ANSM - Mis à jour le : 29/03/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ORALAIR 300 IR, comprimés sublinguaux

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Extrait allergénique de pollens des graminées suivantes : dactyle aggloméré (*Dactylis glomerata L.*), flouve odorante (*Anthoxanthum odoratum L.*), ivraie vivace (*Lolium perenne L.*), pâturin des prés (*Poa pratensis L.*) et fléole des prés (*Phleum pratense L.*) 300 IR* par comprimé sublingual.

* IR (Indice de Réactivité) : L'unité IR a été définie pour mesurer l'allergénicité d'un extrait allergénique. Un extrait allergénique titre 100 IR/mL lorsque, utilisé en prick-test à l'aide d'une lancette Stallerpoint®, chez 30 patients sensibilisés à cet allergène, il provoque une papule d'un diamètre de 7 mm (moyenne géométrique). La réactivité cutanée de ces patients est simultanément démontrée par la positivité d'un prick-test au phosphate de codéine à 9 % ou au dichlorhydrate d'histamine à 10 mg/mL. L'unité IR de Stallergenes n'est pas comparable aux unités utilisées par d'autres fabricants d'allergènes.

Excipient à effet notoire :

Un comprimé sublingual de 300 IR contient 81,7 à 83,2 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sublingual.

Les comprimés de 300 IR sont légèrement tachetés blancs à beiges avec la mention « 300 » gravée sur les deux faces.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de la rhinite allergique, avec ou sans conjonctivite, aux pollens de graminées, chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 5 ans) ayant une symptomatologie clinique significative, diagnostiqués par un test cutané positif et/ou la présence d'IgE spécifiques à l'un des pollens de graminées du groupe homologue des Pooideae[1].

[1]*Groupe homologue des graminées Pooideae (tempérées) : Phleum pratense (fléole des près), Anthoxanthum odoratum (flouve odorante), Avena sativa (avoine), Dactylis glomerata (dactyle agglomérée), Festuca spp. (fétuque), Holcus lanatus (houlque laineuse), Hordeum vulgare (orge), Lolium perenne (ivraie vivace), Poa pratensis (paturin des près), Secale cereale (seigle), Triticum aestivum (blé).*

4.2. Posologie et mode d'administration

Un traitement par ORALAIR ne doit être prescrit et initié que par des médecins formés et expérimentés dans le traitement des maladies allergiques. Le traitement chez l'enfant devra être

conduit par un médecin formé et expérimenté dans le traitement des maladies allergiques de l'enfant.

La première prise du comprimé ORALAIR doit être effectuée sous surveillance médicale pendant 30 minutes.

Posologie

Le traitement se compose d'une phase d'initiation (incluant une augmentation progressive de la dose sur une durée de 3 jours) et d'une phase d'entretien.

Traitement d'initiation

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

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

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

Traitement d'entretien

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

Le traitement d'entretien doit être poursuivi avec un comprimé sublingual ORALAIR 300 IR par jour jusqu'à la fin de la saison pollinique.

Le traitement doit être initié environ 4 mois avant le début estimé de la saison pollinique et poursuivi jusqu'à la fin de la saison pollinique.

Durée de traitement :

Les recommandations internationales préconisent une durée de traitement au moins de 3 ans par une immunothérapie allergénique pour observer une efficacité sur le long terme après l'arrêt du traitement.

Lorsqu'il n'y a pas d'amélioration significative des symptômes au cours de la première saison pollinique, la poursuite du traitement n'est pas justifiée.

Généralement, si le traitement est interrompu moins de 7 jours, il peut être poursuivi. En cas d'interruption du traitement pendant une durée supérieure à 7 jours, il est recommandé de poursuivre le traitement sous surveillance médicale.

Population spécifique

Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'immunothérapie par ORALAIR chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'ORALAIR chez les enfants âgés de moins de 5 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée concernant le traitement avec ORALAIR chez les enfants au-delà d'une saison pollinique n'est disponible.

La posologie à utiliser chez les adolescents et les enfants à partir de 5 ans est la même que chez les adultes.

Mode d’administration

Le comprimé sublingual doit être placé sous la langue jusqu'à sa dissolution complète (pendant au moins 1 minute) avant d'être avalé.

Il est recommandé de prendre le comprimé pendant la journée lorsque la bouche est vide. Ne pas absorber d’aliment ou de boisson pendant les 5 minutes qui suivent la prise du médicament.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1;
- Asthme sévère, non contrôlé ou instable (VEMS 80 % de la valeur théorique) ou exacerbation sévère d’asthme au cours des 3 derniers mois ;
- Maladie auto-immune évolutive ou mal contrôlée, déficits immunitaires, immunodéficiences, immunosuppression ou maladies néoplasiques malignes évolutives ;
- Inflammations buccales sévères (telles que lichen plan, ulcérations ou mycoses).
- L’initiation d’un traitement d’immunothérapie allergénique pendant la grossesse est contre-indiquée (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions allergiques sévères

Comme avec toute immunothérapie allergénique, des réactions allergiques sévères, incluant des troubles laryngopharyngés sévères ou des réactions allergiques systémiques (affection cutanée et/ou de la muqueuse d’apparition soudaine, détresse respiratoire, symptômes gastro-intestinaux persistants, ou diminution de la pression artérielle et/ou symptômes associés) peuvent survenir.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes associés, de la nécessité, si de telles réactions se produisent, d’alerter le service des urgences du centre médical le plus proche et d’interrompre le traitement. Le traitement ne doit être repris qu’après avis médical.

Antécédent de réaction allergique systémique à une immunothérapie allergénique

L’initiation d’un traitement par ORALAIR doit être envisagée avec prudence chez les patients ayant déjà présenté une réaction allergique systémique au cours d’une immunothérapie allergénique et des mesures visant à traiter les réactions éventuelles doivent être à disposition.

Asthme

L’asthme est un facteur de risque connu de survenue de réactions allergiques systémiques sévères. Le statut de l'asthme doit être soigneusement évalué avant de commencer le traitement (voir rubrique 4.3).

Chez les patients souffrant d’asthme, la maladie doit être contrôlée avant l’instauration et pendant toute la durée du traitement par ORALAIR. Il n’est pas recommandé d’interrompre brutalement le traitement de fond de l’asthme après le début du traitement par ORALAIR.

Les patients souffrant d'asthme concomitant doivent être informés qu'ils doivent immédiatement consulter un médecin en cas d'aggravation soudaine de leur asthme.

Chez les patients asthmatiques présentant une infection aiguë des voies respiratoires, l'instauration du traitement par ORALAIR doit être reportée jusqu'à la résolution de l'infection.

Maladies cardiovasculaires

Les patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire peuvent présenter un risque accru en cas de réactions allergiques systémiques. Cet élément doit être pris en compte avant d'initier un traitement par ORALAIR.

Bêtabloquants

Les patients prenant des antagonistes bêta-adrénergiques (bêta-bloquants) peuvent ne pas répondre aux doses d'adrénaline habituellement utilisées dans le traitement des réactions systémiques graves, telles que les réactions anaphylactiques. En effet, les bêtabloquants antagonisent les effets cardiostimulants et bronchodilatateurs de l'adrénaline.

IMAOs, antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs de la COMT

L'immunothérapie allergénique doit être envisagée avec prudence chez les patients traités par des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAOs), des antidépresseurs tricycliques ou des inhibiteurs de la COMT (catéchol-O-méthyltransférase), car ces traitements pourraient potentialiser l'effet de l'adrénaline.

Réactions allergiques locales légères à modérées

Le traitement consiste à exposer le patient aux allergènes auxquels il est allergique. Des réactions allergiques locales légères à modérées peuvent survenir au niveau de la région oropharyngée (prurit buccal, irritation de la gorge, prurit auriculaire, par exemple). Si le patient présente de fortes réactions au site d'administration, un traitement symptomatique (à base d'antihistaminiques, par exemple) peut être envisagé.

Lésions buccales

En cas de chirurgie buccale, telle qu'une extraction dentaire, l'instauration du traitement par ORALAIR doit être différée et un traitement en cours doit être interrompu, jusqu'à cicatrisation complète de la cavité buccale.

Œsophagite à éosinophiles

Des cas d'œsophagite à éosinophiles ont été rapportés au cours d'un traitement par ORALAIR. Pendant le traitement par ORALAIR, si des symptômes gastro-œsophagiens sévères ou persistants tels qu'une dysphagie ou une douleur thoracique apparaissent, le traitement par ORALAIR doit être interrompu et le patient devra être examiné par son médecin. Le traitement ne pourra être repris qu'après avis médical.

Maladies auto-immunes en rémission

ORALAIR doit être prescrit avec prudence chez les patients souffrant d'une maladie auto-immune en rémission.

Lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. 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.

Aucune interaction n'a été rapportée lors des études cliniques menées avec ORALAIR et au cours desquelles les patients pouvaient prendre des médicaments pour traiter les symptômes de l'allergie (antihistaminiques, corticostéroïdes).

Aucune donnée n'est disponible sur les risques éventuels de l'association d'une immunothérapie avec d'autres allergènes administrée au cours du traitement par ORALAIR.

Un traitement concomitant par des médicaments symptomatiques de l'allergie ou des médicaments anti-IgE, par exemple l'omalizumab peut augmenter le niveau de tolérance du patient à l'immunothérapie. Cet élément doit être pris en compte à l'arrêt de ces traitements symptomatiques.

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant la vaccination au cours d'un traitement par ORALAIR. La vaccination pourra être envisagée sans interrompre le traitement par ORALAIR après évaluation médicale de l'état général du patient.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de donnée clinique sur l'utilisation d'ORALAIR chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Un traitement par ORALAIR ne doit pas être initié au cours de la grossesse (voir rubrique 4.3) en raison du risque potentiel de réactions allergiques systémiques graves (réactions anaphylactiques). En cas de survenue de grossesse en cours de traitement, l'utilisation d'ORALAIR peut être poursuivie si nécessaire mais sous étroite surveillance.

Allaitement

L'excrétion de l'extrait allergénique de pollens de 5 graminées dans le lait maternel n'est pas connue.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'initiation d'une immunothérapie au cours de l'allaitement.

Cependant, dans la mesure où l'exposition systémique à la substance active d'ORALAIR de la femme qui allaite est négligeable, l'utilisation d'ORALAIR peut être envisagée pendant l'allaitement en tenant compte du bénéfice du traitement pour la mère et du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant.

Fertilité

Il n’existe pas de données chez l’homme concernant l’effet d’ORALAIR sur la fertilité.

Aucune étude sur la fertilité n’a été effectuée chez l’animal avec la substance active d’ORALAIR. L’examen histopathologique des organes reproducteurs mâles et femelles au cours des études de toxicité dose répétée avec l’extrait allergénique de pollens de 5 graminées n’a cependant pas révélé d’effet délétère.

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

ORALAIR 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

Lors d’un traitement par ORALAIR, les patients sont exposés à des allergènes susceptibles de provoquer des réactions au site d'application et/ou des symptômes allergiques systémiques.

Des réactions au site d'application (telles que prurit oral et irritation de la gorge) sont donc possibles au cours du traitement. En cas de réaction au site d'application, un traitement symptomatique (par exemple avec des antihistaminiques) peut être envisagé.

Tableau des effets indésirables

Dans le cadre d’essais cliniques contrôlés contre placebo, un total de 1 038 adultes et 154 patients pédiatriques atteints de rhinoconjonctivite allergique aux pollens de graminées ont été traités par ORALAIR 300 IR une fois par jour. Les effets indésirables rapportés chez ces patients sont résumés dans le tableau ci-dessous.

La majorité des effets indésirables ayant conduit à une sortie prématurée de l’étude consistaient en des réactions au site d’application. Celles-ci étaient d’intensité légère ou modérée et sans gravité.

Tableau récapitulatif des effets indésirables liés au médicament par système d’organe et fréquence [Très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1000, 1/100), rare (?1/10 000, 1/1000)]. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Les effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché sont présentés dans le tableau ci-dessous avec une fréquence "indéterminée".

Classe de **système d’organes / Fréquence / Effets indésirables**		
Infections et infestations		
	Fréquent	Rhinopharyngite, rhinite
	Peu fréquent	Herpès buccal, otite
Affections hématologiques et du système lymphatique		
	Peu fréquent	Lymphadénopathie
Affections du système immunitaire		
	Peu fréquent	Hypersensibilité, syndrome d'allergie ora
	Indéterminée	Réaction anaphylactique
Affections psychiatriques		
	Peu fréquent	Dépression
Affections du système nerveux		
	Très fréquent	Céphalée

	Peu fréquent	Sensation vertigineuse, dysgueusie, som
	Rare	Anxiété
Affections oculaires		
	Fréquent	Conjonctivite, prurit oculaire, augmentatio lacrymale
	Peu fréquent	Œdème oculaire, hyperhémie oculaire, s
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
	Fréquent	Prurit de l'oreille
	Peu fréquent	Gêne au niveau de l'oreille
Affections vasculaires		
	Rare	Bouffée congestive
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
	Très fréquent	Irritation de la gorge
	Fréquent	Œdème pharyngé, asthme, dyspnée, tou rhinite allergique (congestion nasale, éte rhinorrhée, gêne nasale), congestion des
	Peu fréquent	Œdème laryngé, sibilances, sensation de hypoesthésie pharyngée
Affections gastro-intestinales		
	Très fréquent	Prurit oral
	Fréquent	Œdème buccal, œdème de la langue, œd formation de cloques oropharyngées, sto vomissement, douleur abdominale, dyspe nausée, glossodynie, hypoesthésie orale orale, douleur oropharyngée, gêne oroph buccale, prurit de la langue, prurit labial, buccale, sécheresse de la gorge
	Peu fréquent	Œdème palatin, douleur buccale, gastrite œsophagien, ulcération de la bouche, do
	Indéterminée	œsophagienne, chéilite, éructation, gingi odynophagie, affection buccale, augment des glandes salivaires, hypersalivation, a langue
		Œsophagite à éosinophiles
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
	Fréquent	Urticaire, dermatite atopique, prurit,
	Peu fréquent	Angioœdème, rash, acné
	Rare	Œdème de la face
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
	Fréquent	Gêne thoracique
	Peu fréquent	Sensation de boule dans la gorge, asthé grippal
Investigations		
	Rare	Augmentation du taux des polynucléaires

Lésions, intoxications et complications liées aux administrations

	Peu fréquent	Excoriation

Dans un essai clinique incluant des adultes traités par ORALAIR durant trois saisons polliniques, les effets indésirables rapportés étaient moins fréquents au cours des deuxième et troisième périodes de traitement que pendant la première année de traitement.

Description d'une sélection de réactions indésirables

Lors d'un traitement par ORALAIR, les patients sont exposés à des allergènes susceptibles de provoquer des réactions au site d'application et/ou des symptômes allergiques systémiques.

Des réactions au site d'application (telles que prurit oral et irritation de la gorge) sont donc possibles au cours du traitement. En cas de réaction au site d'application, un traitement symptomatique (par exemple avec des antihistaminiques) peut être envisagé.

Comme dans toute immunothérapie allergénique, des réactions allergiques, comprenant des réactions laryngo-pharyngées sévères ou des réactions anaphylactiques (affection cutanée et/ou de la muqueuse d'apparition soudaine, détresse respiratoire, symptômes gastro-intestinaux persistants, ou diminution de la pression artérielle et/ou symptômes associés) peuvent survenir. Les patients doivent être informés des signes et symptômes associés, de la nécessité, si de telles réactions se produisent, d'alerter le service des urgences du centre médical le plus proche et d'interrompre le traitement. Le traitement ne doit être repris que sur avis médical.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité dans la population pédiatrique est comparable à celui de l'adulte. Les effets indésirables suivants, listés dans le tableau récapitulatif, ont été rapportés plus fréquemment chez l'enfant que chez l'adulte : toux, rhinopharyngite, œdème buccal (très fréquent), syndrome d'allergie orale, chéilite, glossite, sensation de boule dans la gorge, gêne au niveau de l'oreille (fréquent).

D'autres effets indésirables ont été rapportés uniquement chez les enfants et les adolescents : angine, bronchite (fréquent), douleur thoracique (peu fréquent).

Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation

Depuis la commercialisation, des exacerbations d'asthme, des réactions allergiques systémiques et des œsophagites à éosinophiles ont été rapportées chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant avec une fréquence indéterminée.

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

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Le risque d'effets indésirables, incluant réactions systémiques ou locales sévères, augmente si la dose journalière administrée est supérieure à celle qui est recommandée. En cas de

symptômes annonçant une réaction sévère tels que : angio-oedème, difficultés de déglutition, dyspnée, dysphonie ou sensation de gonflement dans la gorge, un avis médical immédiat est requis.

En cas de surdosage, le traitement des effets indésirables est symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Extraits allergéniques, pollen de graminées, code ATC : V01AA02.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

ORALAIR est utilisé pour traiter des patients ayant des symptômes d'allergie médiée par des IgE spécifiques, de type rhinite allergique avec ou sans une conjonctivite, provoqués par les pollens de graminées.

Le système immunitaire est la cible de l'effet pharmacodynamique. L'objectif est d'induire une réponse immunitaire contre l'allergène avec lequel est traité le patient. Le mode d'action complet et exact de l'immunothérapie spécifique n'est pas entièrement connu et documenté. Le traitement par ORALAIR a montré qu'il induit une réponse systémique compétitive des anticorps anti-graminées et une augmentation des IgG spécifiques. La signification clinique de ces résultats n'a pas été établie.

Efficacité et sécurité clinique

Etude VO34.04

Une étude européenne multicentrique multinationale, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo a été menée. L'étude a inclus 628 adultes présentant une rhinite et/ou rhinoconjonctivite allergique saisonnière aux pollens de graminées, confirmée par des tests cutanés et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées.

Les patients ont été randomisés dans 4 groupes : placebo (n = 156), ORALAIR 100 IR/jour (n = 157), ORALAIR 300 IR/jour (n = 155) et ORALAIR 500 IR/Jour (n = 160).

Chaque patient a reçu une dose sublinguale, quotidienne, pendant environ 4 mois avant le début de la saison pollinique et pendant toute une saison pollinique. L'analyse des résultats était basée sur 569 patients évaluables (placebo : n = 148; ORALAIR 100 IR : n = 142 ; ORALAIR 300 IR : n = 136 ; ORALAIR 500 IR : n = 143). L'efficacité a été déterminée en fonction du score total de symptômes de rhinoconjonctivite (voir détail du score plus bas) durant cette saison pollinique unique.

Les résultats de cette étude ont montré une efficacité comparable des doses 500 IR et 300 IR, avec des données de sécurité en faveur de la dose 300 IR, établissant ainsi la posologie préconisée à 300 IR par jour.

Les résultats concernant l'efficacité de la dose 300 IR par rapport au groupe placebo (le nombre de sujets inclus dans la population en Intention de Traiter (ITT) était de 136 pour ORALAIR et 148 pour le placebo) ont été les suivants :

Étude VO34.04 : résultats sur les critères d'efficacité (au cours d'une seule saison pollinique)

Critère de jugement principal :

Étude VO34.04	ORALAIR 300IR Moyenne (DS) Médiane	Placebo Moyenne (DS) Médiane	Diff. absolue ajustée Moyenne [IC 95%]	Diff. relative moyenne* %	Valeur de p**
Score des symptômes de rhinoconjonctivite[A]	3,58 (2,98) 2,91	4,93 (3,23) 4,62	-1,39 [-2,09 ; -0,69]	27,3%	0,0001

* Différence relative moyenne : Différence absolue / Placebo

** ANCOVA

A Moyenne des scores totaux de symptômes de rhinoconjonctivite quotidiens pour chaque patient au cours de la saison pollinique. Les symptômes de rhinoconjonctivite incluaient éternuements, rhinorrhée, prurit nasal, congestion nasale, larmoiement et prurit oculaire (échelle du score : 0 à 18, la valeur la plus élevée de 18 correspond au niveau de présence permanent très sévère pour les six symptômes).

Critères de jugement secondaires :

Étude VO34.04	ORALAIR 300IR Moyenne (DS) Médiane	Placebo Moyenne (DS) Médiane	Diff. absolue ajustée Moyenne [IC 95%]	Diff. relative moyenne* %	Valeur de p**
Utilisation de médicaments de secours [B]	19,7% (24,8) 10.6%	27,9 % (29,3) 19,7%	-	-	-
Score qualité de vie [C]	1,08 (0,96) 0,89	1,37 (1,01) 1,20	-0,25 [-0,47 ; -0,04]	21,1%	=0,0199

* Différence relative moyenne : Différence absolue / Placebo

** ANCOVA

B Utilisation de médicaments symptomatiques de secours : pourcentage de jours par patient avec au moins une prise d'un médicament de secours, valeur de p 0,0194 NS (test de Wilcoxon).

C Qualité de vie évaluée au moment du pic pollinique à l'aide du questionnaire Qualité de vie de la rhinoconjonctivite (RQLQ) (échelle de scores de 0 à 7, la valeur la plus élevée du score reflète la qualité de vie la plus mauvaise).

Evaluation globale de l'efficacité du traitement par le patient : 119/136 patients (88%) du groupe ORALAIR 300 IR et 108/148 patients (73%) du groupe placebo ont noté une amélioration légère à modérée ou bonne à excellente par rapport à leurs souvenirs de la saison pollinique précédente.

Les résultats de l'analyse ANCOVA des scores moyens pour chacun des six symptômes individuels de rhinoconjonctivite, cotés de 0 à 3, ont montré une différence en faveur des comprimés 300 IR comparés au placebo pour les éternuements (-0,19), rhinorrhée (-0,23), prurit nasal (-0,23), congestion nasale (-0,28), prurit oculaire (-0,24) et larmoiement (-0,21).

La proportion de patients n'utilisant pas de médicaments de secours était de 35,3% dans le groupe 300 IR et de 27,0% dans le groupe placebo (NS).

Analyses post-hoc (réalisées après la levée du double aveugle) :

Étude VO34.04	ORALAIR 300IR Moyenne (DS) Médiane	Placebo Moyenne (DS) Médiane	Diff. absolue ajustée moyenne [IC 95%]	Diff. relative moyenne* %	Valeur de p**
Score moyen ajusté des symptômes [D]	4,17 (3,39) 3,57	5,88 (3,82) 5,26	-1,84 [-2,66 ; -1,02]	29,1%	0,0001**
Score moyen de médicaments de secours [E]	0,31 (0,43) 0,16	0,48 (0,53) 0,31	-0,17 [-0,29 ; -0,05]	35,0%	0,0047**
$PSCD_{2-0}$ [F]	43,5% (33,8) 38,6	28,7% (30,7) 17,1	-	-	0,0001***
PSFD [G]	25,3% (30,2) 10,9	14,9% (23,6) 0,0	-	-	0,0006***

* Différence relative moyenne : Différence absolue / Placebo

** ANCOVA

*** test de Wilcoxon

[D] Score moyen ajusté des symptômes (AASS) : score moyen des symptômes quotidiens, ajusté en fonction de la consommation de médicaments (pour chaque patient, utilisant les scores quotidiens des symptômes et le score quotidien d'utilisation des médicaments symptomatiques de secours).

[E] Score moyen de médicaments symptomatiques de secours : moyenne des scores quotidiens de médicaments symptomatiques de secours consommés pour chaque patient au cours de la saison pollinique. La consommation de médicaments a été pondérée comme suit : pas de médicaments symptomatiques de secours = 0, antihistamines (oral et/ou oculaire) = 1, corticostéroïdes nasaux = 2 et corticostéroïdes oraux = 3.

[F] Pourcentage des jours avec symptômes contrôlés (PSCD2-0) : pourcentage des jours avec un score des symptômes inférieur ou égal à 2 et sans médicament symptomatique de secours.

[G] Proportion des jours sans symptôme et sans médicament de secours (PSFD) : pourcentage des jours sans symptôme et sans prise de médicament symptomatique de secours.

Soixante et un patients (45%) du groupe 300 IR ont présenté plus de 50% de jours avec contrôle des symptômes (score des symptômes inférieur ou égal à 2 et pas de prise de médicaments symptomatiques de secours) sur l'ensemble de la saison pollinique, contre 40 patients (27%) dans le groupe Placebo.

Population pédiatrique

Etude VO52.06

Une étude européenne multicentrique multinationale, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo a été menée.

L'étude incluait 278 patients âgés de 5 à 17 ans présentant une rhinite et/ou une rhinoconjonctivite allergique saisonnière aux pollens de graminées, confirmée par des tests cutanés et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées.

Les patients ont été randomisés en 2 groupes : placebo (n = 139) ou ORALAIR 300 IR/jour (n = 139). Chaque patient a reçu une dose sublinguale, quotidienne, pendant environ 4 mois avant le début de la saison pollinique ainsi que pendant toute une saison pollinique. Un schéma posologique croissant a étè suivi pendant les 3 premiers jours du traitement, partant d'une dose initiale de 100 IR le premier jour, puis une dose de 200 IR le 2ème jour puis 300 IR au troisième jour. L'analyse des résultats est basée sur 266 patients évaluables (placebo, n = 135; ORALAIR 300 IR, n = 131). L'efficacité a été déterminée en fonction du score total de symptômes de rhinoconjonctivite (voir détails du score plus bas) durant cette saison pollinique unique.

Les résultats concernant l'efficacité de la dose 300 IR par rapport au groupe placebo (le nombre de sujets inclus dans la population en Intention de Traiter (ITT) était respectivement de 131 pour ORALAIR et 135 pour le placebo) ont été les suivants :

Étude VO52.06 : résultats obtenus sur les critères d'efficacité (au cours d'une seule saison pollinique) :

Critère de jugement principal :

Étude VO52.06	ORALAIR 300IR Moyenne (DS) Médiane	Placebo Moyenne (DS) Médiane	Diff. absolue ajustée moyenne [IC 95%]	Diff. relative moyenne* %	Valeur de p**
Score des symptômes de rhinoconjonctivite A	3,25 (2,86) 2,48	4,51 (2,93) 4,08	-1,13 [-1,80 ; -0,46]	28,0%	0,001

* Différence relative moyenne : Différence absolue / Placebo

** ANCOVA

A Score des symptômes : Moyenne des scores totaux de symptômes de rhinoconjonctivite quotidiens pour chaque patient au cours de la saison pollinique. Les symptômes de rhinoconjonctivite incluaient éternuements, rhinorrhée, prurit nasal, congestion nasale, larmoiement et prurit oculaire (échelle du score : 0 à 18, la valeur la plus élevée de 18 correspond au niveau de présence permanent très sévère pour les six symptômes).

Critères de jugement secondaires :

Étude VO52.06	ORALAIR 300IR Moyenne (DS) Médiane	Placebo Moyenne (DS) Médiane	Diff. absolue ajustée moyenne [IC 95%]	Diff. relative moyenne* %	Valeu de p*
Score moyen ajusté de médicaments symptomatiques de secours B	0,60 (0,61) 0,39	0,79 (0,65) 0,76	-0,20 [-0,34 ; -0,06]	24,1%	0,006
Utilisation de médicaments symptomatiques de secours C	35,4% (33,2) 26,8%	46,5% (34,6) 49,0%	-	-	-

* Différence relative moyenne : Différence absolue / Placebo

** ANCOVA

B Score moyen de médicaments symptomatiques de secours : moyenne des scores quotidiens de médicaments symptomatiques de secours consommés pour chaque patient au cours de la

saison pollinique. La consommation de médicaments a été pondérée comme suit : pas de médicaments symptomatiques de secours = 0, antihistamines (oral et/ou oculaire) = 1, corticostéroïdes nasaux = 2 et corticostéroïdes oraux = 3.

C Utilisation de médicaments symptomatiques de secours : pourcentage de jours par patients avec au moins une prise d'un médicament symptomatique de secours, valeur de p 0,0194 NS (test de Wilcoxon).

Scores des symptômes individuels : les résultats de l'analyse ANCOVA des scores moyens pour chacun des six symptômes individuels de rhinoconjonctivite, cotés de 0 à 3, ont montré une différence en faveur des comprimés 300 IR comparés au placebo pour la rhinorrhée (-0,16), la congestion nasale (-0,26), le prurit oculaire (-0,33) et le larmoiement (-0,21).

La proportion de patients n'utilisant pas de médicaments symptomatiques de secours était de 18, 3% dans le groupe 300 IR et 14,8% dans le groupe placebo (NS).

Analyses post-hoc (réalisées après la levée du double aveugle) :

Étude VO52.06	**ORALAIR 300IR** **Moyenne (DS)** **Médiane**	**Placebo** **Moyenne (DS)** **Médiane**	**Diff. absolue ajustée moyenne [IC 95%]**	**Diff. relative moyenne* %**	**Valeur de p****
Score moyen ajusté des symptômes D	4,30 (3,57) 3,33	6,12 (3,85) 5.28	-1,64 [-2,51 ; -0,78]	29,8%	0,0002**
$PSCD_{2-0}$ E	33.8% (30,0) 30,0	23,7% (27,2) 12.2	-	-	0,0107***
PSFD F	19,2% (24,9) 5,2	10,5% (18,4) 0,0	-	-	0,0037***

* Différence relative moyenne : Différence absolue / Placebo

** ANCOVA

*** test de Wilcoxon

D Score moyen ajusté des symptômes (AASS) : score moyen des symptômes quotidiens, ajusté en fonction de la consommation de médicaments (pour chaque patient, en utilisant les scores quotidiens des symptômes et le score quotidien d'utilisation des médicaments symptomatiques de secours).

E Pourcentage des jours avec symptômes contrôlés (PSCD2-0) : pourcentage des jours avec un score des symptômes inférieur ou égal à 2 et sans médicament symptomatique de secours.

F Proportion des jours sans symptôme et sans médicament de secours (PSFD) : pourcentage des jours sans symptôme et sans prise de médicament symptomatique de secours.

Quarante-quatre patients (34%) du groupe 300 IR ont présenté plus de 50% de jours avec contrôle des symptômes (score des symptômes inférieur ou égal à 2 et pas de prise de médicament symptomatique de secours) sur l'ensemble de la saison pollinique, contre 26 patients (19%) dans le groupe placebo.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La plupart des allergènes contenus dans ORALAIR sont un mélange de protéines et de glycoprotéines. Il n'y a pas de passage systémique des extraits allergéniques intacts. Aussi,

aucune étude pharmacocinétique chez l'animal ou chez l'homme n'a été conduite pour étudier le profil pharmacocinétique et le métabolisme d'ORALAIR.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicité après administration unique et après administration répétée chez l'animal, de génotoxicité, de tolérance locale et de développement embryo-fœtal n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans une étude de toxicité chez le rat juvénile, une posologie journalière administrée pendant 10 semaines à la dose la plus élevée (correspondant à 300 fois la dose thérapeutique chez l'homme) a été associée à un temps de thromboplastine partielle activée (TTPA) significativement raccourci chez le mâle uniquement, sans qu'aucun signe clinique ni anomalie histologique n'ait été observé.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

- Cellulose microcristalline ;
- Croscarmellose sodique ;
- Lactose monohydraté ;
- Mannitol (E421) ;
- Silice colloïdale anhydre ;
- Stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

A conserver dans l’emballage extérieur d’origine à l’abri de l’humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boite de 30 comprimés sublinguaux contenant 1 plaquette de 30 comprimés sublinguaux de 300 IR.

Boite de 90 comprimés sublinguaux contenant 3 plaquettes de 30 comprimés sublinguaux de 300 IR.

Chaque plaquette thermoformée (alu/alu) est composée d’un film (polyamide/aluminium/chlorure de polyvinyle) d’un côté et d’une feuille scellée à chaud (aluminium) recouverte d’un vernis (vinyle) sur l’autre face.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

STALLERGENES
6 RUE ALEXIS DE TOCQUEVILLE
92160 ANTONY

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

- 368 952-2 ou 34009 368 952 2 5 : 1 plaquette thermoformée (alu/alu) de 30 comprimés sublinguaux de 300 IR ; boîte de 1.

- 368 953-9 ou 34009 368 953 9 3 : 1 plaquette thermoformée (alu/alu) de 30 comprimés sublinguaux de 300 IR ; boîte de 3.

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