ANSM - Mis à jour le : 28/01/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GRAZAX 75 000 SQ-T, lyophilisat sublingual

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Extrait allergénique standardisé de pollen de graminée de phléole des prés (*Phleum pratense*) 75 000 SQ-T* par lyophilisat sublingual.

*Comprimé à unités de qualité standardisée (SQ-T).

La teneur en allergène majeur Phl p 5 est déterminée à 6 microgrammes par lyophilisat sublingual, en moyenne, selon la méthode Ph.Eur. L'efficacité clinique et la tolérance des produits d'immunothérapie allergénique (ITA) dépendent également d'autres facteurs tels que le procédé de fabrication, la formulation, la composition du produit et son administration.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Lyophilisat sublingual.

Lyophilisat sublingual rond blanc à blanc cassé avec image imprimée en creux sur un côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de désensibilisation afin de modifier l'évolution de la rhinite et de la conjonctivite allergiques déclenchées par les pollens de graminées chez les adultes et les enfants (à partir de 5 ans) ayant une symptomatologie clinique imputable à une allergie aux pollens de graminées avec confirmation diagnostique par un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée chez l'adulte et l'enfant (à partir de 5 ans) est d'un lyophilisat sublingual (75 000 SQ-T) par jour.

Le traitement par GRAZAX doit être initié uniquement par des médecins expérimentés dans le traitement des pathologies allergiques et en mesure de traiter les réactions allergiques.

Patients âgés

Aucune donnée clinique relative à une immunothérapie par GRAZAX n'est disponible chez le sujet âgé (de plus de 65 ans).

Population pédiatrique

Le traitement chez l'enfant devra être conduit par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies allergiques chez l'enfant.

Aucune donnée clinique relative à une immunothérapie par GRAZAX n'est disponible chez l'enfant de moins de 5 ans.

Mode d'administration

La première prise de lyophilisat sublingual devra être réalisée sous surveillance médicale pendant environ 20 à 30 minutes afin d'évaluer et traiter les éventuels effets indésirables d'apparition immédiate.

Pour obtenir l'effet recherché dans le traitement de la rhinite et de la conjonctivite allergiques aux pollens de graminées, au cours de la saison des pollens de graminées, il est recommandé de débuter le traitement au moins 4 mois avant la date prévue du début de la saison des pollens de graminées et de le poursuivre toute la saison. Si le traitement n'est débuté que 2 à 3 mois avant cette saison, il est néanmoins possible d'observer une certaine efficacité. S'il n'est pas observé d'amélioration significative des symptômes pendant la première saison des pollens, la poursuite du traitement n'est pas justifiée.

Pour observer une efficacité sur le long terme et une modification de l'évolution de la maladie allergique, il est recommandé de poursuivre le traitement quotidien pendant 3 années consécutives.

GRAZAX est un lyophilisat sublingual. Le comprimé de lyophilisat sublingual doit être libéré de la plaquette avec des doigts secs et déposé immédiatement sous la langue où il se dissout instantanément.

Ne pas déglutir pendant au moins 1 minute. Ne pas absorber d'aliment ni de boisson dans les 5 minutes qui suivent la prise du médicament.

Le lyophilisat sublingual doit être administré immédiatement après l'ouverture de la plaquette.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Affections malignes ou maladies systémiques affectant le système immunitaire telles que maladies auto-immunes, maladies à complexes immuns ou déficits immunitaires.

- Etats inflammatoires de la cavité buccale associés à des symptômes sévères tels que lichen plan buccal avec ulcérations ou mycose buccale sévère.

- Asthme non contrôlé ou sévère (défini chez l'adulte par un VEMS 70 % de la valeur théorique après traitement médicamenteux adapté, chez l'enfant par un VEMS 80 % de la valeur théorique après traitement médicamenteux adapté).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions allergiques systémiques sévères

Des cas de réactions anaphylactiques graves ont été rapportés depuis la commercialisation soulignant l'importance de débuter le traitement sous surveillance médicale. Dans certains cas, la réaction anaphylactique grave s'est produite à des prises ultérieures à la première prise.

Les réactions systémiques pouvant survenir incluent : flushs (bouffées vasomotrices), prurit intense de la paume des mains, de la plante des pieds et des autres régions du corps (de type urticarien). Une sensation de chaleur, de malaise général, une agitation/anxiété peuvent également apparaître. En cas d'apparition de réactions systémiques sévères, d'angio-œdème, de trouble de la déglutition, de dyspnée, de modification de la voix, d'hypotension ou de gêne laryngée, un médecin devra être immédiatement contacté. Le traitement par GRAZAX devra alors être interrompu définitivement ou jusqu'à avis contraire du médecin. En cas d'association à un asthme, l'apparition de symptômes ou de signes révélant une aggravation de l'asthme doit conduire à l'interruption du traitement et à la consultation immédiate du médecin qui réévaluera la conduite à tenir et le bien-fondé ou non de la poursuite du traitement.

Chez les patients ayant déjà présenté une réaction systémique au cours d'une immunothérapie aux graminées par voie sous-cutanée, le risque de réaction sévère avec GRAZAX peut être plus important. Le traitement par GRAZAX sera initié avec précaution et en ayant notamment à disposition les traitements nécessaires en cas de survenue de réactions indésirables.

L'utilisation d'adrénaline peut être nécessaire pour traiter des réactions anaphylactiques graves. Dans le rare cas d'une réaction allergique systémique sévère, il faut tenir compte de la capacité du patient à tolérer l'injection d'adrénaline (par exemple, en cas de traitement concomitant avec des anti-dépresseurs tricycliques, des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), des inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) et/ou des bêta-bloquants).

Les patients présentant une cardiopathie peuvent être exposés à un risque plus important en cas de réactions allergiques systémiques sévères. L'expérience clinique du traitement par GRAZAX chez les patients présentant une cardiopathie est limitée.

Réactions allergiques locales

Un traitement par GRAZAX expose le patient aux allergènes auxquels il est allergique. De ce fait, la survenue de réactions allergiques locales, en général légères à modérées, sont attendues au cours du traitement. Si le patient présente des réactions indésirables locales significatives induites par le traitement, le recours à un médicament symptomatique de l'allergie (exemple : anti-histaminique) doit être envisagé.

Affections buccales

En cas de chirurgie bucco-dentaire, y compris l'extraction dentaire ou de perte des dents de lait chez l'enfant, le traitement par GRAZAX doit être interrompu pendant au moins 7 jours afin de permettre la cicatrisation de la cavité buccale.

Asthme

L'asthme est un facteur de risque connu dans la survenue de réactions allergiques systémiques sévères.

GRAZAX n'a pas été étudié chez les patients présentant un asthme sévère non contrôlé.

Les patients asthmatiques doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin en cas d'aggravation soudaine de leur asthme.

Chez les patients asthmatiques présentant une infection aiguë du tractus respiratoire, l'initiation du traitement par GRAZAX doit être différée jusqu'à la guérison de l'infection.

Œsophagite à éosinophiles

Des cas isolés d'œsophagite à éosinophiles ont été rapportés avec GRAZAX depuis la commercialisation. Chez les patients présentant des symptômes gastro-œsophagiens sévères

ou persistants, tels que dysphagie ou dyspepsie, l'arrêt du traitement par GRAZAX doit être envisagé.

Vaccination simultanée

Il n'y a pas d'expérience clinique concernant la vaccination pendant un traitement par GRAZAX. La vaccination pourra être envisagée sans interrompre le traitement par GRAZAX seulement après un examen médical évaluant l'état général du patient.

Allergie alimentaire

GRAZAX contient de la gélatine dérivée de poisson. Les données disponibles n'ont pas mis en évidence de risque accru de réactions allergiques chez les patients souffrant d'une allergie sévère au poisson. Toutefois, il convient de garder en mémoire cette information lorsqu'un traitement par GRAZAX est initié chez des patients allergiques au poisson.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par lyophilisat sublingual, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme.

L'administration concomitante de médicaments symptomatiques de l'allergie (par exemple anti-histaminiques, corticostéroïdes et agents inhibant la dégranulation des mastocytes) peut augmenter la tolérance clinique de l'immunothérapie.

Les données disponibles sur les risques éventuels d'une immunothérapie simultanée avec d'autres allergènes pendant le traitement par GRAZAX sont limitées.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée clinique relative à l'utilisation de GRAZAX n'est disponible chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal n'indiquent pas de risque accru pour le fœtus. Le traitement par GRAZAX ne doit pas être initié au cours de la grossesse. Si une grossesse survient en cours de traitement, un examen évaluant l'état général de la patiente (y compris la fonction respiratoire) ainsi que la prise en considération des antécédents de réactions apparues lors des prises précédentes de GRAZAX sont nécessaires pour envisager le bien-fondé de la poursuite du traitement. En cas d'asthme préexistant, une surveillance étroite est recommandée pendant la grossesse.

Allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'utilisation de GRAZAX au cours de l'allaitement. Il n'est pas attendu d'effets spécifiques chez les enfants allaités.

Fertilité

Aucune donnée clinique relative à l'effet de GRAZAX sur la fertilité n'est disponible. Chez la souris, il n'y a eu aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité avec le traitement par GRAZAX (voir rubrique 5.3)

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le traitement par GRAZAX n’a aucun effet ou un effet négligeable sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables attendus au cours du traitement par GRAZAX sont des réactions allergiques locales légères à modérées, survenant lors des premiers jours de traitement et tendant à disparaître spontanément entre 1 à 7 jours. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont un prurit oral, une irritation de la gorge et un œdème de la bouche. Dans la majorité des cas, les réactions apparaissent dans les 5 minutes suivant la prise quotidienne de GRAZAX et diminuent au bout de quelques minutes ou quelques heures. Des réactions allergiques locales plus sévères ou des réactions allergiques systémiques peuvent apparaître (voir rubrique 4.4).

Tableau des effets indésirables

Le tableau 1, listant les effets indésirables, est établi à partir des données issues d'essais cliniques contrôlés *versus* placebo réalisés chez des adultes et des enfants atteints de rhinoconjonctivite saisonnière au pollen de graminées, certains d’entre eux présentant également un asthme léger à modéré et à partir de déclarations spontanées.

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

Tableau 1 - Effets indésirables

Classes organiques	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	*Peu fréquent*	Réaction anaphylactique, réaction allergique systémique
Affections du système nerveux	*Peu fréquent*	Dysgueusie, paresthésie
Affections oculaires	*Fréquent*	Prurit oculaire, conjonctivite, gonflement oculaire
	Peu fréquent	Hyperémie oculaire, irritation oculaire, augmentation du larmoiement
Affections de l’oreille et du labyrinthe	*Très fréquent*	Prurit auriculaire
	Peu fréquent	Gêne auriculaire, douleur auriculaire
	Rare	Gonflement auriculaire
Affections cardiaques	*Peu fréquent*	Palpitations

Classes organiques	Fréquence	Effets indésirables
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	*Très fréquent*	Irritation de la gorge
	Fréquent	Eternuements, toux, sécheresse de la gorge, dyspnée, douleur oropharyngée, œdème pharyngé, rhinorrhée, sensation de constriction pharyngée, prurit nasal
	Peu fréquent	Hypoesthésie pharyngée, hypertrophie des amygdales, œdème laryngé, dysphonie, érythème pharyngé
	Rare	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	*Très fréquent*	Prurit buccal, œdème buccal
	Fréquent	Gonflement des lèvres, gêne au niveau buccal, paresthésie buccale, stomatite, dysphagie, douleur abdominale, diarrhées, dyspepsie, nausées, vomissements, érythème de la muqueuse buccale, ulcération buccale, douleur buccale, prurit labial
	Peu fréquent	Sécheresse buccale, vésicules labiales, chéilite, odynophagie, hypertrophie des glandes salivaires, hypersialorrhée, inconfort au niveau de la langue, glossite, gastrite, reflux gastro-œsophagien, gêne abdominale, ulcération labiale, vésicules de la muqueuse buccale
	Rare	Œsophagite à éosinophiles
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	*Fréquent*	Prurit, urticaire, rash
	Peu fréquent	Angio-œdème, érythème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	*Fréquent*	Fatigue, gêne thoracique
	Peu fréquent	Sensation de corps étranger

Description d'une sélection de réactions indésirables

Si le patient présente des effets indésirables significatifs liés au traitement, le recours à un médicament symptomatique de l'allergie doit être envisagé.

Des cas de réactions anaphylactiques graves, incluant le choc anaphylactique, ont été rapportés depuis la commercialisation. Il est donc important de débuter le traitement sous surveillance médicale. Dans certains cas, la réaction anaphylactique grave s'est produite à des prises

ultérieures à la première prise (voir rubriques 4.2 et 4.4).

En cas de réactions systémiques sévères, d'angio-œdème, de trouble de la déglutition, de dyspnée, de modification de la voix, d'hypotension ou de gêne laryngée, un médecin devra être immédiatement contacté. Le traitement doit être interrompu définitivement ou jusqu'à avis contraire du médecin.

Population pédiatrique

Les effets indésirables observés chez la population pédiatrique traitée par GRAZAX ont été similaires à ceux observés chez les adultes. La majorité des effets ont été observés à une fréquence similaire à celle observée chez les adultes.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés plus fréquemment dans la population pédiatrique que dans la population générale (tableau 1) :

- irritation oculaire, douleur auriculaire, érythème pharyngé et vésicules de la muqueuse buccale (fréquent)
- gonflement auriculaire (peu fréquent).

Les effets étaient principalement de sévérité légère à modérée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Dans des études de phase I, les adultes allergiques aux pollens de graminées ont été exposés à des doses allant jusqu'à 1 000 000 SQ-T. Chez l'enfant, il n'y a pas de donnée relative à une exposition à des doses supérieures à la dose journalière recommandée de 75 000 SQ-T.

Si des doses supérieures à la dose quotidienne recommandée sont absorbées, le risque d'effets secondaires peut augmenter, avec possibilité de réactions allergiques systémiques ou de réactions allergiques locales sévères. En cas de réactions systémiques sévères, d'angio-œdème, de trouble de la déglutition, de dyspnée, de modification de la voix ou de gêne laryngée, un médecin devra être immédiatement contacté. Ces réactions devront être traitées par un médicament anti-allergique adapté. Le traitement par GRAZAX devra être interrompu définitivement ou jusqu'à avis contraire du médecin.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : extrait allergénique, pollen de graminée, code ATC : V01AA02.

Mécanisme d'action

GRAZAX est un traitement d’immunothérapie allergénique. L’immunothérapie allergénique consiste en l’administration répétée d’allergènes à un individu allergique dans le but de modifier la réponse immunitaire à l’allergène, permettant ainsi une diminution durable des symptômes, un moindre recours aux médicaments symptomatiques et une amélioration de la qualité de vie en cas d’exposition à l’allergène dans la vie courante.

GRAZAX est un traitement modificateur de la maladie chez les patients présentant des symptômes cliniquement significatifs de rhinite et/ou de conjonctivite allergiques aux pollens de graminées. La modification de l’évolution de la rhino-conjonctivite chez les adultes et les enfants est démontrée par l’observation d’un effet rémanent 2 ans après 3 années de traitement par GRAZAX.

L’activité pharmacodynamique a pour cible le système immunitaire. L'objectif du traitement est d’induire une réponse immunitaire contre l'allergène qui est administré au patient. Le mécanisme d'action complet et exact à l’origine de l'effet clinique de l'immunothérapie spécifique n'est pas totalement compris ni documenté. Il a été montré que le traitement par GRAZAX induit la production d’anticorps bloquants dirigés contre les allergènes de graminées. Il induit également une augmentation des IgG_4 spécifiques sur une période d’observation de 3 ans de traitement. Deux ans après la fin du traitement par GRAZAX, l’augmentation des IgG_4 spécifiques était toujours présente. La signification clinique de ces résultats n'a pas été établie.

Efficacité clinique et tolérance chez l’adulte

L'efficacité de GRAZAX sur la rhino-conjonctivite en une prise quotidienne a été évaluée dans une étude multinationale randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo (GT-08), incluant 634 patients adultes souffrant de rhino-conjonctivite induite par les pollens de graminées. 72 % des patients présentaient une réponse positive au test cutané à un ou plusieurs allergènes autres que les pollens de graminées. L'efficacité a été évaluée sur le score quotidien moyen des symptômes de rhino-conjonctivite et le score médicamenteux mesurés sur une saison de pollens de graminées. Le traitement était débuté au moins 16 semaines avant le début prévu de la première saison des pollens de graminées et était poursuivi toute l’année.

Le traitement quotidien par GRAZAX administré pendant 3 ans chez l’adulte a entraîné une modification de la pathologie se traduisant par un effet rémanent à l’arrêt du traitement (effet démontré 1 et 2 ans après l’arrêt du traitement). L’effet a varié au cours des cinq saisons successives avec un pic lors de la deuxième saison et une tendance apparente vers une diminution progressive de l’effet de la troisième à la cinquième saison pollinique ($3^{ème}$ saison de traitement suivie de 2 saisons sans traitement). La variabilité de l’effet du traitement est corrélée à la variabilité de l’exposition pollinique. Cependant, la diminution de l’exposition pollinique ne peut expliquer à elle seule la tendance vers une diminution progressive de l’effet du traitement observée au cours des saisons 3 à 5.

L'efficacité et la sécurité du GRAZAX n'ont pas été établies chez les patients dont les symptômes allergiques pendant la saison pollinique sont dus à d'autres allergènes que les pollens de graminées.

Les résultats après 3 ans de traitement quotidien par GRAZAX (3 premières années) et 2 ans de suivi après arrêt du traitement (années 4 à 5) chez l’adulte sont présentés dans le tableau 2 et le tableau 3.

Tableau 2 - Critères primaires d’efficacité chez l’adulte - Années 1 à 5

	Traitement Année 1	**Traitement Année 2**	**Traitement Année 3**	**Suivi Année 4**	**Suivi Année 5**
Nombre de patients inclus dans l’analyse [A]					

GRAZAX	282	172	160	142	137
Placebo	286	144	127	115	104
Score des symptômes de rhino-conjonctivite[B]					
GRAZAX : moyenne (médiane)	2,85 (2,6)	2,40 (1,94)	2,56 (2,04)	2,68 (2,27)	2,56 (2,18)
Placebo : moyenne (médiane)	4,14 (3,8)	3,76 (3,45)	3,59 (3,23)	3,63 (3,27)	3,40 (3,15)
Différence des moyennes					
Valeur absolue	1,29	1,36	1,04	0,95	0,84
[IC $_{95\%}$]	[0,90 ; 1,68]	[0,86 ; 1,86]	[0,52 ; 1,56]	[0,40 ; 1,50]	[0,28 ; 1,41]
Relative au placebo (%)	31%	36%	29%	26%	25%
[IC $_{95\%}$]	[22% ; 41%]	[23% ; 49%]	[14% ; 43%]	[11% ; 41%]	[9% ; 37%]
Valeur de p ANOVA	0,0001	0,0001	0,0001	0,0007	0,0037
Différence des médianes					
Valeur absolue	1,2	1,51	1,19	1,00	0,97
Relative au placebo (%)	32%	44%	37%	31%	31%
Score médicamenteux de la rhino-conjonctivite [C]					
GRAZAX : moyenne (médiane)	1,65 (1,0)	1,74 (0,46)	1,82 (0,82)	2,32 (1,23)	2,42 (1,62)
Placebo : moyenne (médiane)	2,68 (2,2)	3,19 (1,71)	3,04 (2,07)	3,25 (2,58)	3,04 (2,06)
Différence des moyennes					
Valeur absolue	1,03	1,45	1,22	0,93	0,62
[IC $_{95\%}$]	[0,63 ; 1,44]	[0,75 ; 2,16]	[0,52 ; 1,92]	[0,14 ; 1,72]	[-0,15 ; 1,38]
Relative au placebo (%)	39%	46%	40%	29%	20%
[IC $_{95\%}$]	[24% ; 54%]	[24% ; 68%]	[17% ; 63%]	[4% ; 53%]	[-8% ; 40%]
Valeur de p ANOVA	0,0001	0,0001	0,0007	0,0215	0,1136
Différence des médianes					
Valeur absolue	1,2	1,25	1,25	1,35	0,44
Relative au placebo (%)	55%	73%	60%	52%	21%

[A] L'étude clinique était initialement planifiée sur 1 année. 546 patients des 634 initialement inclus ont poursuivi le traitement jusqu'à la fin de la première année. L'étude a été poursuivie pendant 2 années supplémentaires de traitement et 2 années de suivi. 351 patients ont été inclus dans la période d'extension de l'étude (74 n'ont pas été inclus en raison de fermeture des sites d'investigations). Les 351 patients inclus constituaient un sous-groupe représentatif des 634 patients initiaux. Le nombre de patients inclus dans l'analyse correspond aux patients ayant complété le carnet de suivi au cours des saisons des pollens de graminées.

[B] Score des symptômes : score moyen quotidien des symptômes de rhino-conjonctivite pour chaque sujet évalué pendant la saison des pollens de graminées. Les symptômes de rhino-conjonctivite mesurés étaient rhinorrhée, obstruction nasale, éternuements, prurit nasal, sensation de picotements/rougeur/prurit oculaires et larmoiement. Le score des symptômes de rhino-conjonctivite allait de 0 à 18 ; la valeur supérieure correspond à des symptômes durables et très sévères dans toutes les catégories susmentionnées. Dans l'étude, 95% des scores enregistrés étaient inférieurs ou égaux à 9.

[C] Score médicamenteux : score moyen quotidien de traitement médicamenteux de la rhino-conjonctivite pour chaque sujet évalué pendant la saison des pollens de graminées. Les médicaments pouvant être utilisés étaient la loratadine (6 points par comprimé), l'olopatadine en collyre (1,5 points par goutte) (années 2 à 5 seulement), le budésonide en spray nasal (1 point par pulvérisation) et la prednisone 5 mg (1,6 point par comprimé). Le score de traitement médicamenteux de la rhino-conjonctivite allait de 0 à 36 ; la valeur supérieure correspond à un besoin durable de doses élevées des médicaments susmentionnés. Dans l'étude, 95% des scores enregistrés étaient inférieurs ou égaux à 11.

Tableau 3 - Critères secondaires d'efficacité chez l'adulte – Années 1 à 5

	GRAZAX Moyenne (Médiane)	**Placebo Moyenne (Médiane)**	**Diff. absolue moyenne [IC 95%]**	**Diff. Relative* [IC 95%]**	**Valeur de p ANOVA**
1ère année de traitement					
Nombre de patients [A]	282	286			
Score de Qualité de vie [B]	1,03	1,40	0,37	26%	0,0001
	(0,9)	(1,4)	[0,23 ; 0,50]	[16% ; 36%]	
Evaluation globale [C]	82%	55%	27%	49%	0,0001
			[20% ; 34%]	[36% ; 63%]	
Jours satisfaisants [D]	45%	33%	12%	38%	0,0001
	(40%)	(22%)	[8% ; 17%]	[23% ; 53%]	
Pourcentage de patients ayant plus de 50% de jours satisfaisants [D]	40%	24%	16%	66%	0,0001
			[8% ; 24%]	[34% ; 98%]	
2ème année de traitement					
Nombre de patients [A]	172	144			
Score de Qualité de vie [B]	0,85	1,26	0,41	33%	0,0001
	(0,63)	(1,05)	[0,23 ; 0,59]	[18% ; 49%]	
Jours satisfaisants [D]	49,6%	33,4%	16,2%	48%	0,0001
	(47,5%)	(26,5%)	[9,4% ; 22,9%]	[28% ; 69%]	
Pourcentage de patients ayant plus de 50% de jours satisfaisants [D]	47,1%	28,5%	18,6%	65%	0,0008
			[7,5 ; 29,7]	[26% ; 104%]	
Jours sans symptômes et sans médicaments [F]	45,8%	31,7%	14,2%	45%	0,0001
	(42,6%)	(24,1%)	[6,0% ; 20,5%]	[19% ; 65%]	
3ème année de traitement					
Nombre de patients [A]	160	127			
Score de Qualité de vie [B]	0,78	1,01	0,23	23%	0,0058
	(0,60)	(0,92)	[0,07 ; 0,40]	[7% ; 40%]	
Jours satisfaisants [D]	43,0%	30,4%	12,6%	41%	0,0004

(41,0%)	(22,0%)	[5,6% ; 19,7%]	[18 % ; 65%]		
Pourcentage de patients ayant plus de 50% de jours satisfaisants [DE]	43%	24%	19% (odds ratio¤ 2,4 [1,4 ; 4,0])	79%	0,0011[#]
Jours sans symptômes et sans médicaments [F]	34,1% (26,6%)	24,1% (14,8%)	10,0% [3,3% ; 16,7%]	41,7% [14% ; 69%]	0,0035
Suivi, 4ème année					
Nombre de patients [A]	142	115			
Score de Qualité de vie [B]	0,82 (0,64)	1,07 (0,97)	0,25 [0,08 ; 0,41]	23% [7% ; 38%]	0,0041
Jours satisfaisants [D]	50,0% (51,9%)	38,1% (31,6%)	11,9% [4,4% ; 19,4%]	31% [12% ; 50%]	0,0020
Pourcentage de patients ayant plus de 50% de jours satisfaisants [DE]	53,1%	34,0%	19,1% (odds ratio¤ 2,2 [1,3 ; 3,7])	56%	0,0031[#]
Jours sans symptômes et sans médicaments [F]	35,2% (25,7%)	27,6% (17,2%)	7,6% [0,41% ; 14,8%]	27% [1% ; 54%]	0,0384
Suivi, 5ème année					
Nombre de patients [A]	137	104			
Score de Qualité de vie [B]	0,69 (0,56)	0,85 (0,85)	0,16 [-0,01 ; 0,33]	19% [-2% ; 38%]	0,0587
Jours satisfaisants [D]	49,7% (51,1%)	40,0% (32,9%)	9,74% [1,5% ; 17,9%]	24% [3% ; 52%]	0,0203
Pourcentage de patients ayant plus de 50% de jours satisfaisants [DE]	49,5%	35,0%	14,5% (odds ratio¤ 1,8 [1,1 ; 3,1])	41%	0,0280[#]
Jours sans symptômes et sans médicaments [F]	33,5% (25,9%)	28,0% (18,2%)	5,5% [-2,4% ; 13,4%]	20% [-8% ; 57%]	0,1737

* Différence relative = |différence absolue|/placebo ; ¤ odds ratio pour un excellent contrôle ; [#] valeur de p pour les odds ratio

A L'étude clinique était initialement planifiée sur 1 année. 546 patients des 634 initialement inclus ont poursuivi le traitement jusqu'à la fin de la première année. L'étude a été étendue sur 2 années supplémentaires de traitement et 2 années de suivi. A l'inclusion de la période d'extension de l'étude, 351 patients ont été inclus (74 n'ont pas été inclus en raison de fermeture des sites d'investigations). Les 351 patients inclus constituaient un sous-groupe représentatif des 634 patients initiaux. Le nombre de patients inclus dans l'analyse correspond aux patients ayant complété le carnet de suivi au cours des saisons des pollens de graminées.

B La qualité de vie a été évaluée à l'aide du questionnaire de qualité de vie relatif à la rhino-conjonctivite, comportant 28 questions dans les domaines suivants : diminution de l'activité, troubles du sommeil, symptômes nasaux et oculaires, symptômes non nasaux et non oculaires, troubles émotionnels et pratiques. Un score élevé indique une détérioration de la qualité de vie. Le score du questionnaire de qualité de vie relatif à la rhino-conjonctivite allait de 0 à 6 ; la valeur supérieure correspond à un impact durable et très sévère pour toutes les questions posées. Dans l'étude, 95% des scores enregistrés étaient inférieurs ou égaux à 4.

C Evaluation globale : pourcentage de sujets ayant remarqué une amélioration des symptômes de la rhino-conjonctivite au cours de la saison de traitement par rapport à leurs souvenirs des saisons précédentes.

D Jours satisfaisants : pourcentage de jours pendant lesquels les sujets n'ont pas pris de médicaments symptomatiques et présentaient un score de symptômes ne dépassant pas 2.

E Pour la 3ème année de traitement et les 2 années de suivi : le pourcentage de patients ayant plus de 50% de jours satisfaisants pendant la saison des pollens de graminées concernée a été analysé selon les moyennes des odds ratio.

F Jours sans symptômes et sans médicaments : pourcentage de jours pendant lesquels les sujets n'ont pas pris de médicaments symptomatiques et n'ont présenté aucun symptôme.

Un effet statistiquement significatif a été démontré sur chacun des symptômes de rhino-conjonctivite évalués (rhinorrhée, obstruction nasale, éternuements, prurit nasal, sensation de picotements/rougeur/prurit oculaires et larmoiement).

Dans un essai où le traitement pré-saisonnier était de plus courte durée, une moindre diminution du score des symptômes et du score médicamenteux était retrouvée. La diminution du score de symptômes était de 16% (p = 0,071) et celle du score médicamenteux était de 28% (p = 0,0047) (analyse complète finale) pour un traitement par GRAZAX débuté environ 2 mois avant le début de la saison des pollens de graminées et poursuivi pendant cette saison.

Population pédiatrique

L'efficacité à court terme de GRAZAX sur la rhino-conjonctivite a été évaluée au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (GT-12) incluant 238 enfants (5-16 ans) ayant une rhino-conjonctivite induite par les pollens de graminées associée ou non à un asthme. Le traitement était débuté avant la saison des pollens de graminées et était poursuivi pendant toute la saison (tableau 4).

L'efficacité à long terme de GRAZAX a été évaluée dans le cadre d'une étude multinationale randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (GT-21) incluant 812 enfants (5-12 ans) présentant une histoire cliniquement pertinente de rhino-conjonctivite allergique aux pollens de graminées et sans histoire clinique d'asthme.

Le traitement quotidien par GRAZAX pendant 3 ans a entraîné un effet rémanent sur les symptômes de la rhino-conjonctivite. Cet effet sur les symptômes de la rhino-conjonctivite a été observé lors des évaluations réalisées tout au long des 5 années d'étude, pendant la période de suivi de 2 ans après la fin du traitement et à la fin de l'étude. Les données relatives à l'efficacité clinique sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4 - Données d'efficacité sur la rhino-conjonctivite chez l'enfant

	GRAZAX	**Placebo**	**Diff. absolue [IC 95%]**	**Diff. relative* (%) [IC 95%]**	**Valeur de p**
GT-12					
Nombre de patients inclus dans l'analyse	117	121			
Critères principaux :					
Score des symptômes de rhino-conjonctivite [A]	2,18	2,80	0,62 [0,10 ; 1,15]	22 % [4 % ; 38 %]	0,0215
Score médicamenteux de la rhino-conjonctivite [B]	0,78	1,19	0,41	34 %	0,0156
Critères secondaires majeurs :					
Score des symptômes de rhino-conjonctivite [A] au cours du pic de la saison des pollens de graminées	2,84	3,91	1,07 [0,32 ; 1,81]	27 % [9 % ; 43 %]	0,0059
Score médicamenteux de la rhino-conjonctivite [B] au cours du pic de la saison des pollens de graminées	0,87	2,40	1,53	64 %	0,0013
Jours sans symptômes [C]	52 %	42 %	9 % [1 % ; 17 %]	22 % [3 % ; 45 %]	0,0225
GT-21					

Nombre de patients inclus dans l'analyse complète	398	414			
Critère secondaire : Symptômes annuels de rhino-conjonctivite[D] durant la saison des pollens de graminées					
Traitement – Année 1	19,4	25,5	6,1 [2,7 ; 9,4]	24%	0,001
Traitement – Année 2	20,3	28,8	8,4 [5,0 ; 11,9]	29%	0,001
Traitement – Année 3	21,9	31,1	9,23 [5,7 ; 12,8]	30%	0,001
Suivi – Année 4	23,5	30,3	6,7 [3,1 ; 10,3]	22%	0,001
Suivi – Année 5	19,6	25,5	5,8 [2,2 ; 9,4]	23%	0,002
Critère secondaire : Symptômes quotidiens de rhino-conjonctivite[E] durant la saison des pollens de graminées					
Suivi – Année 5	15,2	19,5	4,4 [1,35 ; 7,40]	22%	0,005
Critère secondaire : Score médicamenteux quotidien de la rhino-conjonctivite F durant la saison des pollens de graminées					
Suivi – Année 5	4,9	6,7	1,8 [0,9 ; 2,7]	27%	0,001

* Différence relative = |différence absolue|/placebo

A Score des symptômes : score moyen quotidien des symptômes de rhino-conjonctivite pour chaque sujet évalué pendant la saison des pollens de graminées. Les symptômes de rhino-conjonctivite mesurés étaient rhinorrhée, obstruction nasale, éternuements, prurit nasal, sensation de picotements/rougeur/prurit oculaires et larmoiement. Analyse paramétrique (données transformées par calcul - racine carrée), différence relative des moyennes ajustées après calcul.

B Score médicamenteux : score médian quotidien du recours aux médicaments de la rhino-conjonctivite pour chaque sujet évalué pendant la saison des pollens de graminées. Les médicaments utilisés étaient la loratadine en comprimé, la lévocabastine en collyre, le budésonide en spray nasal et la prednisolone en comprimé. Analyse non paramétrique, différence relative des médianes.

C Jours sans symptômes : pourcentage de jours pendant lesquels les sujets n'ont pas pris de médicaments symptomatiques et présentaient un score de symptômes ne dépassant pas 2. Analyse paramétrique (données non transformées), différence relative des moyennes ajustées.

D Symptômes mesurés par un score EVA annuel : score à la question : « Quelle était l'intensité du rhume des foins au cours de la semaine dernière ? », sur une échelle visuelle analogique de 100 mm allant de « pas de symptômes » à « symptômes sévères », évalué une seule fois. Analyse paramétrique, différence relative des moyennes ajustées.

E Symptômes mesurés par un score EVA quotidien : score moyen quotidien à la question « Quelle était l'intensité du rhume des foins aujourd'hui ? », sur une échelle visuelle analogique de 100 mm allant de « pas de symptômes » à « symptômes sévères », pendant une période de 14 jours. Analyse paramétrique (données transformées par calcul - racine carrée), différence relative des moyennes ajustées après calcul.

F Score médicamenteux : score moyen quotidien du recours aux médicaments de la rhino-conjonctivite pendant une période de 14 jours. Analyse paramétrique (données transformées par calcul - racine carrée), différence relative des moyennes ajustées après calcul.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les allergènes présents dans GRAZAX sont constitués en majeure partie par des polypeptides et des protéines qui doivent être dégradés dans les voies digestives et au niveau tissulaire en acides aminés et en polypeptides de faibles poids moléculaires. Il est probable que le passage des allergènes présents dans GRAZAX jusqu'au système vasculaire soit négligeable. Par conséquent, aucune étude de pharmacocinétique chez l'animal ou étude clinique visant à établir le profil pharmacocinétique et le métabolisme de GRAZAX chez l'homme n'ont été réalisées.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études conventionnelles de toxicité systémique menées chez la souris n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'être humain. Dans des études toxicologiques réalisées chez le chien, la posologie quotidienne pendant 52 semaines a été associée à des lésions de type vascularite/périvascularite chez les mâles mais pas chez les femelles. Le risque de lésions vascularite/périvascularite n'est pas attendu chez l'homme. Dans une étude combinée sur la fertilité et le développement embryo-fœtal chez la souris, les performances d'accouplement et la fertilité n'ont pas été affectées et il n'y a pas eu d'effets néfastes pour le fœtus. Dans une étude de développement pré/post-natal, le développement de la souris était normal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Gélatine (à base de poisson)
Mannitol
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (aluminium) avec pellicule amovible (aluminium), dans un emballage extérieur. Chaque plaquette contient 10 lyophilisats sublinguaux.
Boîtes de 10 (1x10), 30 (3x10), 90 (9x10) ou 100 (10x10) lyophilisats sublinguaux.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ALK-ABELLÓ A/S
BØGE ALLE 6-8
2970 HØRSHOLM
DANEMARK

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 303 346 5 2 : 10 lyophilisats sublinguaux dans une plaquette (aluminium) avec pellicule amovible (aluminium) ; boîte de 10 lyophilisats.

- 34009 378 011 6 4 : 10 lyophilisats sublinguaux dans une plaquette (aluminium) avec pellicule amovible (aluminium) ; boîte de 30 lyophilisats.

- 34009 381 472 0 9 : 10 lyophilisats sublinguaux dans une plaquette (aluminium) avec pellicule amovible (aluminium) ; boîte de 90 lyophilisats.

- 34009 378 012 2 5 : 10 lyophilisats sublinguaux dans une plaquette (aluminium) avec pellicule amovible (aluminium) ; boîte de 100 lyophilisats.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I