

## RAGWITEK<sup>MC</sup> – Rhinite allergique associée au pollen d'herbe à poux FÉVRIER 2015

**Marque de commerce :** Ragwitek

**Dénomination commune :** Extrait allergénique de pollen d'herbe à poux

**Fabricant :** Merck

**Forme :** Comprimé sublingual

**Teneur :** 12 Amb a 1-U

### Avis de refus – Valeur thérapeutique

---

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Ragwitek<sup>MC</sup> est une immunothérapie allergénique sublinguale dont l'ingrédient actif est un extrait naturel de pollen de la petite herbe à poux (*Ambrosia artemisiifolia*), purifié et standardisé. Ce produit est indiqué pour « atténuer les signes et les symptômes de la rhinite allergique (RA) saisonnière modérée ou grave (avec ou sans conjonctivite) causée par le pollen de la petite herbe à poux chez les adultes dont le diagnostic de RA a été confirmé par des symptômes cliniquement pertinents depuis au moins deux saisons polliniques, qui ont présenté des résultats positifs à un test cutané par piqûre ou au dosage des IgE spécifiques à *Ambrosia artemisiifolia*, ou les deux, et qui n'ont pas toléré la pharmacothérapie classique ou qui n'y ont pas répondu adéquatement ». À la monographie de produit, il est recommandé d'entreprendre le traitement au moins 12 semaines avant le début de la saison pollinique de l'herbe à poux. Des allergènes spécifiques à l'herbe à poux, s'administrant par voie sous-cutanée, sont inscrits sur les listes. Il s'agit de la première évaluation de Ragwitek<sup>MC</sup> par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

#### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études de Nolte (2013) et de Creticos (2013), ainsi qu'une méta-analyse en réseau non publiée sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Nolte est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu dont le but est de comparer l'efficacité et l'innocuité de Ragwitek<sup>MC</sup> à celles d'un placebo. Les patients ont été suivis dans des centres situés aux États-Unis et au Canada. Cette étude évalue l'effet d'un traitement de désensibilisation débuté 3 mois avant le début de la saison pollinique, puis poursuivi pendant la saison (durée moyenne de 44 jours) et prolongé au-delà de celle-ci pour une durée globale d'un an. Au total, 565 personnes âgées de 18 ans à 50 ans atteintes de rhinoconjonctivite consécutive à une allergie au pollen d'herbe à poux sont réparties entre 3 groupes de traitement, soit Ragwitek<sup>MC</sup> 6 AMB a 1-U, Ragwitek<sup>MC</sup> 12 AMB a 1-U et un placebo. Une médication de secours comprenant des antihistaminiques ophtalmiques ou oraux ainsi que des corticostéroïdes nasaux ou oraux est permise. Les symptômes d'allergie sont évalués par l'indice total combiné (*Total combined score*, TCS) quotidien qui correspond à la somme de l'indice des symptômes quotidiens (*Daily symptom score*, DSS) et de l'indice des médicaments quotidiens (*Daily medication score*, DMS). Par conséquent, le TCS fournit une estimation des bienfaits du traitement destiné à atténuer les symptômes, ajustée en fonction du soulagement

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

des symptômes que procure la médication de secours. Les principaux résultats obtenus avec la posologie reconnue par Santé Canada (12 AMB a 1-U) à un an de traitement sont les suivants :

- Les symptômes d'allergie selon le TCS pendant la haute saison pollinique sont réduits de 27 %, par rapport au placebo, dans le groupe recevant Ragwitek<sup>MC</sup> ( $p < 0,001$ ).
- Les symptômes d'allergie selon le TCS pendant la saison pollinique entière sont réduits de 26 %, par rapport au placebo, dans le groupe recevant Ragwitek<sup>MC</sup> ( $p < 0,001$ ).

Le TCS est une mesure reconnue et validée. Les résultats démontrent une réduction plus importante des symptômes de rhinoconjonctivite et de la prise de médicaments de secours chez les personnes traitées avec Ragwitek<sup>MC</sup> pendant un an, comparativement à celles qui reçoivent un placebo. Ces résultats sont jugés cliniquement significatifs, car la diminution du TCS, par rapport au placebo, est supérieure à 20 % (Canonica 2007). Cependant, cet effet est jugé modeste.

La validité externe de l'étude est remise en question. En effet, au Québec, il est fort probable que Ragwitek<sup>MC</sup> soit cessé à la fin de la saison pollinique plutôt qu'administré sur une base annuelle. Par conséquent, une étude présentant ce schéma posologique serait souhaitable. L'étude de Noltee, d'une durée d'un an seulement, ne permet pas d'évaluer le maintien de l'efficacité de Ragwitek<sup>MC</sup> lorsqu'il est administré pendant plusieurs saisons polliniques. De plus, le devis de l'étude n'est pas conçu pour mesurer le maintien d'un effet bénéfique significatif sur le TCS pendant les années suivant l'arrêt du traitement. Par ailleurs, des données permettant d'apprécier l'effet du traitement sur la qualité de vie des patients seraient d'intérêt.

Les principaux effets indésirables dans le groupe recevant Ragwitek<sup>MC</sup> sont l'irritation de la gorge (29 %), le prurit buccal (19 %) et l'œdème de la langue (19 %). Ces effets, dont l'intensité est légère à modérée, sont principalement limités à la sphère oto-rhino-laryngologique et tendent à diminuer rapidement après les premières doses.

L'étude de Creticos est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu dont le but est de comparer l'efficacité et l'innocuité de Ragwitek<sup>MC</sup> à celles d'un placebo. Elle évalue l'effet d'un traitement de désensibilisation commencé environ 16 semaines avant le début de la saison pollinique puis poursuivi pendant la saison (durée moyenne de 46 jours) et prolongé au-delà de celle-ci pour une durée globale d'un an de traitement. Au total, 784 personnes âgées de 18 ans à 50 ans atteintes de rhinoconjonctivite consécutive à une allergie au pollen d'herbe à poux sont réparties entre 4 groupes de traitement soit Ragwitek<sup>MC</sup> 1,5 AMB a 1-U, Ragwitek<sup>MC</sup> 6 AMB a 1-U, Ragwitek<sup>MC</sup> 12 AMB a 1-U et un placebo. Une médication de secours comprenant des antihistaminiques ophtalmiques ou oraux ainsi que des corticostéroïdes nasaux ou oraux est permise. Les symptômes d'allergie sont évalués à l'aide du TCS quotidien. Les principaux résultats obtenus avec la dose de 12 AMB a 1-U à un an sont les suivants :

- Les symptômes d'allergie selon le TCS pendant la haute saison pollinique sont réduits de 24 %, par rapport au placebo, dans le groupe recevant Ragwitek<sup>MC</sup> ( $p = 0,002$ ).
- Les symptômes d'allergie selon le TCS pendant la saison pollinique entière sont réduits de 27 %, par rapport au placebo, dans le groupe recevant Ragwitek<sup>MC</sup> ( $p < 0,001$ ).

Les résultats démontrent une réduction plus importante des symptômes de rhinoconjonctivite et de la prise de médicaments de secours chez les personnes traitées avec Ragwitek<sup>MC</sup> pendant un an, comparativement à celles qui reçoivent un placebo. Ces résultats sont jugés cliniquement significatifs, car la diminution du TCS par rapport au placebo, est supérieure

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

à 20 %. Toutefois, cet effet est jugé, une fois de plus, modeste. Les mêmes limites que celles mentionnées dans l'étude de Nolte sont présentes. Les effets indésirables sont principalement liés à la sphère oto-rhino-laryngologique et leur fréquence est similaire.

### **Efficacité comparative**

Une méta-analyse en réseau non publiée compare l'efficacité de Ragwitek<sup>MC</sup>, entre autres à celle de l'immunothérapie sous-cutanée (ITSC) dans le traitement de la rhinite allergique associée au pollen d'herbe à poux. Seuls les résultats d'études à répartition aléatoire sont retenus et le placebo est utilisé à titre de comparateur commun lors des comparaisons indirectes. L'ampleur de l'effet a été exprimée dans chaque étude à l'aide d'une différence moyenne normalisée (*standardized mean difference*, SMD) étant donné la variabilité des échelles de mesure utilisées.

Plusieurs limites méthodologiques sont identifiées. Ces dernières concernent principalement une grande hétérogénéité des méthodologies des études retenues ainsi que la [REDACTED] de celles de Ragwitek<sup>MC</sup>. En effet, les [REDACTED] de Ragwitek<sup>MC</sup> ne devraient pas être comparées à celles [REDACTED] de l'ITSC. De plus, les études qui évaluent l'efficacité de l'ITSC sont en petit nombre et la taille de l'échantillon est souvent faible. Par ailleurs, l'exposition des patients au pollen d'herbe à poux varie entre les études. Or, il existe une forte corrélation entre l'exposition des sujets à de grandes quantités de pollen au début de la saison et le résultat obtenu sur les paramètres d'évaluation de la réponse au traitement. En raison des nombreuses limites identifiées, les conclusions de cette méta-analyse en réseau ne peuvent être retenues.

### **Besoin de santé**

Une des principales causes de la RA saisonnière au Québec est le pollen de l'herbe à poux dont la pollinisation s'échelonne de juillet à octobre. Près de 9 % de la population québécoise a indiqué avoir reçu un diagnostic médical d'allergie au pollen de l'herbe à poux et ce diagnostic est moins fréquent chez les personnes de 65 ans ou plus (MSSS 2011). La RA peut entraîner des répercussions sur la santé qui exigent le recours à des traitements médicamenteux. Lorsque ces traitements s'avèrent insuffisants pour contrôler les symptômes, il est possible d'envisager un recours à l'immunothérapie. Contrairement à l'ITSC qui doit être administrée par un professionnel de la santé, le patient peut prendre lui-même son comprimé de Ragwitek<sup>MC</sup> à la maison. Toutefois, seule l'efficacité de l'ITSC est actuellement démontrée à long terme pour atténuer les signes et les symptômes de la RA saisonnière modérée ou grave causée par le pollen de la petite herbe à poux chez les adultes.

**En conclusion**, l'INESSS ne reconnaît pas la valeur thérapeutique de Ragwitek<sup>MC</sup> puisque des données sur plusieurs années sont nécessaires. Actuellement, les résultats des études démontrent, sur une période d'une année, que Ragwitek<sup>MC</sup> est plus efficace qu'un placebo pour le traitement des symptômes de RA saisonnière modérée ou grave associée au pollen de l'herbe à poux. Ce bénéfice est jugé modeste. Toutefois, la RA est une affection chronique qui nécessite un traitement récurrent, et ce, pendant de nombreuses années. Or, la courte durée des études fait en sorte qu'il est impossible d'évaluer le maintien de l'efficacité de Ragwitek<sup>MC</sup> lorsqu'il est administré pendant plusieurs saisons polliniques. De plus, l'immunothérapie pour la rhinite allergique peut avoir des bénéfices cliniques qui persistent même après l'arrêt d'un traitement d'une durée adéquate. Les études évaluées ne sont pas conçues pour mesurer le maintien d'un effet bénéfique significatif sur le TCS pendant les années suivant l'arrêt du

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--

traitement. Un suivi plus long permettrait de vérifier le maintien de l'effet. Des données permettant d'apprécier la qualité de vie seraient également d'intérêt. Enfin, une administration présaisonnière et saisonnière de Ragwitek<sup>MC</sup> dans les études plutôt qu'une administration annuelle correspondrait davantage à la façon dont Ragwitek<sup>MC</sup> serait administré au Québec.

#### RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Ragwitek<sup>MC</sup> sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et coll.** Recommendations for standardization of clinical trials with allergen specific immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007;62:317-24.
- **Creticos PS, Maloney J, Bernstein DI, et coll.** Randomized controlled trial of a ragweed allergy immunotherapy tablet in North American and European adults. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1342-9.
- **Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS).** La rhinite allergique au Québec, Québec, Direction des communications. 2011 :14 p. [En ligne. Page consultée le 28 octobre 2014] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2011/11-202-04W.pdf>.
- **Nolte H, Hebert J, Berman G, et coll.** Randomized controlled trial of ragweed allergy immunotherapy tablet efficacy and safety in North American adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:450-6.

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).