

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Venin d'abeille *Apis mellifera* et venin de
guêpe *Vespula spp*

**ALUTARD 100 SQ-U/ml, 1000
SQ-U/ml, 10 000 SQ-U/ml, 100
000 SQ-U/ml,**

Suspension injectable

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 29 juin 2022

1

→ Allergies

→ Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans la prise en charge des patients ayant des antécédents de réactions systémiques aux venins d'abeille *Apis mellifera* et de guêpe *Vespula spp*.

Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à ALYOSTAL (venin d'abeille *Apis Mellifera* et venin de guêpe *Vespula spp.*) dans la prise en charge des patients ayant des antécédents de réactions systémiques aux venins d'abeille *Apis mellifera* et de guêpe *Vespula spp*.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Selon l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), l'immunothérapie antivenimeuse est indiquée chez les enfants et les adultes allergiques au venin pour prévenir d'autres réactions systémiques modérées à sévères aux piqûres. L'immunothérapie par venin est également recommandée chez les adultes qui ne présentent que des réactions cutanées généralisées,

car elle permet une amélioration significative de la qualité de vie par rapport au port d'un auto-injecteur d'adrénaline.¹

Prise en charge

La prise en charge de l'allergie aux venins d'insectes comporte :

- la minimisation du risque de nouvelle piqûre,
- l'accès et la formation à l'utilisation de l'adrénaline auto-administrée,
- l'ITA qui est le seul traitement préventif de l'allergie aux venins d'hyménoptères. Elle permet de diminuer la mortalité et la morbidité en cas de nouvelle piqûre. Son efficacité est d'environ 95 % pour la guêpe et 80 % pour l'abeille. Les indications de la désensibilisation dépendent de la gravité de la réaction initiale, du risque de récurrence et des facteurs de risque des patients.

Place du médicament

ALUTARD (venin d'abeille *Apis mellifera* et de guêpe *Vespula spp*) est, comme toutes les immunothérapies allergéniques le traitement de première intention chez les patients ayant des antécédents documentés de réactions allergiques IgE-médiées généralisées et/ou systémiques au venin d'abeille *Apis mellifera* ou de guêpe *Vespula spp*. Il convient de préciser que la spécialité ALUTARD (venin d'abeille *Apis mellifera* et venin de guêpe *Vespula spp*) est une préparation adsorbée sur aluminium, et de ce fait il s'agit d'une spécialité qui a un effet plus retardé et n'est pas adapté aux protocoles ultra rush, les plus utilisés par les allergologues français. A l'inverse, les formes aqueuses comme ALYOSTAL (venin d'abeille *Apis mellifera* et venin de guêpe *Vespula spp*) sont d'absorption rapide et se prêtent donc mieux à ce protocole.

¹ Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2018 Apr;73(4):744-764. doi: 10.1111/all.13262. Epub 2017 Dec 5.

Motif de l'examen	Inscription
Indications concernées	ALUTARD (Venin d'abeille <i>Apis mellifera</i>) « Immunothérapie allergénique destinée aux patients ayant des antécédents documentés de réactions allergiques IgE-médiées généralisées et/ou systémiques provoquées par une sensibilisation au venin d'abeille (<i>Apis mellifera</i>), confirmée par un test cutané (prick-test) et/ou un test intradermique et / ou un dosage des IgE spécifiques. » ALUTARD (Venin de guêpe <i>Vespula spp</i>) « Immunothérapie allergénique destinée aux patients ayant des antécédents documentés de réactions allergiques IgE-médiées généralisées et/ou systémiques provoquées par une sensibilisation au venin de guêpe (<i>Vespula spp.</i>), confirmée par un test cutané (prick-test) et/ou un test intradermique et / ou un dosage des IgE spécifiques. »
SMR	IMPORTANT
ASMR	Compte tenu : - De l'efficacité de cette immunothérapie allergénique, variant de 78,6 % à 100 % selon les études pour le venin d'abeille et 88 à 100 % pour le venin de guêpe, provenant de données non comparatives issues d'une revue de la littérature, - De la démonstration d'une diminution des réactions systémiques dans deux essais randomisés comparatifs versus des spécialités en formulation aqueuse, Mais prenant en compte : - La présence d'aluminium dans la formulation d'ALUTARD (venin d'abeille <i>Apis mellifera</i> et venin de guêpe <i>Vespula spp</i>), ce qui en fait une forme retard ne permettant pas la réalisation de protocoles ultra-rush actuellement les plus pratiqués en France, La Commission considère qu'ALUTARD (venin d'abeille <i>Apis mellifera</i> et venin de guêpe <i>Vespula spp</i>) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.
ISP	ALUTARD (venin d'abeille <i>Apis mellifera</i> et venin de guêpe <i>Vespula spp</i>) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	ALUTARD (venin d'abeille <i>Apis mellifera</i> et de guêpe <i>Vespula spp</i>) est, comme toutes les immunothérapies allergéniques le traitement de première intention chez les patients ayant des antécédents documentés de réactions allergiques IgE-médiées généralisées et/ou systémiques au venin d'abeille <i>Apis mellifera</i> ou de guêpe <i>Vespula spp</i>. Il convient de préciser que la spécialité ALUTARD (venin d'abeille <i>Apis mellifera</i> et venin de guêpe <i>Vespula spp</i>) est une préparation adsorbée sur aluminium, et de ce fait il s'agit d'une spécialité qui a un effet plus retardé et n'est pas adapté aux protocoles ultra rush, les plus utilisés par les allergologues français. A l'inverse, les formes aqueuses comme ALYOSTAL (venin d'abeille <i>Apis mellifera</i> et venin de guêpe <i>Vespula spp</i>) sont d'absorption rapide et se prêtent donc mieux à ce protocole.
Population cible	La population cible de la spécialité ALUTARD (venin d'abeille <i>Apis mellifera</i> et venin de guêpe <i>Vespula spp</i>) est estimée à 8 500 patients.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Indications	5
3. Posologie	6
4. Besoin médical	9
5. Comparateurs cliniquement pertinents	13
5.1 Médicaments	13
5.2 Comparateurs non médicamenteux	16
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	17
7. Rappel des précédentes évaluations	Erreur ! Signet non défini.
8. Analyse des données disponibles	17
8.1 Efficacité	17
8.2 Qualité de vie	25
8.3 Tolérance	25
8.4 Données relatives aux études post inscription sollicitées par la CT	Erreur ! Signet non défini.
8.5 Données d'utilisation	Erreur ! Signet non défini.
8.6 Résumé & discussion	31
8.7 Programme d'études	Erreur ! Signet non défini.
9. Place dans la stratégie thérapeutique	32
10. Conclusions de la Commission	33
10.1 Service Médical Rendu	33
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	34
10.3 Population cible	35
11. Autres Recommandations de la Commission	35
12. Informations administratives et réglementaires	36
13. Annexe	Erreur ! Signet non défini.

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – juin 2022

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de *ALUTARD (venin d'abeille *Apis mellifera*)* et *ALUTARD (venin de guêpe *Vespula spp*)* sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications :

- « immunothérapie allergénique destinée aux patients ayant des antécédents documentés de réactions allergiques IgE-médiées généralisées et/ou systémiques provoquées par une sensibilisation au venin d'abeille (*Apis mellifera*), confirmée par un test cutané (prick-test) et/ou un test intradermique et / ou un dosage des IgE spécifiques. » pour ALUTARD (venin d'abeille *apis mellifera*)
- immunothérapie allergénique destinée aux patients ayant des antécédents documentés de réactions allergiques IgE-médiées généralisées et/ou systémiques provoquées par une sensibilisation au venin de guêpe (*Vespula spp.*), confirmée par un test cutané (prick-test) et/ou un test intradermique et / ou un dosage des IgE spécifiques. » pour ALUTARD (venin de guêpe *vespula spp*). »

ALUTARD a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour ces deux indications le 18 juin 2019 par procédure centralisée.

Suite à la rupture d'approvisionnement concernant les spécialités ALYOSTAL (venin d'abeille *Apis mellifera*) et ALYOSTAL (venin de guêpe *Vespula spp*), et afin de ne pas interrompre les traitements en cours, les hôpitaux ont pu avoir accès à des traitements d'importation, comprenant notamment la spécialité ALUTARD (venin d'abeille *Apis mellifera* et venin de guêpe *Vespula spp*) en provenance de Suisse, entre mai 2018 et septembre 2021. Ces produits n'étaient pas accessibles à la rétrocession.
2,3

Ces spécialités ne sont cependant pas considérées comme équivalentes aux spécialités ALYOSTAL (venin d'abeille *Apis mellifera*) et ALYOSTAL (venin de guêpe *Vespula spp*). Durant la pénurie, il était recommandé d'utiliser la spécialité AQUAGEN (venin d'abeille *Apis mellifera* et venin de guêpe *Vespula spp*) (également commercialisée par le laboratoire ALK) pour la phase d'initiation et ALUTARD (venin d'abeille *Apis mellifera* et venin de guêpe *Vespula spp*) pour la phase d'entretien.

2. Indications

ALUTARD (Venin d'abeille *Apis mellifera*) :

« Immunothérapie allergénique destinée aux patients ayant des antécédents documentés de réactions allergiques IgE-médiées généralisées et/ou systémiques provoquées par une sensibilisation au venin d'abeille (*Apis mellifera*), confirmée par un test cutané (prick-test) et/ou un test intradermique et / ou un dosage des IgE spécifiques. »

ALUTARD (Venin de guêpe *Vespula spp*) :

« Immunothérapie allergénique destinée aux patients ayant des antécédents documentés de réactions allergiques IgE-médiées généralisées et/ou systémiques provoquées par une sensibilisation au venin de guêpe (*Vespula spp.*), confirmée par un test cutané (prick-test) et/ou un test intradermique et / ou un dosage des IgE spécifiques. »

² <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/alyostal-venin-dabeille-apis-mellifera-110-et-550-microgrammes-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable>

³ <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/alyostal-venin-de-guepe-vespula-110-microgrammes-alyostal-venin-de-guepe-vespula-550-microgrammes-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable>

3. Posologie

« Le traitement par d'ALUTARD (Venin d'abeille *Apis mellifera* ou Venin de Guêpe *Vespula Spp*) doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté en immunothérapie allergénique. Après chaque injection, le patient doit être placé en observation pendant au moins 30 minutes.

Posologie

Le traitement se déroule en deux étapes ; une phase initiale de montée en dose et une phase d'entretien. L'objectif est d'augmenter progressivement la dose jusqu'à atteindre la dose d'entretien maximale tolérée. La dose d'entretien maximale recommandée est de 1 ml de la concentration 100 000 SQ-U/ml (flacon 4). La posologie d'ALUTARD (Venin d'abeille *Apis mellifera* ou Venin de Guêpe *Vespula Spp*) doit toujours être ajustée en fonction de l'anamnèse allergénique et de la sensibilité du patient à l'allergène.

– Phase initiale de montée en dose

Les recommandations pour la montée en dose figurent dans les tableaux 2, 3 et 4 du RCP. Les recommandations figurant dans les tableaux sont proposées à titre indicatif. Le patient doit être informé que des réactions locales et générales peuvent survenir au cours de la phase de montée en dose (voir rubrique 4.8 du RCP). Le choix du schéma posologique dépend de la sensibilité du patient, car le risque de développer des réactions allergiques est réduit avec une montée en dose lente.

Tableau 2 : Montée en dose de 7 semaines (injections regroupées) recommandée dans les cas où une protection plus rapide est nécessaire

Flacon n°	Concentration SQ-U/ml	Semaine N°	Injection N°	Volume ml	Dose SQ-U
1	100	1	1	0,1	10
2	1 000		2	0,1	100
3	10 000		3	0,1	1 000
	10 000	2	4	0,2	2 000
	10 000		5	0,2	2 000
	10 000	3	6	0,5	5 000
	10 000		7	0,5	5 000
4	100 000	4	8	0,2	20 000
	100 000	5	9	0,4	40 000
	100 000	6	10	0,6	60 000
	100 000	7	11	1,0	100 000

Tableau 3 : Montée en dose de 15 semaines (schéma conventionnel) convenant à la majorité des patients

Flacon n°	Concentration SQ-U/ml	Semaine N°	Injection N°	Volume ml	Dose SQ-U
1	100	1	1	0,2	20
	100	2	2	0,4	40
	100	3	3	0,8	80
2	1 000	4	4	0,2	200
	1 000	5	5	0,4	400

	1 000	6	6	0,8	800
3	10 000	7	7	0,2	2 000
	10 000	8	8	0,4	4 000
	10 000	9	9	0,8	8 000
4	100 000	10	10	0,1	10 000
	100 000	11	11	0,2	20 000
	100 000	12	12	0,4	40 000
	100 000	13	13	0,6	60 000
	100 000	14	14	0,8	80 000
	100 000	15	15	1,0	100 000

Tableau 4 : Montée en dose de 25 semaines (schéma conventionnel étendu) recommandé pour les patients sensibles

Flacon n°	Concentration SQ-U/ml	Semaine N°	Injection N°	Volume ml	Dose SQ-U
1	100	1	1	0,2	20
	100	2	2	0,4	40
	100	3	3	0,8	80
2	1 000	4	4	0,2	200
	1 000	5	5	0,4	400
	1 000	6	6	0,8	800
3	10 000	7	7	0,1	1 000
	10 000	8	8	0,2	2 000
	10 000	9	9	0,3	3 000
	10 000	10	10	0,4	4 000
	10 000	11	11	0,5	5 000
	10 000	12	12	0,6	6 000
	10 000	13	13	0,7	7 000
	10 000	14	14	0,8	8 000
	10 000	15	15	0,9	9 000
4	100 000	16	16	0,1	10 000
	100 000	17	17	0,2	20 000
	100 000	18	18	0,3	30 000
	100 000	19	19	0,4	40 000
	100 000	20	20	0,5	50 000
	100 000	21	21	0,6	60 000
	100 000	22	22	0,7	70 000
	100 000	23	23	0,8	80 000
	100 000	24	24	0,9	90 000
	100 000	25	25	1,0	100 000

– Phase d'entretien

Lorsque la dose d'entretien est atteinte, l'intervalle entre les injections est progressivement augmenté. L'intervalle est augmenté de 1 à 2, 4 et 6 à 8 semaines. Par la suite, les injections sont administrées toutes les 6 à 8 semaines. Le traitement d'entretien est poursuivi pendant 3 à 5 ans.

Si le patient présente des réactions allergiques graves au cours de la phase de montée en dose, il est possible que la dose maximale recommandée de 100 000 SQ-U ne soit pas atteinte. Une dose plus faible doit alors être considérée comme la dose maximale tolérée pour le patient ; il s'agira alors de la dose d'entretien.

Alutard n'est pas interchangeable avec d'autres produits d'immunothérapie à base de venin, mais si disponible sur le marché, Aquagen SQ ou Pharmalgen (fabrication par ALK) peut être utilisé lors de la phase initiale de montée en dose avant de passer à Alutard pour la phase d'entretien.

– Intervalle de temps dépassé entre deux visites

Si l'intervalle de temps recommandé entre les visites a été dépassé, le dosage de l'injection suivante est déterminé en se fondant sur la recommandation suivante :

Tableau 5 : Intervalle de temps dépassé entre deux visites au cours de la phase de montée en dose

Semaines entre les visites	Dose
Jusqu'à 2 semaines	Continuer la montée en dose selon le tableau 2, 3 ou 4
2 - 3 semaines	Répéter la dose précédente
3 - 4 semaines	Diminuer la dose précédente de 50%
4 semaines ou plus	Recommencer l'augmentation de dose selon le tableau 2, 3 ou 4

Tableau 6 : Intervalle de temps dépassé entre deux visites au cours de la phase d'entretien

Semaines entre les visites	Dose
Jusqu'à 8 semaines	Continuer avec la dose d'entretien
8 - 10 semaines	Diminuer la dose précédente de 75%
10 - 12 semaines	Diminuer la dose précédente de 50%
12 – 14 semaines	Diminuer la dose précédente de 25%
14 - 16 semaines	Diminuer la dose précédente de 10%
16 semaines ou plus	Recommencer la montée en dose selon le tableau 2, 3 ou 4

En cas de diminution de la dose au cours de la phase d'entretien, le patient doit faire l'objet d'une surveillance attentive après l'injection. Par la suite, la montée en dose s'effectue selon les recommandations du tableau 2, 3 ou 4 jusqu'à ce que la dose d'entretien maximale soit atteinte.

– Traitement concomitant avec plusieurs allergènes

En cas de traitement concomitant avec plusieurs allergènes, les injections doivent être effectuées à différents sites sur le groupe. Afin d'évaluer les éventuelles réactions allergiques provoquées par l'allergène, il est recommandé de réaliser les injections en respectant un intervalle de 30 minutes.

– Diminution de la dose en cas de réactions allergiques

- Diminution de la dose en cas de réactions locales

Si une réaction au site d'injection persiste plus de 6 heures après l'injection, la diminution de dose suivante est recommandée en fonction du diamètre du gonflement :

Tableau 7 : Diminution de dose recommandée en cas d'effets indésirables locaux

Diamètre maximal du gonflement		Dose
Enfants	Adultes	
< 5 cm	< 8 cm	Continuer la montée en dose selon le calendrier (tableau 2, 3 ou 4)
5 – 7 cm	8 – 12 cm	Répéter la dernière dose administrée
7 – 12 cm	12 – 20 cm	Diminuer la dose de 1 palier (avant-dernière dose)
12 – 17 cm	> 20 cm	Diminuer la dose de 2 paliers (avant-avant-dernière dose)
> 17 cm	-	Diminuer la dose de 3 paliers (avant-avant-avant-dernière dose)

- Diminution de la dose en cas de réactions systémiques

Si une réaction systémique grave (voir rubrique 4.8 du RCP) se produit après l'injection, la poursuite du traitement doit être envisagée avec précaution. Si le traitement est poursuivi, la dose suivante doit être diminuée de 10% de la dose provoquant la réaction.

La dose réduite choisie peut être fractionnée en deux injections à 30 minutes d'intervalle. Le patient doit être placé en observation après les injections. La dose sera ensuite augmentée selon les recommandations du tableau 2, 3 ou 4 jusqu'à atteindre la dose maximale tolérée ou 100 000 SQ-U.

– Population âgée

Aucun ajustement de dose supplémentaire n'est requis pour la population âgée.

– Population pédiatrique

Aucun ajustement de dose supplémentaire n'est requis pour la population pédiatrique. Voir rubrique 4.4. du RCP.

Une attention particulière doit être accordée à l'évaluation du rapport bénéfices/risques en ce qui concerne le traitement des enfants de moins de 5 ans. Pour les enfants âgés de 5 ans et plus, les données cliniques d'efficacité sont rares, cependant les données sur la sécurité du produit ne révèlent pas un risque plus élevé que pour les adultes. Une évaluation du rapport bénéfices/risques en ce qui concerne le traitement des enfants de 5 ans et plus est également recommandée ».

4. Besoin médical

Les hyménoptères responsables des allergies les plus fréquentes en France sont les guêpes vespula ou polistes, les abeilles et les frelons.⁴

L'allergie au venin d'hyménoptère est une réaction IgE médiée de type I. Elle est liée à la présence dans les venins d'hyménoptères de plusieurs allergènes, qui sont des glycoprotéines de haut poids moléculaire, notamment : phospholipase A2, hyaluronidase, mellitine, moins allergisante, ainsi que

⁴ <https://allergolyon.fr/wp-content/uploads/2020/10/7.3-Diagnosis-and-management-of-Non-IgE-gastrointestinal-allergies-in-breast-fed-infants.pdf>

d'autres allergènes non identifiés. De très nombreuses substances à propriétés pharmacologiques puissantes mais dépourvues de rôle immunogène ont été répertoriées dans le venin d'abeille (amines biogènes, polypeptides, enzymes). Ces substances peuvent contribuer à l'action toxique du venin et à la diffusion des allergènes par leurs propriétés inflammatoires⁵.

Pour la majorité des patients, les réactions allergiques à la suite d'une piqûre d'insectes sont une expérience traumatisante. Chez ces patients, il a été observé des scores de qualité de vie plus faibles par rapport à la population générale, associés à un stress important dû à la peur d'une nouvelle piqûre et/ou d'une nouvelle réaction allergique. Leurs efforts pour éviter une nouvelle piqûre altèrent leur style de vie (que ce soit au travail, à la maison ou dans les activités journalières)⁶.

Les facteurs de risque de piqûre sont fortement liés à l'exposition : localisation géographique correspondant à celles des hyménoptères en cause et facteurs occupationnels : certaines professions ou activités sont associées à un risque accru de se faire piquer : jardiniers et horticulteurs, agriculteurs, apiculteurs (et leur famille), personnels travaillant dans des serres (pollinisation), activités sportives de plein air. Un intervalle de temps court entre les piqures augmente le risque de réaction systémique lors d'une nouvelle piqûre.

Les allergènes contenus dans le venin peuvent engendrer des réactions locales plus ou moins étendues liées à la dégranulation des mastocytes chez les sujets sensibilisés ainsi qu'aux substances toxiques de bas poids moléculaire contenues dans le venin.

La réaction allergique au venin peut ainsi être⁵ :

- **dite normale** : à savoir purement locale, et consistant en une papule d'environ 2 cm de diamètre, douloureuse, érythémateuse et prurigineuse, qui peut persister quelques heures.
- **locale étendue** : réaction allergique locale, IgE dépendante tardive (et/ou parfois à médiation cellulaire), qui dure plus de 24h, et dépasse, souvent largement, 10 cm de diamètre. Elle peut atteindre une ou deux articulations voisines à la piqure, avec résolution lente pouvant durer 5 à 10 jours. Ces réactions, bénignes par elles-mêmes (sauf en cas de localisation oropharyngée), semblent être associées à un risque non négligeable de réaction systémique en cas de nouvelle piqûre (5-10 % des cas) et pourraient justifier une immunothérapie dans certains cas, ou au moins la prescription d'adrénaline auto-injectable.
- **systémique** : peut se manifester par des symptômes légers cutanés généralisés comprenant « flushing », urticaire, et angioœdème. Les vertiges, la dyspnée et les nausées sont des exemples typiques de réactions modérées. Des réactions plus sévères avec mise en jeu du pronostic vital sont possibles, tel que choc anaphylactique, perte de conscience, voire arrêt respiratoire ou cardiaque. Les classifications de Mueller, de 1990 ainsi que celles de Ring et Messmer ne sont pas spécifiques des allergies aux venins d'hyménoptères mais sont des classifications de l'anaphylaxie en général, c'est pourquoi elles ne s'appliquent que lors de réactions systémiques chez un patient. Ces différentes classifications sont présentées dans les tableaux ci-dessous. La classification de Mueller est cependant la plus utilisée pour les réactions allergiques généralisées.

Tableau 1. Classification des réactions systémiques selon Mueller

Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
– Urticaire généralisée, prurit	Un ou plusieurs symptômes du stade I associés à au	Un ou plusieurs symptômes du stade II associés à au	Un ou plusieurs symptômes du stade III

⁵ Birnbaum J, Lavaud F, Van der Brempt X. Groupe de travail Insectes SFA/ANAFORCAL Allergie aux insectes : Hyménoptères, Moustiques et Taons. Disponible sur : http://allergolyon.fr/wp-content/uploads/2020/07/2012-04-19_Livre_Allergie_aux_insectes.pdf

⁶ Møllerup MT, Hahn GW, Poulsen LK, Malling H. Safety of allergen-specific immunotherapy. Relation between dosage regimen, allergen extract, disease and systemic side-effects during induction treatment. Clin Exp Allergy. 2000 Oct;30(10):1423-9.

– Malaise – Anxiété	moins 2 des symptômes suivants : – Œdème angioneurotique (angioedème ; considéré comme stade II même si isolé) – Oppression thoracique – Douleurs abdominales – Nausées – vomissements – Vertiges – Diarrhée	moins 2 des symptômes suivants : – Dyspnée, sifflements respiratoires, stridor (considérés comme stade III même si isolés) – Dysphagie – Dysphonie, raucité – Dysarthrie, faiblesse, confusion – Impression de mort prochaine	associés à au moins 2 des symptômes suivants : – Cyanose – Hypotension – Collapsus – Perte de connaissance, syncope – Incontinence (urinaire et/ou fécale)
--	---	---	--

Tableau 2. Classification de Ring et Messmer

Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Erythème généralisé, urticaire étendue avec ou sans angioedème	Atteinte multiviscérale modérée ; signe cutanéomuqueux ± hypotension artérielle ± tachycardie ± signes respiratoires ± signes digestifs	Collapsus cardiovasculaire, tachycardie ou bradycardie ± troubles du rythme cardiaque ± signes cutanéomuqueux ± bronchospasme ± signes digestifs	Arrêt cardiaque

La mortalité secondaire à une réaction allergique suite à une piqûre d'hyménoptère est estimée entre 0,03 à 0,48 décès pour 1 000 000 personnes/année mais ces chiffres pourraient être sous-estimés en raison de piqûres non reconnues dans les causes de décès.

Diagnostic

Le diagnostic est en premier lieu établi à partir de l'histoire de la maladie décrite par le patient : nature des symptômes et de leur sévérité lors de piqûres antérieures. Cependant, des réactions anaphylactiques sévères peuvent survenir sans notion d'antécédent de réactions allergiques. Les tests cutanés intradermiques (IDR) restent la référence, mais la recherche d'IgE spécifiques sériques doit y être associée tant pour le diagnostic (au moins un mois après la piqûre) que pour le suivi des patients traités par immunothérapie allergénique. En cas de diagnostic difficile, notamment en cas de discordance entre la clinique et la biologie ou de bilan négatif, le test d'activation des basophiles est indiqué⁵.

Prise en charge

La prise en charge de l'allergie aux venins d'insectes comporte :

- la minimisation du risque de nouvelle piqûre,
- l'accès et la formation à l'utilisation de l'adrénaline auto-administrée,
- l'ITA (immunothérapie allergénique) qui est le seul traitement étiologique de l'allergie aux venins d'hyménoptères. Elle permet de diminuer la mortalité et la morbidité en cas de nouvelle piqûre. Son efficacité est d'environ 95 % pour la guêpe et 80 % pour l'abeille. En effet les volumes de venins injectés par piqûre et les poids secs de protéines injectées par piqûre sont plus faibles chez les guêpes que chez les abeilles. Les indications de la désensibilisation dépendent de la gravité de la réaction initiale, du risque de récurrence et des facteurs de risque des patients, comme par exemple l'âge, le sexe, la sévérité de la réaction précédente, la localisation de la piqure, le type d'hyménoptère mis en cause, les maladies cardiovasculaires associées ou les traitements en cours (notamment la prise de bêta bloquants (en aggravant la sévérité des réactions) .

Protocoles de traitement

Il existe différents protocoles de désensibilisation :

- Protocoles lents où plusieurs semaines sont nécessaires pour atteindre la dose de rappel
- Protocoles rush où la dose de rappel est atteinte en quelques jours
- Protocoles ultra-rush où la dose de rappel (= dose cumulée) est atteinte en quelques heures

Le protocole ultra-rush est celui qui est le plus utilisé actuellement en France.⁵

Par la suite, les rappels sont mensuels la première année. Si la tolérance est bonne, ils peuvent être espacés à toutes les 6 semaines de la 2^{ème} jusqu'à la 5^{ème} année. Quand la désensibilisation est poursuivie au-delà de 5 ans, les rappels sont en général effectués toutes les 8 semaines. L'espacement des rappels à 3 mois est déconseillé du fait d'une diminution d'efficacité de la désensibilisation, avec un risque augmenté de récurrences durant la désensibilisation et à l'arrêt de cette dernière.

La mise en place de la désensibilisation se fait en milieu hospitalier spécialisé, par un médecin formé à la pratique de l'ITS ou sous son contrôle immédiat. La première dose mensuelle de rappel à dose pleine est toujours faite sous surveillance en milieu hospitalier. Par la suite, les injections de rappel seront faites le plus souvent en cabinet de ville, de préférence par l'allergologue.

La prévalence de l'allergie au venin d'hyménoptères (0,3 % et 8,9 %) augmente régulièrement.⁵ Toutes les allergies au venin d'hyménoptères ne justifient pas la mise en place d'une immunothérapie allergénique. Les réactions systémiques surviennent chez 0,3 % à 7,5 % de la population générale.

Entre 2014 et 2017, le nombre de patients traités par ITA par an (abeille et guêpe confondus, code ATC V01071) a été au minimum de 8 570 (en 2016) et au maximum de 9128 (en 2015)⁷.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert dans l'immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères par les alternatives disponibles, à savoir les spécialités ALYOSTAL (venin d'abeille *Apis mellifera* et de guêpe *Vespula spp*) ; il existe donc un besoin médical à disposer de médicaments supplémentaires efficaces dans l'allergie aux venins de guêpe et d'abeille.

⁷ Données recueillies pour les années 2014 à 2017 sur la page Open Medic : base complète sur les dépenses de médicaments interrégimes. Disponible à l'adresse : <https://www.data.gouv.fr/en/datasets/open-medic-base-complete-sur-les-depenses-de-medicaments-interregimes/>

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de ALUTARD (venin d'abeille *Apis mellifera*) et ALUTARD (venin de guêpe *Vespula spp*) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en 1ère intention dans le traitement des allergies au venin d'abeille chez les patients ayant des antécédents documentés de réactions allergiques IgE-médiées généralisées et/ou systémiques provoquées par une sensibilisation au venin d'abeille (*Apis mellifera*), confirmée par un test cutané (prick-test) et/ou un test intradermique et/ou un dosage des IgE spécifiques ou les thérapeutiques utilisés en 1ère intention dans le traitement des allergies au venin de guêpe chez les patients ayant des antécédents documentés de réactions allergiques IgE-médiées généralisées et/ou systémiques provoquées par une sensibilisation au venin de guêpe (*Vespula spp*), confirmée par un test cutané (prick-test) et/ou un test intradermique et / ou un dosage des IgE spécifiques.»

5.1 Médicaments

5.1.1 Traitement de l'allergie au venin d'abeille

NOM Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non/ en cours
--------------------	--------------------------------	------------	-------------------	-----	-------------------	--

Spécialités inscrites uniquement sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

ALYOSTAL VENIN D'ABEILLE (<i>Apis mellifera</i>) 110 µg, poudre et solvant pour solution injectable Stallergènes	Oui	- Diagnostic cutané des allergies aux piqûres d'abeille <i>Apis Mellifera</i> . Hyposensibilisation par immunothérapie spécifique des manifestations d'allergie au venin d'abeille <i>Apis Mellifera</i> . »	22/03/2017 (RI)	Important	NA	Oui (SS)
---	-----	---	--------------------	-----------	----	----------

5.1.2 Traitement de l'allergie au venin de guêpe

NOM Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non/ en cours
--------------------	--------------------------------	------------	-------------------	-----	-------------------	--

Spécialités inscrites uniquement sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

ALYOSTAL VENIN DE GUEPE <i>Ves- pula spp</i> 110 µg, poudre et solvant pour solution injectable Stallergènes	Oui	- Diagnostic cutané des allergies aux piqûres de guêpes <i>Vespula</i> . Hyposensibilisation par immunothérapie spécifique des manifestations d'allergie au venin de guêpes <i>Vespula</i> .	22/03/2017 (RI)	Important	NA	Oui (SS)
---	-----	---	--------------------	-----------	----	----------

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que les spécialités ALBEY (venin d'abeille) et ALBEY (venin de guêpe) ne sont plus commercialisées et ont été retirées du marché à la demande du laboratoire Stallergène.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Il n'existe pas de comparateurs non médicamenteux.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de ALUTARD (venin d'abeille *Apis mellifera*) et ALUTARD (venin de guêpe *Vespula* spp) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans les tableaux ci-dessus.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

Sans objet.

→ 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 Si non : pourquoi	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui (remboursé à 100%)	Celle de l'AMM
Allemagne	Oui (remboursé à 100%)	Celle de l'AMM
Pays-Bas	Oui (remboursé à 100%)	Celle de l'AMM
Belgique	Oui (remboursement à 75-85%)	Celle de l'AMM
Espagne	Oui (uniquement à l'hôpital : pas de remboursement ou de paiement par le patient)	Celle de l'AMM
Italie	Oui (dans certaines régions uniquement : Toscany, Trento et Bolzano))	Celle de l'AMM

7. Analyse des données disponibles

Le laboratoire a fourni des études publiées qui ne seront pas détaillées car il s'agit majoritairement d'essais en ouvert et non comparatifs.

Concernant les données de tolérance, le laboratoire a fourni deux études randomisées comparatives, qui seront détaillées au paragraphe 7.3.

7.1 Efficacité

Les données d'efficacité, se basant sur une revue de la littérature, sont présentées dans les tableaux ci-dessous :

- tableau 3 pour les données d'efficacité sur *Apis mellifera*,
- tableau 4 pour les données d'efficacité sur *Vespula spp*
- tableau 5 pour les données d'efficacité sur *Apis mellifera* et *Vespula spp*.

Les résultats d'efficacité montrent que le nombre de patients n'ayant pas présenté de réaction systémique suite à une piqure variait de 85 % à 100 %, selon les études.

Tableau 3. Etudes portant sur l'efficacité d'*Apis mellifera*

Etude	Type d'étude	Effectifs (groupes)	Population étudiée	Schéma thérapeutique	Nombre de patients ayant une réaction systémique / nombre de patients piqués (taux de protection) *
Rueff 2004	Etude ouverte, non comparative, (3 protocoles d'ITA différents)	65 (A : 21 B : 21 C : 23)	Patients âgés de 17 à 75 ans 42 hommes et 23 femmes Antécédent confirmé de RAS à la suite d'une piqûre (grade 1 à 3 selon l'échelle de Ring) + Preuve de sensibilisation (test cutané ou présence d'IgE spécifiques)	Dose de rappel : 100 µg de venin Durée de traitement : 3 ans Groupe A (Pharmalgen/Pharmalgen) : rush (5j) / rappel toutes les 4 semaines Groupe B (Pharmalgen/ALUTARD) : rush (6j) / rappels aux semaines 2, 4, 8 et 14 puis toutes les 8 semaines Groupe C (ALUTARD/ALUTARD) : conventionnel (16 injections hebdomadaires), rappels aux semaines 18 et 20 puis toutes les 4 semaines	Piqûre en milieu contrôlé (hôpital) dans les 6 à 12 mois après le début du traitement A : 3/19 (84,2%) B : 2/16 (87,5%) C : 3/14 (78,6%) En tenant compte également les piqûres en milieu naturel A : 3/20 (85,0%) B : 2/18 (88,9%) C : 3/18 (83,3%)
Quercia 2006	Étude ouverte non comparative (3 groupes ; 3 protocoles d'ITA différents)	70 (30/20/20)	Patients âgés de 12 à 76 ans Antécédent de RAS à la suite d'une piqûre (Grades I à IV de Muller) Grade I : 2 patients, Grade II : 24 patients, Grade III : 27 patients, Grade IV : 17 patients.	Dose de rappel : 100 µg Durée de traitement : ≥ 5 ans Groupe ALUTARD « cluster » : cluster (5 semaines) / rappel : mensuelles (années 1 à 3) ; toutes les 6-8 semaines (années 4-5) Groupe Aquagen « rush » : rush (4j) / rappel : mensuelles (années 1 à 3) ; toutes les 6-8 semaines (années 4-5) Groupe Aquagen « cluster » : cluster (6 semaines) / rappel : mensuelles (années 1 à 3) ; toutes les 6-8 semaines (années 4-5)	Piqûre en milieu naturel 0/36 Taux de protection de 100% dans les 3 groupes.
Bilo 2012	Essai randomisé comparatif : extraits non purifiés (Pharmalgen)	80 (40/40)	Age moyen : 42 ans. Antécédents de RAS (grade de Müller ≥ II) Grade II : 16	Dose de rappel : 100 µg Durée du traitement : 1 an	Piqûre en milieu naturel (suivi jusqu'à 1 an). Groupe A : 0/13 (100%)

	vs extraits purifiés (Aquagen SQ puis ALUTARD)		Grade III : 28 Grade IV : 36 Et test cutané positif et/ou présence d'IgE spécifiques au venin d'Apis mellifera dans le sérum Critères de non-inclusion : grossesse traitement par un bêtablo- quant maladie des mastocytes concentration initiale en tryptase (bSTC) $\geq 11,5 \mu\text{g/L}$	Groupe A (Pharmalgen/Pharmalgen) : - traitement initial : "rush" (16 injections en 5j) avec Pharmalgen; - rappel : Pharmalgen toutes les 4 se- maines pendant un an Sauf si réactions systémiques → ALUTARD (n=11) Groupe B (AQUAGEN/ALUTARD) : - traitement initial : rush (16 injections en 5j) avec AQUAGEN SQ, - rappel ALUTARD toutes les 4 semaines pendant un an.	Groupe B : 1/15 (93,3% ; RAS modérée).
Varga et ali	Etude en ouvert (2 groupes : patients aller- giques et témoins sans al- lergie)	20 (10/10)	10 enfants Antécédents de réaction al- lergique modérée à sé- vère (urticaire + œdème local : 10/10 ; Asthme : 9/10 ; Choc anaphylac- tique : 3/10) Et test cutané positif : 7/10 10 enfants témoins sans al- lergie appariés sur l'âge et le sexe. Âges moyens, respective- ment : 9,7 et 9,9 ans	Dose de rappel : non renseignée. Durée de traitement : 3 ans - traitement initial : Pharmalgen, « rush » (4 jours), - rappel par injections mensuelle d'ALUTARD Apis mellifera pendant 3 ans.	Pas de tests de piqûre (pas réalisé chez l'en- fant) 2 nouvelles piqûres pendant l'ITA et 2 nouvelles piqûres après la fin de l'ITA n'ayant pas donné lieu à des réactions aller- giques systémiques. (0/4 ; 100%)

Tableau 4. Essais portant sur l'efficacité de *Vespula* spp

Etude	Type d'étude	Effectifs (groupes)	Population étudiée	Schéma thérapeutique	Nombre de patients ayant une réaction/nombre de patients piqués (taux de protection)
Malling et al.1985	Randomisée, non-comparative 2 groupes (2 protocoles d'augmentation de dose différents)	25 (12/9)	Age : 17-71 ans Antécédent de réactions allergiques systémiques grades de Muller I à IV : - I : 2/3 - II : 7/2 - III : 1/3 - IV : 2/1	Dose d'entretien : 200 µg Durée de traitement : 6 mois Groupe 1 : ALUTARD Vespula spp./ALUTARD Vespula spp. - phase initiale : 4 « clusters » d'une durée de 7 jours - phase d'entretien : tous les 2 mois. Groupe 2 : ALUTARD Vespula spp./ALUTARD Vespula spp. - phase initiale : 4 « clusters » d'une durée de 14 jours - phase d'entretien : tous les 2 mois.	Nouvelles piqûres en milieu hospitalier après 4 à 12 mois de traitement : 0/16 (100%) (sauf chez 9 patients n'ayant pas accepté le test ou ayant des contre-indications potentielles)
Mosbech et al	Randomisée, non-comparative 3 groupes : différents protocoles et traitements utilisés	32 (12/10/10)	Age : 21-79 ans Antécédents de réactions systémiques et de réactions locales étendues chez : 4 patients respectivement dans chacun des 3 groupes.	Dose d'entretien : 100 µg Durée de traitement : 3 ans Groupe 1 : ALUTARD Vespula spp./ALUTARD Vespula spp. - phase initiale : 1 injection/ semaine pendant 19 semaines. - phase d'entretien : toutes les 6 semaines +/- 2 semaines. Groupe 2 : Aquagen SQ/Aquagen SQ - phase initiale : protocole « clusters » - phase d'entretien : toutes les 4 semaines +/- 1 semaine. Groupe 3 : Pharmalgen/Pharmalgen - phase initiale : protocole « clusters » - phase d'entretien toutes les 4 semaines +/- 1 semaine.	Nouvelles piqûres en milieu hospitalier à 3 ans de traitement : 0/19 (100%) dont 7 patients traités par ALUTARD.
Poli et al.	En ouvert, rétrospective, non-comparative	36	Age : 6-73 ans	Dose d'entretien : 50 µg	Nouvelles piqûres en milieu naturel :

			Antécédents de réactions systémiques (grade III ou IV de Muller) + test RAST de classe ≥ 2 pour les IgE spécifiques au venin de <i>Vespula</i> spp.	Durée de traitement : 5 ans ALUTARD® <i>Vespula</i> spp. - phase initiale : 1 injection/semaine pendant 13 semaines - phase d'entretien : toutes les 4 semaines (Année 1) puis toutes les 2 mois (années 2 à 5).	-pendant la phase d'entretien : 0/13 (100%) - dans les 2 ans après la fin de la phase d'entretien : 0/4 (100%)
Alessandrini et al.	En ouvert, non-comparative 3 groupes : différents types de traitement utilisés.	107 (43/34/29) (et 1 patient perdu de vue).	Age : 12-78 ans Antécédents de réactions systémiques (grades I à IV de Muller) et un test RAST positif pour les IgE spécifiques de <i>Vespula</i> spp.	Dose d'entretien : 100 µg Durée de traitement : au moins 3 ans Groupe 1 : Aquagen SQ/Aquagen SQ - phase initiale : « cluster » 14 injections en 6 semaines - phase d'entretien : injections mensuelles Groupe 2 : ALUTARD <i>Vespula</i> spp./ALUTARD <i>Vespula</i> spp. - phase initiale : « cluster » 14 injections en 6 semaines - phase d'entretien : injections mensuelles Groupe 3 : Aquagen/ALUTARD - phase initiale : « cluster » 14 injections en 6 semaines - phase d'entretien : injections mensuelles	Nouvelles piqûres en milieu naturel (par groupe, suivi jusqu'à 2 ans après la fin du traitement) : Groupe 1 : 1/20 (réaction pour un patient après une 2ème piqûre) Groupe 2 : 0/10 Groupe 3 : 0/9
Oude Elberink et al.	En ouvert, randomisée Purethal vs ALUTARD	66	Age : >18 ans Allergie connue à <i>Vespula</i> spp (non détaillée).	Dose d'entretien : standard (NR) Durée de traitement : standard (NR) ALUTARD <i>Vespula</i> spp. / ALUTARD <i>Vespula</i> spp. Allergoid (Purethal) / Allergoid (Purethal)	Test de piqûres en milieu hospitalier taux de protection par groupe : ALUTARD : 88 % Purethal : 73 %
Verburg et al.	Rétrospective	9	Age : 39-71 ans Antécédents de réactions systémiques (grade IV de Muller)	Dose d'entretien : 100 µg Durée de traitement : au moins 5 ans Pharmalgen/ALUTARD <i>Vespula</i> spp. - phase initiale : «rush» 3 j	Nouvelles piqûres en milieu naturel : 0/2 (100 %)

				- phase d'entretien : injections toutes les 6 semaines (année 1) puis toutes les 8 semaines (années 2 à 5).	
Möbs et al.	Etude en ouvert	39	Age non spécifié Antécédents de réactions systémiques (Grades I à III de Muller)	Dose d'entretien : 100 µg Durée de traitement : 5 ans Aquagen SQ/ALUTARD Vespula spp. - phase initiale : « rush » 5j ou « ultrarush » 2j - phase d'entretien : injections mensuelles	NR Tests immunologiques (seuls)

Tableau 5. Etudes portant sur l'efficacité sur Apis Mellifera et Vespula spp

Essai	Type d'étude	Effectifs	Population étudiée	Schéma thérapeutique Traitement : phase initiale / phase d'entretien	Nombre de patients ayant eu des réactions systémique/nombre de patients piqués (taux de protection)*
Wyss 1993	En ouvert, prospectif, non-comparatif 3 groupes : - A. mellifera - Vespula spp. - les 2 venins	35 (17/13/5)	Age moyen : 43 (10 à 75 ans) 17 hommes et 18 femmes Antécédents de RAS (grade de Müller II : 7 patients (20%) III : 10 (29%) IV : 18 (51%)) Et tests cutanés positifs Et test RAST positifs	Dose de rappel : 100 µg Durée de traitement : 3 ans. 3 groupes (ALUTARD pour les 2 phases) : - traitement initial (17 injections, 1 par semaine ; puis toutes les 2 semaines jusqu'à la dose de rappel, - rappel : toutes les 4 semaines pendant 3 ans.	Piqûre en milieu naturel Suivi de 3 ans 1/11 (90,9%)
Cadario 2004	Ouvert non comparatif 2 groupes : -ALUTARD -Pharmalgen	45 (27/18)	Age : 15 à 69 ans ALUTARD : 19h/8f Pharmalgen 15h/3f Antécédents de RAS (grade de Müller II, III ou IV) ou un test RAST positif pour Apis mellifera ou Vespula spp. specific IgE.	Dose de rappel : 100 µg (100 000 SQ/ml) Durée de traitement : ≥ 3 ans. Groupe ALUTARD (pour les 2 phases) : - traitement initial : 15 injections hebdomadaires - rappel : injections mensuelles ;	Piqûre en milieu naturel (pendant les 3 ans de traitement) Groupe ALUTARD : 0/6 (100%) Groupe Pharmalgen : 0/5 (100%)

				Groupe Pharmalgen (pour les 2 phases) : - protocole rush modifié (8 semaines ; 12 doses) - rappel : injection mensuelles	
Pasaoglu 2006	Ouvert (patients allergiques à <i>A. mellifera</i> ou <i>Vespula</i> ou témoins)	18 (7/7/4)	Adultes (18-53 ans) Antécédents de RAS (grade de Müller II, III ou IV)	Dose de rappel : 100 µg Durée de traitement : ≥ 1 an Aquagen / ALUTARD : - rush (7 jours) + injections à J7, J14, J21 - rappel : injections mensuelles.	Piqûre en milieu naturel (pendant le traitement) : 0/2 (100%)
Lang & Hawranek 2006	Ouverte, rétrospective, descriptive	192 (95/64/33)	Patients âgés de 3 à 78 ans ayant été traités par immunothérapie (étude rétrospective) Allergie au venin d'abeille : 95 Allergie au venin de guêpes 64 Allergie aux deux venins : 33	Dose de rappel : 100 µg Durée de traitement : ≥ 3 ans -traitement initial : Aquagen SQ (7-14 semaines) - rappel ALUTARD toutes les 4-8 semaines	Piqûre en milieu naturel (Suivi de 3 à 13 ans après la fin du traitement de rappel) : Au total : 27/192 (85,9%)
Patella et al. 2012	Randomisé 3 protocoles différents.	76	Patients âgés de 16 à 76 ans Antécédents de RAS Mueller grade 1 : 10 Mueller grade 2 : 13 Mueller grade 3 : 35 Mueller grade 4 : 14 Et 4 réactions locales étendues*	Dose de rappel : 50 µg Durée de traitement : 2 ans Aquagen/ALUTARD. Groupe A (n = 27) : - initial :« ultra rush» (13 injections en 3h) - rappel : injections mensuelles Groupe B (n=25) : - rush : 16 injections en 5j - rappel : injections mensuelles Groupe C (n=24) :	Piqûres en milieu naturel 3/34 (91,2%) patients ayant eu des réactions systémiques 8 patients ayant eu des réactions locales étendues*.

				- protocole conventionnel : 15 injections en 15 semaines 50 µg - rappel : injections mensuelles	
Konstantinou et al. 2011	Ouverte non comparative, évaluation rétrospective	54	Enfants (âge 9,5 ± 3,2 ans) Antécédents d'au moins une RAS Mueller grades 3 : 42 (77,8%) Mueller grades 3 / 4 : 7 (13%) Mueller grades 4 : 5 (9,3%)	Dose de rappel : 50 µg Durée de traitement : 5 ans. 1 groupe traité par ALUTARD (pour les 2 phases) - traitement initial : "cluster" modifié (5 semaines) - rappel : toutes les 4 semaines (Année 1), toutes les 5 semaines (année 2), toutes les 6 semaines (année 3 à 5)	Piqûres en milieu naturel (6 ± 3,5 ans après le début du traitement) : 0/21 (aucune réaction systémique ; réactions cutanées légères)
Stoevesandt et al. 2015	Etude rétrospective	225	Age moyen : 57 ans. Antécédents de RAS Mueller grade 1 : 24 (10,7%) Mueller grade 2 : 129 (57,3%) Mueller grade 3 : 72 (32,0%) 125 patients recevant des traitements à visée cardiovasculaire (71 IEC ; 40 des bêtabloquants et 19 les 2 traitements)	Dose de rappel : 100 µg Durée de traitement : 46 mois (en moyenne à la date de point) Aquagen®/ ALUTARD - phase initiale : rush (3-5j) - phase d'entretien : injections graduellement espacées jusqu'à 6 semaines.	Durée médiane de traitement : 46 mois. Piqûres en milieu naturel 7/96 (92,7%)

7.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée de manière exploratoire à l'aide du questionnaire Vespider Allergy Quality of Life Questionnaire (VQLQ). De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère. Au total, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Étude versus des extraits allergéniques non purifiés

	Bilo M.B. et al. 2009
Clinicaltrials.gov	NA
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité des extraits allergéniques purifiés (AQUAGEN-ALUTARD) par rapport à un extrait allergénique aqueux non purifié (produits des autres laboratoires : Stallergènes ou Anallergo) en termes de tolérance : réduction du nombre de réactions aux injections (réactions systémiques et réactions locales étendues).
Type de l'étude	Essai de supériorité, multicentrique, contrôlé, randomisé, en simple insu, en groupe parallèles, stratifié sur le type de venin, comparatif versus extrait allergénique non purifié.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1ère patient inclus) : 01/10/2005 Fin du recrutement (dernier patient inclus) : 30/04/2008
Principaux critères d'inclusion	Diagnostic d'allergie au venin d'abeille fondé sur : antécédents d'au moins une réaction allergique systémique, tests cutanés positifs et/ou IgE spécifiques.
Principaux critères de non-inclusion	Grossesse, traitement par des bêtabloquants, mastocytose, maladies graves.
Schéma de l'étude	Les patients ont été traités par : - dans le groupe A : extraits purifiés AQUAGEN (pour la phase initiale d'augmentation de doses) et ALUTARD (pour la phase d'entretien), - dans le groupe B : extraits non purifiés de Stallergènes ou Anallergo lors des phases d'augmentation de doses et d'entretien. Le recueil des réactions locales ou systémiques a été réalisé pendant les 2 phases de traitement.
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1, stratifié sur l'insecte responsable de l'allergie (abeille ou guêpe) avec une phase initiale et une phase d'entretien, dans l'un des groupes de traitement phase initiale : protocole rush (sur 7 jours si allergie aux abeilles ou 2 jours si allergie aux guêpes), phase d'entretien de 11 semaines. Groupe A : extraits purifiés AQUAGEN (phase initiale d'augmentation de doses) et ALUTARD pour la phase d'entretien Groupe B : extraits non purifiés de Stallergènes ou Anallergo lors des phases d'augmentation de doses et d'entretien. Aucun traitement concomitant n'était autorisé
Critères de jugement principal	Pourcentage de patients ayant des réactions aux injections, incluant à la fois les réactions locales étendues (diamètre > 10 cm) et les réactions systémiques (selon la classification de Mueller) ; analyse en ITT.

Critères de jugement secondaires	Aucun.
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon, 84 patients répartis dans les deux groupes, a été calculée selon l'hypothèse, établie à partir des essais de Rueff et de Quercia, que la fréquence de survenue d'événements indésirables avec les extraits non purifiés était de 50 à 70 % et qu'il était possible d'obtenir une réduction relative d'au moins 50 % de cette fréquence (soit de 60 % à 30 %). A partir de cette hypothèse et avec une puissance de 80 % et un risque alpha de 0,05, il a été calculé qu'il était nécessaire d'avoir au moins 42 patients évaluable par groupe de traitement (soit 84 patients au total).
Méthode d'analyse des résultats	Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales Les différences entre les deux groupes de fréquence de survenue de réactions systémiques et de réactions locales importantes ont été évalués à l'aide du test exact de Fisher (chaque fois que le nombre attendu dans un groupe était < 5) ou d'un test du Chi2. Le test t non apparié (et le test de Mann-Whitney le cas échéant), a été utilisé pour comparer les variables continues. Un risque alpha de 5 % bilatéral a été utilisé. Population d'analyse Analyse en intention de traiter.

Résultats

Effectifs

Au total, 94 patients ont été randomisés dans cette étude.

44 dans le groupe A, patients traités par des extraits purifiés (AQUAGEN puis ALUTARD)

- 25 patients allergiques au venin de guêpe,
- 19 patients allergiques au venin d'abeille.

50 dans le groupe B, patients traités par des extraits non purifiés

- 34 patients allergiques au venin de guêpe ;
- 19 patients allergiques au venin d'abeille.

Les patients étaient répartis comme décrit dans la figure 1.

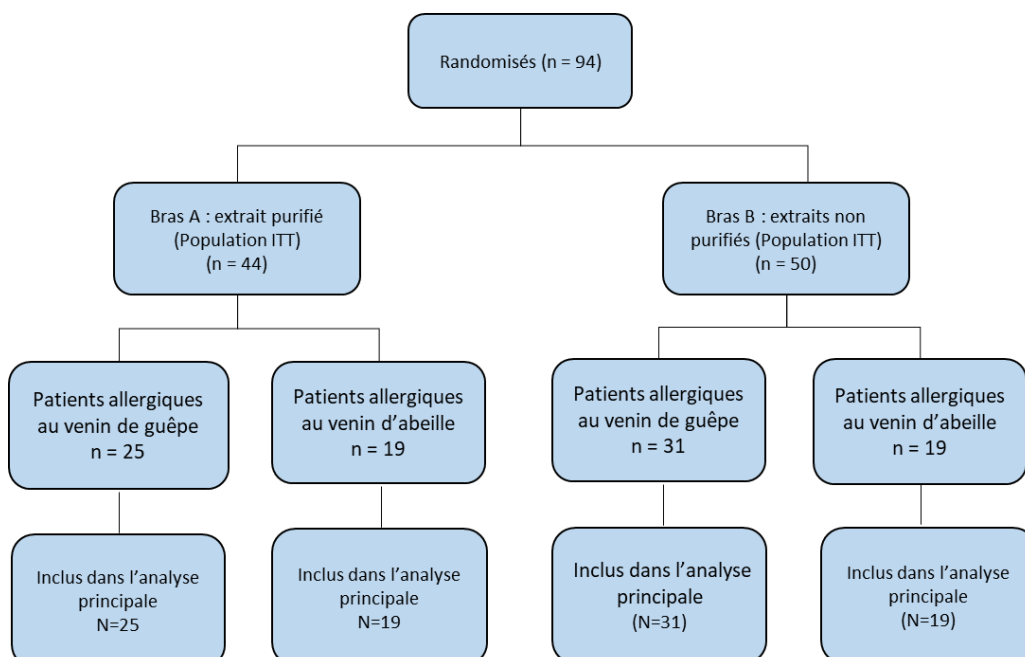


Figure 1 : Répartition des patients dans l'étude

Caractéristique des patients à l'inclusion

Les patients inclus étaient en majorité des hommes (64 % dans les deux groupes) et âgés en moyenne de 45 ans. Les patients avaient des antécédents de réactions allergiques systémiques, de grade II chez respectivement 20 et 30 % des patients des groupes A et B, de grade III chez 30 % et 28 % des patients et de grade IV chez 50 et 42 % des patients respectivement. Les grades présentés dans cette étude suivent la classification de Mueller présenté plus haut.

Critère de jugement principal

Au total, 11 % des patients ont présenté une réaction (qu'elle soit locale étendue ou systémique) dans le groupe A, contre 30 % dans le groupe B ($p=0,001$). Dans le groupe A, 5 patients ont présenté une réaction locale étendue et 1 seul patient a présenté une réaction systémique, contre 17 réactions locales étendues et 3 réactions systémiques dans le groupe B. Les résultats sont présentés dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 – Résultats sur le critère de jugement principal

	Groupe A (Aqua-gen puis ALUTARD) Purifié N = 44	Groupe B Non purifié N = 50	p
Nombre prévu d'injections par patient (n)	15	15	NA
Nombre effectif d'injections par patient (n)	14,8	14,9	NA
Nombre total de réactions (RLE et RAS)			
Nombre absolu	6	20	
Nombre de patients ayant eu ≥ 1 réaction	5	15	0,04a
% de patients ayant eu ≥ 1 réaction	11	30	0,001b
% d'injections ayant entraîné une réaction	0,9	2,7	< 0,001b
Réactions locales étendues			
Nombre absolu	5	17	
Nombre de patients ayant eu ≥ 1 réaction	4	13	0,06a
% de patients ayant eu ≥ 1 réaction	9	26	0,02b
% d'injections ayant entraîné une réaction	0,5	2,3	0,001b
Réactions systémiques			
Nombre absolu	1	3	
Nombre de patients ayant eu ≥ 1 réaction	1	3	0,5b
% de patients ayant eu ≥ 1 réaction	2	6	0,57b
% d'injections ayant entraîné une réaction	0,3	0,8	0,3b

7.3.1.2 Étude versus des extraits aqueux non purifiés

Référence	<i>Bilò MB, Cinti B, Brianzoni MF, Braschi MC, Bonifazi M, Antonicelli L. Honeybee venom immunotherapy: a comparative study using purified and nonpurified aqueous extracts in patients with normal Basal serum tryptase concentrations. J Allergy (Cairo). 2012; 2012 : 869243</i>
Clinicaltrials.gov	NA
Objectif principal de l'étude	<i>Démontrer la supériorité des extraits allergéniques purifiés (AQUAGEN puis ALUTARD) par rapport à un extrait allergénique aqueux non purifié (PHARMALGEN) en termes de tolérance : réduction du nombre de réactions aux injections (réactions systémiques et réactions locales étendues) chez des patients allergiques au venin d'abeille.</i>
Type de l'étude	<i>Essai, de supériorité, monocentrique, comparatif, randomisé, en ouvert, en groupe parallèles, versus extrait allergénique aqueux non purifié</i>
Date et durée de l'étude	<i>Début du recrutement (1ère patient inclus) : Non renseigné Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : Non renseigné</i>
Principaux critères d'inclusion	<i>Diagnostic d'allergie au venin d'abeille fondé sur : Antécédents de réaction allergique systémique (grade de Mueller ≥ II), tests cutanés positifs et/ou IgE spécifiques.</i>
Principaux critères de non-inclusion	<i>Grossesse, Traitement par des bêtabloquants, Maladies mastocytaires, Concentration en tryptase sérique ≥ 11,5 µg/L.</i>
Schéma de l'étude	<i>Les patients ont été traités : - dans le groupe A par un extrait aqueux non purifié (PHARMALGEN) pendant la phase d'augmentation de doses, puis la phase d'entretien à l'exception des patients qui ont eu une réaction systémique qui, après cette réaction ont poursuivi le traitement (fin de la phase d'augmentation de doses et phase d'entretien) par une préparation dépôt (ALUTARD), - dans le groupe B : extrait aqueux purifié (AQUAGEN) pour la phase d'augmentation de doses, les patients ayant eu une réaction systémique ont terminé la phase d'augmentation de doses avec ALUTARD lors de la phase d'entretien tous les patients ont été traités par l'extrait purifié adsorbé (ALUTARD).</i>
Traitements étudiés	<i>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir PHARMALGEN ou AQUAGEN puis ALUTARD. L'essai était réparti en 2 phases : phase initiale (augmentation de doses), protocole rush : 16 injections en 5 jours, doses de 0,01 µg à 35 µg phase d'entretien : 100 µg, injections toutes les 4 semaine pendant 1 an. Groupe A : extrait aqueux non purifié (PHARMALGEN) * si une réaction survenait, le traitement était poursuivi avec un extrait purifié adsorbé (ALUTARD). Groupe B : extrait aqueux purifié (AQUAGEN) puis relais par ALUTARD Aucun traitement concomitant n'était autorisé pendant l'étude. Les patients n'ont pas reçu de prémédication avant les injections d'ITA.</i>
Critère de jugement principal	<i>Pourcentage de patients ayant une réaction systémique à la suite d'une injection.</i>
Critère de jugement secondaire	<i>Pourcentage de patients ayant une piqûre en milieu naturel qui n'ont pas eu de réaction systémique (taux de protection).</i>
Taille de l'échantillon	<i>La taille de l'échantillon, 80 patients répartis dans les deux groupes a été calculée en faisant l'hypothèse d'une réduction du risque relatif d'au moins 65 % dans le groupe extrait purifié par rapport au groupe extrait non purifié. A partir de cette</i>

hypothèse et avec une puissance de 80 % et un risque alpha de 0,05, il a été calculé qu'il était nécessaire d'avoir au moins 40 patients évaluable par groupe.

Méthode d'analyse des résultats

Les proportions de patient ayant eu une réaction allergique systémique au cours de l'ITA ont été comparées entre les 2 groupes par un test exact de Fisher (pour chaque groupe de patients < 5) et un test du Chi².

Les risques relatifs avec leurs IC95 % ont également été calculés.

Population d'analyse

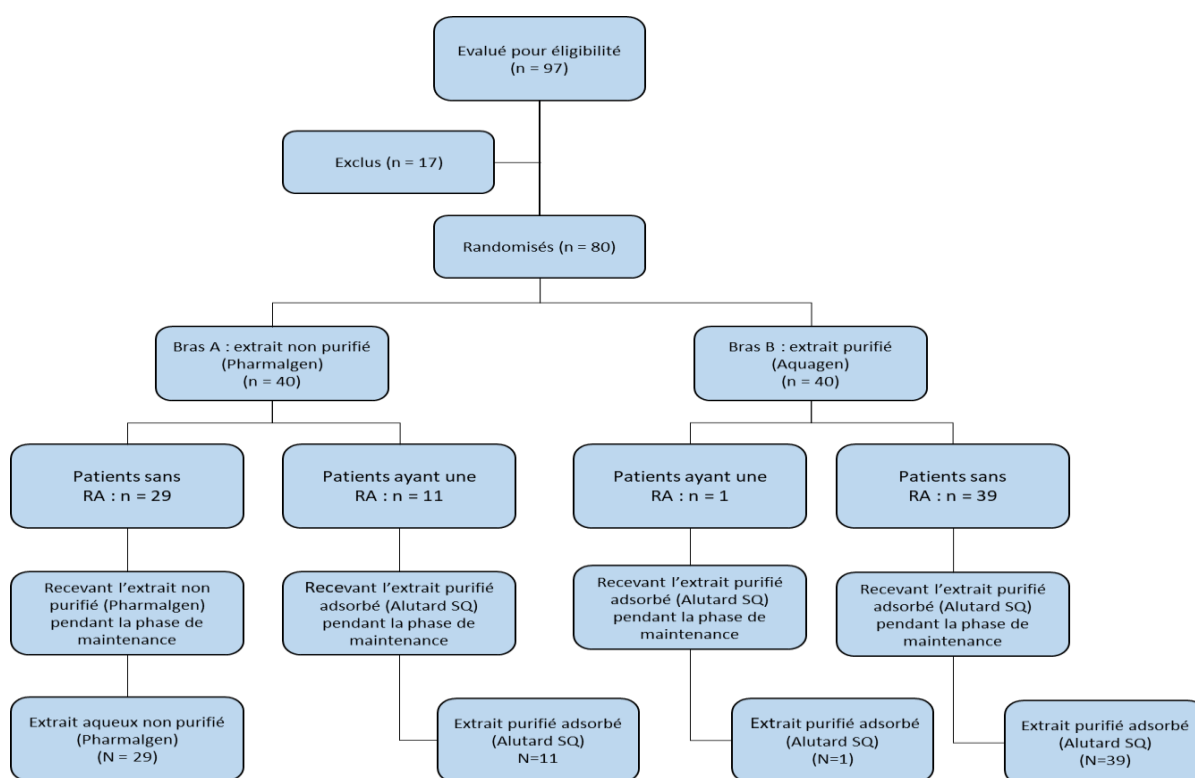
Les patients randomisés ont tous été inclus dans l'analyse (ITT).

Résultats

Effectifs

Au total 80 patients ont été randomisés dans cette étude, avec 40 patients inclus dans chaque groupe. La disposition des patients dans cette étude est présentée dans la figure ci-dessous.

Figure 2- Disposition des patients dans l'étude



Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les deux groupes, avec une majorité d'hommes âgés d'en moyenne 42 ans, et ayant des antécédents de réactions allergiques systémiques de grade II (respectivement chez 15 et 13 patients dans les groupes A et B), ou III chez 18 patients dans chaque groupe.

Critère de jugement principal

Au cours de la phase d'augmentation de dose, onze patients (27,5 %) du groupe A (préparation aqueuse d'extraits non purifiés) ont développé une réaction systémique (de grade I, chez 6 patients et de grade II chez 5 patients), par rapport à 1 patient (2,5 %) du groupe B (préparation aqueuse d'extraits

purifiés). La proportion de patients ayant développé une réaction systémique a été significativement plus faible avec les extraits purifiés par rapport aux extraits non purifiés ($p = 0,0017$, test exact de Fisher).

Aucun patient du groupe A ou du groupe B n'a eu de réaction systémique retardée.

Phase d'entretien

Les patients traités avec l'extrait aqueux purifié et ceux traités avec l'extrait aqueux non purifié qui ont développé une réaction systémique ont reçu les préparations adsorbées d'hydroxyde d'aluminium purifié comme traitement d'entretien.

Les patients traités avec l'extrait aqueux non purifié qui n'ont pas eu de réaction systémique pendant la phase de montée en doses ont continué à recevoir l'extrait aqueux non purifié durant la phase d'entretien.

Au cours de la phase de maintien d'un an, aucune réaction systémique n'est survenue dans aucun des 2 groupes.

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

Le résumé des risques du PGR de ALUTARD (venin d'abeille et venin de guêpe) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 7 – PGR de la spécialité ALUTARD

Risques importants identifiés	– Réactions anaphylactiques systémiques, y compris choc anaphylactique
Risques importants potentiels	– Aucun risque identifié
Informations manquantes	– Utilisation chez les enfants de moins de 5 ans – Utilisation chez les femmes enceintes ou allaitantes

7.3.3 Données issues des PSUR

Pendant la période couverte par ce PSUR (1^{er} août 2011 au 28 février 2016), un signal de vascularite d'hypersensibilité a été ouvert sur la base de l'évaluation d'un signal général de vascularite ouvert pour les produits à base de venins d'hyménoptères. Au total, 3 cas de vascularite d'hypersensibilité concernant des venins d'hyménoptères ont été reçus. Le signal de vascularite d'hypersensibilité est actuellement en cours de suivi, et ce type d'événement sera étroitement surveillé pendant la période de surveillance post-marketing. Le signal a été évalué comme n'affectant pas le profil bénéfice-risque des produits à base de venin d'hyménoptère.

7.3.4 Données issues du RCP

En règle générale, les réactions apparaissant au cours du traitement par ALUTARD (venin d'abeille et venin de guêpe) sont dues à une réaction immunologique (locale et / ou systémique) au venin d'abeille. Les symptômes d'une réaction immédiate apparaissent dans les 30 premières minutes suivant l'injection. Les symptômes d'une réaction tardive apparaissent dans les 24 heures suivant l'injection.

Les effets indésirables fréquemment rapportés chez les patients traités par ALUTARD (venin d'abeille et venin de guêpe) sont des réactions locales au site d'injection.

L'effet indésirable le plus grave survenant chez les patients traités par ALUTARD (venin d'abeille et venin de guêpe) est le choc anaphylactique. Etant potentiellement mortel, il nécessite un traitement immédiat.

Les données provenant d'essais cliniques réalisés avec ALUTARD (venin d'abeille et venin de guêpe) sont limitées. La fréquence est indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

7.4 Résumé & discussion

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Les données d'efficacité fournies par le laboratoire consistent en une revue de la littérature et porte essentiellement sur des études non randomisées, en ouvert et non comparatives. Elles varient de 78,6 % à 100 % selon les études pour le venin d'abeille et 88 à 100 % pour le venin de guêpe. Les données de qualité de vie étant exploratoires, elles ne sont pas retenues.

→ Tolérance

Dans la première étude, qui comparait les spécialités AQUAGEN (venin d'abeille *Apis mellifera* et venin de guêpe *Vespula spp*) puis ALUTARD (venin d'abeille et venin de guêpe) à des extraits non purifiés (du laboratoire Stallergène et Anallergo). Dans le groupe A, 5 patients ont présenté une réaction locale étendue et 1 seul patient a présenté une réaction systémique, contre 17 réactions locales étendues et 3 réactions systémiques dans le groupe B.

La seconde étude présentée par le laboratoire comparait ALUTARD (venin d'abeille et venin de guêpe) à la spécialité Pharmedgen, en termes de survenue de réactions systémiques ou locales étendues.

Au cours de la phase d'augmentation de dose, onze patients (27,5 %) du groupe A (préparation aqueuse d'extraits non purifiés, spécialité Pharmedgen) ont développé une réaction systémique (de grade I chez 6 patients et de grade II chez 5 patients), par rapport à 1 patient (2,5 %) du groupe B (préparation aqueuse d'extraits purifiés, AQUAGEN puis ALUTARD (venin d'abeille et venin de guêpe)).

Au cours de la phase de maintien d'un an, aucune réaction systémique n'est survenue dans aucun des 2 groupes.

Selon le RCP, le risque principal est la survenue de choc anaphylactique, mais il s'agit d'un risque connu avec les venins d'hyménoptère, qui survient plus fréquemment qu'avec les autres immunothérapies allergéniques.

→ Discussion

Au vu du profil d'efficacité des immunothérapies allergéniques désormais bien connu, il est acceptable d'avoir des données se basant sur une revue de la littérature ; en effet l'efficacité n'est plus à démontrer dans ces indications ; de plus, la présence d'un bras placebo potentiel dans ces études comporterait de trop grands risques pour les patients.

Le profil de tolérance est marqué par un risque de choc anaphylactique, qui est cependant habituel avec les venins d'hyménoptères. Le profil de tolérance ne semble pas se différencier de celui des autres venins d'hyménoptères.

La mise à disposition en pharmacie de ville d'immunothérapies allergéniques pour les patients allergiques aux venins d'hyménoptère facilite l'accès des patients à ces traitements.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire d'ALUTARD (venin d'abeille *Apis mellifera* et venin de guêpe *Vespula spp*) sur la morbi-mortalité

En conséquence, ALUTARD (venin d'abeille *Apis mellifera* et venin de guêpe *Vespula spp*) apporte une réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

8. Place dans la stratégie thérapeutique

Selon l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), l'immunothérapie antivenimeuse est indiquée chez les enfants et les adultes allergiques au venin pour prévenir d'autres réactions systémiques modérées à sévères aux piqûres. L'immunothérapie par venin est également recommandée chez les adultes qui ne présentent que des réactions cutanées généralisées, car elle permet une amélioration significative de la qualité de vie par rapport au port d'un auto-injecteur d'adrénaline⁸

Prise en charge

La prise en charge de l'allergie aux venins d'insectes comporte :

- la minimisation du risque de nouvelle piqûre,
- l'accès et la formation à l'utilisation de l'adrénaline auto-administrée,
- l'ITA qui est le seul traitement préventif de l'allergie aux venins d'hyménoptères. Elle permet de diminuer la mortalité et la morbidité en cas de nouvelle piqûre. Son efficacité est d'environ 95 % pour la guêpe et 80 % pour l'abeille. Les indications de la désensibilisation dépendent de la gravité de la réaction initiale, du risque de récurrence et des facteurs de risque des patients.

La désensibilisation est indiquée :

- chez les patients, adultes ou enfants, ayant présenté des réactions allergiques systémiques sévères avec manifestations cardio-respiratoires, et ayant un bilan immunologique positif (tests cutanés à lecture immédiate et/ou IgE spécifiques).
- chez les patients avec des manifestations systémiques cutanéomuqueuses (urticaire, angioedème), si ces réactions sont associées à des facteurs de risque particuliers. La détérioration de la qualité de vie des patients allergiques aux hyménoptères doit notamment être prise en compte. De nombreuses études ultérieures ont démontré l'efficacité de l'ITA avec le venin, et la diminution des réactions lors de re-piqûres sous ITA.

La désensibilisation n'est pas indiquée :

- chez les patients ayant présenté des réactions uniquement loco-régionales. Récemment cependant, la désensibilisation a été essayée en cas de réactions locales, et l'étude montre une efficacité sur la réduction de la taille et de l'induration des réactions locales : voie sublinguale pour l'allergie à l'abeille dans une étude en double aveugle, et voie sous-cutanée pour les venins de guêpe et d'abeille avec un suivi de 4 ans.
- si le bilan immunologique (tests cutanés et IgE spécifiques) est négatif, même si la réaction a été sévère. Il est néanmoins nécessaire de surveiller régulièrement ces patients et de refaire un bilan immunologique quelques mois plus tard. Pour aider au diagnostic en cas de bilan immunologique classique négatif, il peut être utile de proposer un test d'activation des basophiles, plus sensible que les tests cutanés (IDR) aux venins, et également de doser les allergènes recombinants.
- en cas de réaction inhabituelle, ou retardée (maladie sérique, fièvre, thrombocytopénie, vasculite, formes neuro-encéphaliques...)

La durée de la désensibilisation doit être d'au moins 5 ans ; elle peut alors être arrêtée dans la majorité des cas. Chez certains patients, l'ITS pourra ou devra être poursuivie plus longtemps, voire à vie. Il existe un consensus des spécialistes pour arrêter l'ITS lorsque les tests cutanés et biologiques (IgEs) se sont négativés. Il est donc recommandé de contrôler les tests cutanés et biologiques cinq ans après

⁸ Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2018 Apr;73(4):744-764. doi: 10.1111/all.13262. Epub 2017 Dec 5.

le début de l'ITS avant de décider de son arrêt. Toutefois, des tests cutanés et/ou biologiques qui restent positifs ne signifient pas que le patient n'est pas protégé, et inversement il y a de (rares) cas de récurrence de réaction systémique malgré des tests cutanés négatifs. La décision d'arrêter l'ITS repose donc sur un faisceau d'arguments, et doit être prise par un allergologue formé dans ce domaine. Le risque global de réaction à une piqûre d'hyménoptère après 5 ans d'ITS est de l'ordre de 5 à 10 %, tous âges confondus, mais il est moindre chez les enfants que chez les adultes.⁵

Il existe différents protocoles de désensibilisation :

- Protocoles lents où plusieurs semaines sont nécessaires pour atteindre la dose de rappel.
- Protocoles rush où la dose de rappel est atteinte en quelques jours
- Protocoles ultra-rush où la dose de rappel (= dose cumulée) est atteinte en quelques heures

Le protocole ultra rush est celui qui est le plus utilisé actuellement en France.⁵

Par la suite, les rappels sont mensuels la première année. Si la tolérance est bonne, ils peuvent être espacés à toutes les 6 semaines de la 2^{ème} jusqu'à la 5^{ème} année. Quand la désensibilisation est poursuivie au-delà de 5 ans, les rappels sont en général effectués toutes les 8 semaines. L'espacement des rappels à 3 mois est déconseillé du fait d'une diminution d'efficacité de la désensibilisation, avec pendant la désensibilisation et à l'arrêt de la désensibilisation un risque augmenté de récurrences.

La mise en place de la désensibilisation se fait en milieu hospitalier spécialisé, par un médecin formé à la pratique de l'ITA ou sous son contrôle immédiat. La première dose mensuelle de rappel à dose pleine est toujours faite sous surveillance en milieu hospitalier. Par la suite, les injections de rappel seront faites le plus souvent en cabinet de ville, de préférence par l'allergologue.

Place de ALUTARD (venin d'abeille *Apis mellifera* et venin de guêpe *Vespula spp*) dans la stratégie thérapeutique :

ALUTARD (venin d'abeille *Apis mellifera* et de guêpe *Vespula spp*) est, comme toutes les immunothérapies allergéniques le traitement de première intention chez les patients ayant des antécédents documentés de réactions allergiques IgE-médiées généralisées et/ou systémiques au venin d'abeille *Apis mellifera* ou de guêpe *Vespula spp*. Il convient de préciser que la spécialité ALUTARD (venin d'abeille *Apis mellifera* et venin de guêpe *Vespula spp*) est une préparation adsorbée sur aluminium, et de ce fait il s'agit d'une spécialité qui a un effet plus retardé et n'est pas adapté aux protocoles ultra rush, les plus utilisés par les allergologues français. A l'inverse, les formes aqueuses comme ALYOSTAL (venin d'abeille *Apis mellifera* et venin de guêpe *Vespula spp*) sont d'absorption rapide et se prêtent donc mieux à ce protocole.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

9.1.1 Allergie au venin d'abeille *Apis mellifera*

- les réactions d'hypersensibilité au venin d'abeille peuvent engager le pronostic vital du patient, immédiatement ou par suite de complications
- La spécialité ALUTARD (venin d'abeille *Apis mellifera* et venin de guêpe *Vespula spp*) est un médicament à visée curative
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important

- Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses
- Les immunothérapies allergéniques sont le traitement de première intention chez les patients ayant des antécédents de réactions systémiques au venin d'abeille *Apis mellifera*

9.1.2 Allergie au venin de guêpe *Vespula spp*

- les réactions d'hypersensibilité au venin de guêpe peuvent engager le pronostic vital du patient, immédiatement ou par suite de complications
- La spécialité ALUTARD (venin d'abeille *Apis mellifera* et venin de guêpe *Vespula spp*) est un médicament à visée curative
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important
- Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses
- Les immunothérapies allergéniques sont le traitement de première intention chez les patients ayant des antécédents de réactions systémiques au venin de guêpe *Vespula spp*

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la gravité potentielle de la maladie, qui peut engager le pronostic vital chez certains patients,
- du besoin médical actuellement partiellement couvert par la seule autre spécialité disponible, et compte tenu des tensions d'approvisionnement récentes,
- de la réponse partielle au besoin identifié prenant en compte :
 - un impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité au vu de l'efficacité admise des immunothérapie allergéniques,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins

ALUTARD (venin d'abeille *Apis mellifera* et venin de guêpe *Vespula spp*) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt supplémentaire de santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ALUTARD (venin d'abeille *Apis mellifera* et venin de guêpe *Vespula spp*) est important dans les indications de l'AMM.

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

Taux de remboursement proposé : 65 %

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- De l'efficacité de cette immunothérapie allergénique, variant de 78,6 % à 100 % selon les études pour le venin d'abeille et 88 à 100 % pour le venin de guêpe, provenant de données non comparatives issues d'une revue de la littérature,
- De la démonstration d'une diminution des réactions systémiques dans deux essais randomisés comparatifs versus des spécialités en formulation aqueuse

Mais prenant en compte :

- La présence d'aluminium dans la formulation d'ALUTARD (venin d'abeille *Apis mellifera* et venin de guêpe *Vespula spp*), ce qui en fait une forme retard ne permettant pas la réalisation de protocoles ultra-rush actuellement les plus pratiqués en France,

La Commission considère qu'ALUTARD (venin d'abeille *Apis mellifera* et venin de guêpe *Vespula spp*) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.

9.3 Population cible

La population cible d'ALUTARD (venin d'abeille *Apis mellifera* et venin de guêpe *Vespula spp*) correspond aux patients ayant des antécédents documentés de réactions allergiques IgE-médiées généralisées et/ou systémiques provoquées par une sensibilisation aux venins d'abeille *Apis mellifera* et de guêpe *Vespula spp*.

La prévalence de l'allergie au venin d'hyménoptères (0,3 % et 8,9 %) augmente régulièrement.⁵ Toutes les allergies au venin d'hyménoptères ne justifient pas la mise en place d'une immunothérapie allergénique. Les réactions systémiques surviennent chez 0,3 % à 7,5 % de la population générale.

Entre 2014 et 2017, le nombre de patients traités par ITA par an (abeille et guêpe confondus, code ATC V01071) a été au minimum de 8 570 (en 2016) et au maximum de 9128 (en 2015)⁹.

Ainsi la population cible d'ALUTARD (venin d'abeille *Apis mellifera* et venin de guêpe *Vespula spp*) peut être estimée à 8500 patients par an.

10. Autres Recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Le conditionnement, réparti en phase d'initiation (4 flacons de 5ml) et d'entretien (1 flacon de 5ml) est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁹ Données recueillies pour les années 2014 à 2017 sur la page Open Medic : base complète sur les dépenses de médicaments interrégimes. Disponible à l'adresse : <https://www.data.gouv.fr/en/datasets/open-medic-base-complete-sur-les-depenses-de-medicaments-interregimes/>

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 31 janvier 2022 Date d'examen : 15 juin 2022. Date d'adoption : 29 juin 2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	ALUTARD Venin d'abeille <i>Apis mellifera</i> , kit d'initiation (100 SQ-U/ml, 1 000 SQ-U/ml, 10 000 SQ-U/ml et 100 000 SQ-U/ml), suspension injectable Boîte de 4 flacons de 5mL 1 (CIP : 34009 301 746 2 3) ALUTARD Venin d'abeille <i>Apis mellifera</i> , 100 000 SQ-U/ml, suspension injectable Flacon de 5 mL (CIP : 34009 301 746 0 9) ALUTARD Venin de guêpe <i>Vespula spp.</i> , kit d'initiation (100 SQ-U/ml, 1 000 SQ-U/ml, 10 000 SQ-U/ml et 100 000 SQ-U/ml), suspension injectable Boîte de 4 flacons de 5 mL (CIP : 34009 301 746 4 7) ALUTARD Venin de guêpe <i>Vespula spp.</i> , 100 000 SQ-U/ml, suspension injectable Flacon de 5 mL (CIP : 34009 301 746 3 0)
Demandeur	ALK
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 18/06/2019 Date des rectificatifs et teneur : 28/01/2020 : mise à jour de l'information produite suite à une Repeat Use procedure (RUP), modification du RCP et de la notice suite à des nouvelles données de pharmacovigilance.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	V01AA07

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

