans les études cliniques.

7.2.2 Conclusion sur la tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents avec le traitement par extrait allergénique standardisé d'acariens sont des réactions locales de type allergique (prurit, œdème ou inflammation au niveau ORL).

Par ailleurs, en raison d'un risque de réactions allergiques systémiques (des réactions allergiques ont été rapportées avec un comprimé sublingual destiné au traitement de l'allergie aux pollens de graminées), la première administration du lyophilisat oral doit être réalisée sous surveillance médicale.

07.3 Données de qualité de vie

Dans l'étude SL75.14, la qualité de vie était un critère de jugement secondaire hiérarchisé (position 2). À l'inclusion, le score moyen du RQLQ¹² était le même entre les deux groupes de traitement, ORYLMYTE et placebo soit de 2,64/6.

À la fin du traitement, le score global du RQLQ était respectivement de 1,42 (86 patients) dans le groupe ORYLMYTE, et 1,62 (87 patients) dans le groupe placebo, soit une différence relative de 12% ($p = 0,0004$). **La pertinence clinique de cette différence n'est pas connue.**

Dans les autres études, la qualité de vie était un critère secondaire évalué sans gestion du risque alpha, donc de nature exploratoire, aucune conclusion ne peut être tirée des résultats.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique dans la rhinite allergique a été précisée :

- dans le cadre d'un **consensus d'experts**, en 2010, 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) ;
- par la Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou (**SFORL**) en 2020 ;
- au niveau international, par les recommandations de **l'ARIA**.

Les stratégies de prise en charge par un traitement médicamenteux ou par immunothérapie allergénique sont présentées ci-dessous.

Tout d'abord, 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.

08.1 Traitement médicamenteux

- **Consensus d'experts de sociétés savantes**¹³ :

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

¹² Score RQLQ : score global évaluant la qualité de vie liée à la rhinoconjonctivite. Il 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 6 (altération sévère). Le score total est la moyenne des 28 réponses, soit un score pouvant varier de 0 à 6.

¹³ 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

sédatifs (grade A). Seuls les anti-H1 de deuxième génération doivent être prescrits dans une rhinite allergique (accord professionnel).

L'efficacité des corticoïdes 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 différents corticoïdes locaux disponibles (grade C).

La tolérance locale et générale est excellente, aux posologies recommandées dans la rhinite (grade A).

Les corticoïdes locaux sont indiqués en première intention en cas de rhinite allergique 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 corticoïdes nasals doit être recherchée (accord professionnel).

Les corticoïdes systémiques IM sont à proscrire (grade C). Les corticoïdes per os sont à éviter. Ils ne seront prescrits que sur de courtes durées, du fait de leurs effets indésirables (accord professionnel).

- **SFORL**¹⁴

Il est recommandé d'utiliser en première intention les antihistaminiques oraux dans la rhinite allergique légère à modérée. Les antihistaminiques de deuxième génération ayant un rapport bénéfice-risque plus favorable doivent être privilégiés aux antihistaminiques de première génération (grade A).

En cas de rhinite allergique modérée ou sévère il est recommandé de prescrire en première intention un corticoïde par voie nasale en monothérapie (grade B).

En cas de symptômes insuffisamment contrôlés par corticoïdes par voie nasale en monothérapie, il est recommandé de prescrire une association corticoïdes-antiH1 nasal en dose fixe (grade A)

Il n'est pas recommandé d'utiliser la corticothérapie orale en première intention dans le traitement de la rhinite allergique. Son utilisation est réservée aux formes sévères en cure courte (grade A).

Il n'est pas recommandé d'utiliser les antileucotriènes en monothérapie et en première intention dans le traitement de la rhinite allergique. Ils peuvent être prescrits en seconde intention (grade A).

- **ARIA**¹⁵

Les antihistaminiques H1, en privilégiant ceux de seconde génération, par voie orale ou locale intranasale, sont recommandés pour le traitement de la rhinite allergique et la conjonctivite chez l'adulte et l'enfant.

Les corticoïdes par voie nasale sont recommandés pour le traitement de la rhinite allergique et la conjonctivite chez l'adulte et l'enfant ; ce sont les médicaments les plus efficaces pour le traitement de la rhinite allergique.

Les cromones sont recommandés, mais ils ont une efficacité modeste.

Le montélukast (antileucotriène) est recommandé pour le traitement de la rhinite allergique saisonnière à partir de l'âge de 6 ans.

L'ipratropium par voie intra-nasale est recommandé pour le traitement de la rhinorrhée associée à la rhinite allergique (ce produit n'a pas d'AMM en France dans cette indication).

Dans la mise à jour en 2012 de ses recommandations, l'ARIA a proposé des schémas thérapeutiques en fonction de la sévérité et de la durée de la rhinite allergique (Figure 1):

¹⁴ Société française d'ORL et de chirurgie de la face et du cou. Recommandation pour la pratique clinique. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des rhinites allergiques par l'ORL (hors rhinites professionnelles). Juillet 2020. Disponible sur :

[Recommandation-SFORL-Prise-en-charge-diagnostique-et-thérapeutique-des-Rhinites-Allergiques-par-ORL-2020.pdf](#)

¹⁵ Bousquet J. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. J Allergy Clin Immunol, 2012; 130: 1049-62.

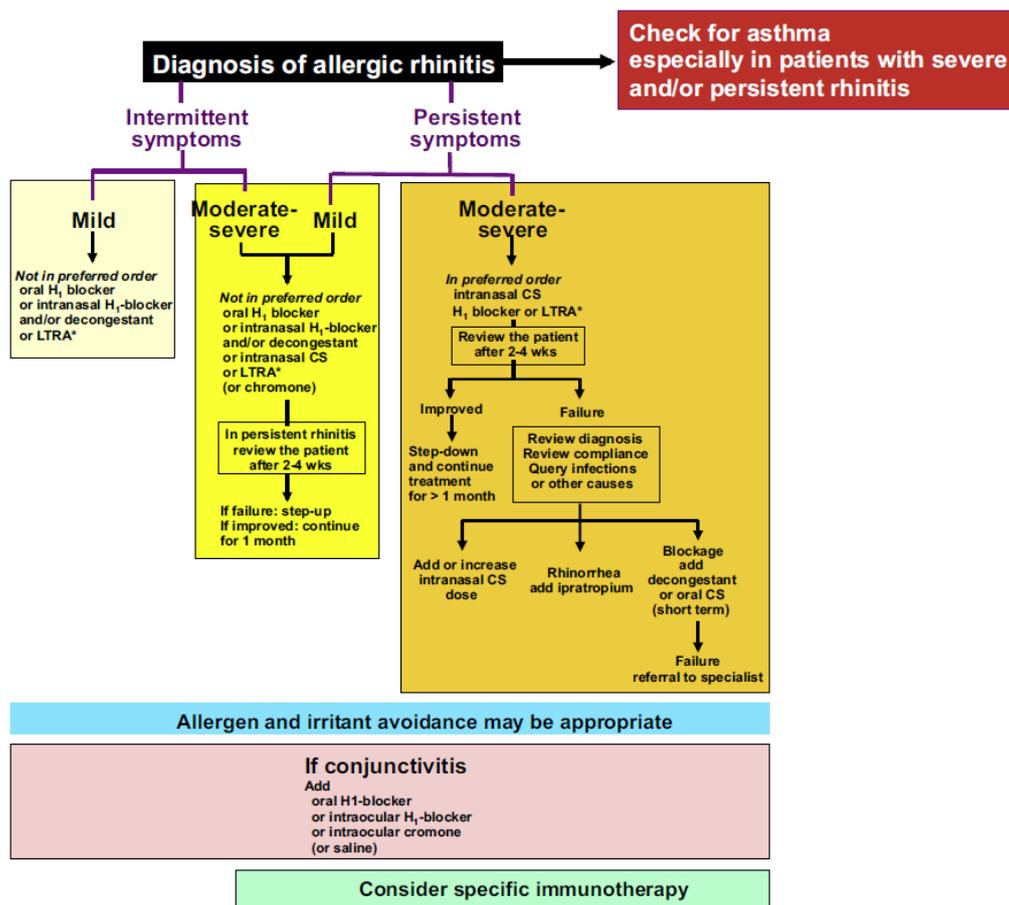


Figure 1 : Schémas thérapeutiques selon les recommandations de l'ARIA (2012)

08.2 Immunothérapie allergénique (ITA)

- **Consensus d'experts de sociétés savantes**

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).

Aucune immunothérapie ne peut être débutée en l'absence de diagnostic précis de sensibilisation allergénique et de l'évaluation du 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.

- **SFORL**

Il est recommandé de réaliser l'immunothérapie allergénique en cas de rhinite allergique modérée ou sévère, persistante ou intermittente (saisonnière ou perannuelle) insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques et les mesures d'éviction des allergènes (accord professionnel).

Il est recommandé d'utiliser un schéma d'utilisation de l'immunothérapie allergénique ciblant 1 à 2 allergènes dont le rôle aura été établi par la corrélation des tests cutanés allergéniques et/ou un dosage des IgE spécifiques, et le tableau clinique (grade A).

Il est recommandé de contrôler l'efficacité et l'observance de l'immunothérapie allergénique, à un an pour les acariens, de préférence aux pics des acariens aux changements de saison et en saison

pour les pollens, avant de la prolonger pour une durée minimale supplémentaire de deux ans (grade C).

Il est recommandé chez l'enfant à partir de 5 ans, de proposer une immunothérapie allergénique en cas de rhinite allergique modérée à sévère, non contrôlée sous traitement symptomatique, associée ou non à un asthme léger à modéré (grade A)

L'ITA requiert des pricks tests cutanés ou le dosage des IgE spécifiques pour être instaurée. Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus sur la durée optimale de l'ITA. Des protocoles de traitement de 3 à 5 ans sont habituellement recommandés. L'efficacité de l'ITA doit être évaluée à 1 an. En cas de bénéfice, l'ITA doit être poursuivie pendant 2 ans supplémentaires. En cas d'échec, son intérêt doit être reconsidéré.

- **ARIA**

Chez l'adulte sans asthme associé, il est recommandé :

- une immunothérapie sous-cutanée pour la rhinite allergique aux acariens saisonnière (recommandation conditionnelle, niveau de preuve modéré) et persistante (recommandation conditionnelle, niveau de preuve faible),
- une immunothérapie sublinguale pour la rhinite allergique aux acariens (recommandation conditionnelle, niveau de preuve faible).

Chez l'enfant sans asthme associé, il est recommandé:

- une immunothérapie sous-cutanée pour la rhinite allergique aux acariens (recommandation conditionnelle, niveau de preuve faible),
- une immunothérapie sublinguale pour la rhinite allergique aux acariens, uniquement dans le cadre d'essai clinique avec méthodologie rigoureuse (recommandation conditionnelle, niveau de preuve très faible).

L'ARIA a publié en 2019 une mise à jour de ses recommandations¹⁶ pour l'immunothérapie allergénique en proposant un algorithme décisionnel, en précisant que l'immunothérapie allergénique doit être réservée aux adolescents et adultes avec rhinite allergique ou rhinoconjonctivite modérée à sévère, avec ou sans asthme associé, non contrôlé par un traitement pharmacologique et une bonne observance (Figure 2).

¹⁶ Bousquet J. et al. ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. Allergy, 2019; 74: 2087-2102

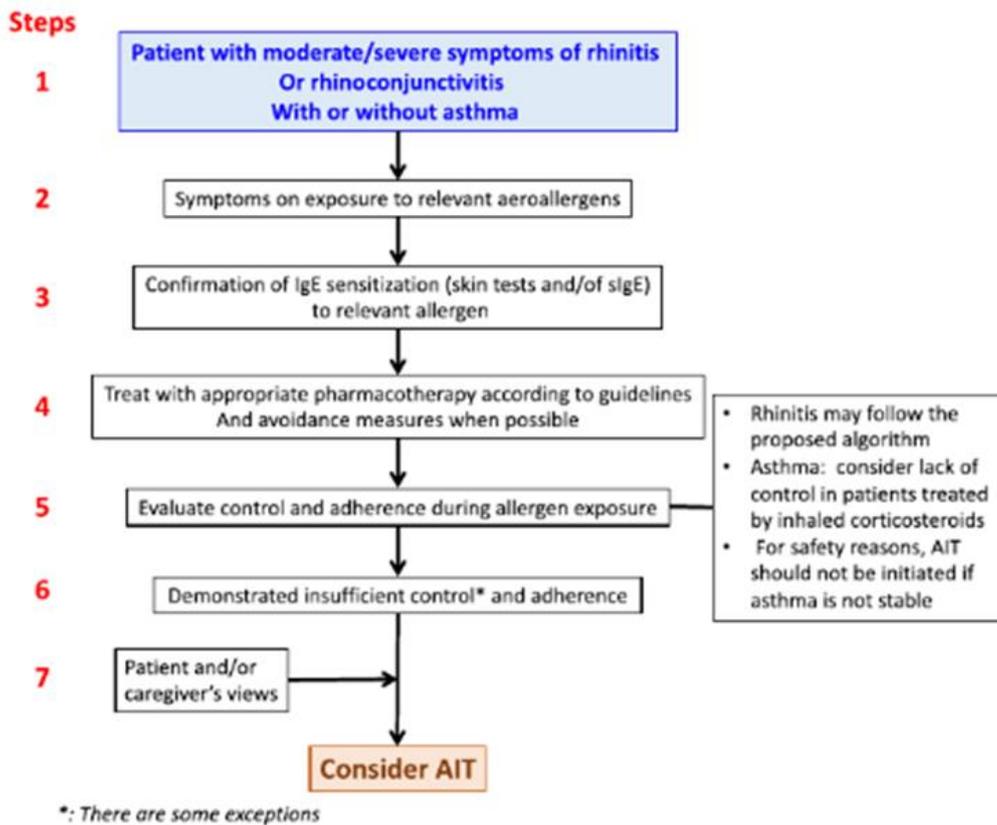


Figure 2 : Algorithme décisionnel selon les recommandations de l'ARIA 2019

Place de ORYLMYTE dans la stratégie thérapeutique :

ORYLMYTE est un traitement de deuxième intention, chez les adolescents (de 12 à 17 ans) et chez les adultes, dans le traitement de la rhinite allergique ou de la rhinoconjunctivite modérée à sévère due aux acariens, dont le diagnostic a été établi par une histoire clinique évocatrice et la positivité d'un test de sensibilisation aux acariens de la poussière de maison (prick-test cutané et/ou dosage d'IgE spécifiques). En l'absence de comparaison directe, la place d'ORYLMYTE par rapport à ACARIZAX ne peut pas être précisée.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les rhinites et rhinoconjunctivites allergiques représentent des affections fréquentes qui peuvent dégrader la qualité de vie par les perturbations qu'elles entraînent.
- ▶ ORYLMYTE est un traitement à visée préventive.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de seconde intention, chez l'adulte, de la rhinite ou de la rhinoconjunctivite allergique modérée à sévère due aux acariens.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques (ACARIZAX et APSI).

▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- l'absence de gravité de la rhinite, ou de la rhinoconjonctivite, allergique mais de l'altération de la qualité de vie qu'elle engendre et de l'aspect persistant de la rhinite allergique aux acariens,
- sa forte prévalence,
- un besoin médical partiellement couvert par les médicaments disponibles (anti-histaminiques et corticoïdes) et par les alternatives (APSI et ACARIZAX),
- l'absence d'impact supplémentaire attendu sur la morbidité,
- une faible quantité d'effet en termes de réduction des symptômes et de consommation des traitements de secours,
- la transposabilité des résultats à la pratique courante qui n'est pas garantie du fait notamment de problèmes d'observance pouvant survenir, ce traitement devant être pris au long cours pour pouvoir modifier l'évolution de la pathologie,
- un impact mal établi en termes de qualité de vie,
- l'absence d'impact en termes d'organisation de soins,

ORYLMYTE n'est pas susceptible d'avoir un intérêt supplémentaire de santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ORYLMYTE est faible chez les adolescents (de 12 à 17 ans) et les adultes dans le traitement de la rhinite allergique ou de la rhinoconjonctivite modérée à sévère due aux acariens.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de ORYLMYTE sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les adolescents (de 12 à 17 ans) et les adultes dans le traitement de la rhinite allergique ou de la rhinoconjonctivite modérée à sévère due aux acariens.

► **Taux de remboursement proposé : 15 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

ORYLMYTE, comprimé sublingual, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge chez les adolescents (de 12 à 17 ans) et les adultes dans le traitement de la rhinite allergique ou de la rhinoconjonctivite modérée à sévère due aux acariens dont le diagnostic a été établi par une histoire clinique évocatrice et la positivité d'un test de sensibilisation aux acariens de la poussière de maison.

09.3 Population cible

La population cible de ORYLMYTE correspond aux patients adolescents (de 12 à 17 ans) et aux adultes ayant une rhinite allergique, ou une rhinoconjonctivite, modérée à sévère due aux acariens.

La population adulte et adolescente (12 à 17 ans) est estimée à 44,831 millions¹⁷.

Dans une enquête réalisée en Europe, dont la France, en 2004, 24,5 % des français souffraient de rhinite allergique, dont 55,4 % étaient perannuelles¹⁸, permettant d'évaluer le pourcentage de la population française atteinte de rhinite perannuelle à environ 13,6 %.

Dans une autre enquête, réalisée également en population générale, 33 % des français avaient une rhinite allergique. Dans 37 % des cas, cette rhinite n'était pas rattachable à une exposition pollinique, ce qui permettait d'évaluer à environ 12,2% le pourcentage de la population générale atteinte de rhinite allergique perannuelle¹⁹.

Par conséquent, il peut être considéré qu'environ 13 % de la population visée souffre de rhinite allergique perannuelle, soit environ 5 828 030 patients.

¹⁷ INSEE 2021

¹⁸ Bauchau V & Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. Eur Respir J 2004;24:758–64.

¹⁹ Demoly P, Didier A, Mathelier-Fusade P, et al. Physician and patient survey of allergic rhinitis in France : perceptions on prevalence, severity of symptoms, care management and specific immunotherapy. Allergy. 2008 ;63:1008-1014

En considérant les résultats d'une enquête réalisée en France en 2010²⁰, la sensibilisation aux acariens compte pour 69 % des sensibilisations aux allergènes perannuels. De ce fait, le nombre de patients souffrant de rhinite allergique perannuelle aux acariens peut être estimé à 4 021 340.

Environ 90 % des rhinites allergiques aux acariens sont persistantes²¹, soit, 3 619 206 patients souffrant de rhinite allergique perannuelle persistante.

Environ 74 % des rhinites allergiques perannuelles sont modérées à sévères²² soit 2 678 212 patients.

Le pourcentage de patients insuffisamment contrôlés par les médicaments symptomatiques (efficacité insuffisante, mauvaise observance du traitement à long terme ou effets indésirables) peut être estimé à 11 %, soit 294 603 patients

L'immunothérapie allergénique n'est instaurée qu'après prise en compte par le praticien compétent en allergologie de l'ensemble des facteurs liés au patient et à son environnement. En pratique, environ 63 % des patients adultes vus en consultation par un allergologue pour instauration d'une immunothérapie reçoivent effectivement une immunothérapie³¹, soit environ **186 000 patients**.

Au total, la population cible susceptible de bénéficier de ORYLMYTE est estimée à environ 186 000 patients.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

²⁰ Didier A, Chartier A, Demonet G. Immunothérapie sublinguale : pour quel profil de patients en pratique ? Analyses intermédiaires d'Odyssey (observatoire de l'indication, du choix de prise en charge par immunothérapie spécifique sublinguale ainsi que de l'adhésion et de l'observance au traitement chez les patients souffrant d'allergie respiratoire [rhinite et/ou conjonctivite et/ou asthme allergique]). Revue française d'allergologie 2010 ; 50 : 426-33

²¹ Gayraud J, Refabert L, Chartier A. Modalités et motivations dans la prise en charge par immunothérapie spécifique d'une allergie aux acariens. Conséquences de la présence d'un asthme associé. Enquête observationnelle AdArA. Revue française d'allergologie 2013 ; 53 : 458-67.

²² Valorvita E, Myrseth SE, Palkonen S. The voice of the patients: allergic rhinitis is not a trivial disease. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2008; 8: 1-9

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 10 décembre 2021 Date d'examen : 29 juin 2022
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>ORYLMYTE 100 IR, comprimés sublinguaux</u> Boîte de 3 (CIP : en 34009 302 359 9 7) Boîte de 15 (CIP : en 34009 302 360 0 0) <u>ORYLMYTE 100-300 IR, comprimés sublinguaux</u> Boîte de 3 comprimés de 100 IR et 28 comprimés de 300 IR (CIP : en 34009 302 360 2 4) <u>ORYLMYTE 300 IR, comprimés sublinguaux</u> Boîte de 30 (CIP : en 34009 302 360 1 7) Boîte de 90 (CIP : en 34009 550 836 8 9)
Demandeur	STALLERGENES
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date : 27 / 08 / 2021 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	V01AA03

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