RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ITULAZAX 12 SQ-Bet lyophilisat sublingual

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau blanc (*Betula verrucosa*), 12 SQ-Bet* par lyophilisat sublingual.

* [SQ-Bet est l'unité de dose pour ITULAZAX. SQ est une méthode de standardisation de la puissance biologique, de la teneur en allergènes majeurs et de la complexité de l'extrait allergénique. Bet est une abréviation pour Betula.]

La teneur en allergène majeur Bet v 1 est déterminée à 194 microgrammes par lyophilisat sublingual, en moyenne, selon la méthode Ph Eur. L'efficacité clinique et l'innocuité des produits d'immunothérapie allergénique (ITA) dépendent aussi 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, blanc à blanc cassé, lyophilisé, avec image imprimée en creux.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ITULAZAX est indiqué chez les adultes et les enfants (à partir de 5 ans) pour le traitement de rhinite et/ou de conjonctivite allergiques, modérées à sévères, déclenchées par les pollens provenant du groupe homologue du bouleau blanc[1]. ITULAZAX est indiqué chez les patients présentant une histoire clinique de symptômes malgré l'utilisation d'une médication destinée à les alléger et un test positif de sensibilisation à un membre du groupe homologue du bouleau blanc (test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
La posologie recommandée chez les adultes et les enfants (à partir de 5 ans) est de 1 lyophilisat sublingual (12 SQ-Bet) par jour.

L'effet clinique durant la saison des pollens d'arbres (groupe homologue du bouleau blanc) a été démontré lorsque le traitement est instauré au moins 16 semaines avant le début présumé de la saison des pollens d'arbres (groupe homologue du bouleau blanc) et est maintenu tout au long de la saison.

Les directives de traitement internationales font référence à une période de traitement de 3 ans dans le cas d'une immunothérapie allergénique afin d'atteindre une modification l'évolution de la maladie. L'efficacité à long terme n'a pas encore été établie. Si aucune amélioration n'est observée durant la première année de traitement avec ITULAZAX, la poursuite du traitement n'est pas justifiée.

Sujets âgés
L'expérience clinique chez les patients de ≥ 65 ans d'âge est limitée.

Population pédiatrique
La posologie à utiliser chez l'enfant (5-17 ans) est la même que pour les adultes. L'expérience clinique dans le traitement de la rhinite allergique, associée ou non à une conjonctivite, avec ITULAZAX chez les enfants de moins de 5 ans n'a pas été établie. ITULAZAX n'est pas indiqué pour le traitement de la rhinite allergique, associée ou non à une conjonctivite, chez les enfants de moins de 5 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites en rubrique 4.8 et 5.1.

Mode d'administration
Le traitement par ITULAZAX doit être instauré par des médecins expérimentés dans le traitement des allergies. Afin de pouvoir évaluer d'éventuels effets indésirables et d'établir le traitement à administrer, la première prise de lyophilisat sublingual sera effectuée sous surveillance médicale et le patient doit être contrôlé pendant au moins une demi-heure.

ITULAZAX est un lyophilisat sublingual. Le comprimé de lyophilisat sublingual doit être prélevé avec des doigts secs de la plaquette thermoformée directement après ouverture de celle-ci et être placé sous la langue où il se dissout. Ne pas déglutir pendant environ 1 minute. Ne pas absorber d'aliments ni de boissons dans les 5 minutes qui suivent.

Si le traitement par ITULAZAX est interrompu pendant une durée allant jusqu'à 7 jours, le patient peut reprendre le traitement de lui-même. Si le traitement est interrompu pendant plus de 7 jours, un avis médical est recommandé avant la reprise du traitement.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des excipients (pour une la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.).

Patients présentant un VEF_1 <70% de la valeur théorique (après un traitement médicamenteux adapté) lors de l'instauration du traitement.

Patients ayant présenté une exacerbation sévère d'asthme au cours des 3 derniers mois avant instauration du traitement.

Patients avec un asthme non contrôlé au cours des 3 derniers mois avant l'instauration du traitement.

Patients présentant des maladies auto-immunes systémiques actives (aucune réaction au traitement) et patients présentant des défaillances du système immunitaire, des déficits immunitaires ou une immunodépression (voir rubrique 4.4).

Patients présentant une maladie néoplasique maligne, avec pertinence actuelle de la maladie.

Patients présentant une inflammation buccale aiguë sévère ou des plaies buccales (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions allergiques systémiques sévères
Le traitement doit être interrompu et un médecin doit être contacté en cas de réactions allergiques systémiques sévères, d'exacerbation sévère d'asthme, d'œdème pharyngé, de dysphagie, de dyspnée, de dysphonie, d'hypotension ou de sensation de constriction pharyngée. Les symptômes annonciateurs d'une réaction systémique peuvent inclure des flushs (bouffées vasomotrices), un prurit, une sensation de chaleur, un malaise général et une agitation/anxiété.

Une option pour le traitement de réactions allergiques systémiques sévères est l'adrénaline. Chez des patients traités par antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et/ou inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), les effets de l'adrénaline peuvent être potentialisés jusqu'à mettre en jeu le pronostic vital. Les effets de l'adrénaline peuvent être diminués chez les patients traités par 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 ITULAZAX chez les patients présentant une cardiopathie est limitée et une immunothérapie allergénique doit être prescrite avec précaution chez des patients présentant une maladie cardiovasculaire sévère.

L'instauration d'un traitement par ITULAZAX chez des patients ayant déjà présenté une réaction allergique systémique à une immunothérapie allergénique par voie sous-cutanée contre les pollens d'arbres doit être envisagée avec précaution et en ayant à disposition les traitements nécessaires en cas de survenue des réactions potentielles. L'expérience acquise depuis la commercialisation d'un comprimé sublingual similaire destiné au traitement de l'allergie aux pollens de graminées montre que le risque de réaction allergique sévère peut être plus important chez les patients ayant déjà présenté une réaction allergique systémique au cours d'une immunothérapie aux pollens de graminées par voie sous-cutanée.

Asthme
L'asthme est un facteur de risque connu pour des réactions allergiques systémiques sévères.

Une exacerbation asthmatique sévère au cours des 12 derniers mois est un facteur de risque connu d'exacerbations futures. Des données limitées sont disponibles sur le traitement par Itulazax dans cette situation.

ITUZALAX n'a pas été étudié chez des patients souffrant d'asthme sévère et/ou non contrôlé.

Les patients souffrant d'asthme doivent être informés de la nécessité d'être pris immédiatement en charge par un médecin si leur asthme s'aggrave.

Chez les patients souffrant d'asthme et qui sont atteints d'une infection aiguë des voies respiratoires, l'instauration d'un traitement par ITULAZAX doit être reportée jusqu'à ce que l'infection soit guérie.

Inflammation buccale
Chez les patients souffrant d'une inflammation buccale sévère (p.ex. de lichen plan buccal, d'ulcérations ou de muguet), de plaies dans la bouche, ou après une chirurgie bucco-dentaire, y compris une extraction dentaire, ou la perte d'une dent, l'instauration du traitement par ITULAZAX sera différée ou le traitement en cours devra être temporairement interrompu afin de permettre la guérison de la cavité buccale.

Réactions allergiques locales
Un traitement par ITULAZAX expose le patient aux allergènes qui provoquent les symptômes allergiques. De ce fait, des réactions allergiques locales peuvent survenir durant le traitement. Ces réactions sont généralement légères ou modérées, mais des réactions plus sévères peuvent survenir. En cas d'apparition de réactions indésirables locales significatives induites par le traitement, une pharmacothérapie allergénique (p.ex. un antihistaminique) doit être envisagée.

Œsophagite à éosinophiles
Des cas d'œsophagite à éosinophiles ont été rapportés avec ITULAZAX. Chez les patients présentant des symptômes gastro-œsophagiens sévères ou persistants tels que dysphagie ou dyspepsie, le traitement par ITULAZAX devra être interrompu et un avis médical sera requis.

Maladies auto-immunes en rémission
Les données disponibles concernant un traitement par immunothérapie allergénique chez des patients présentant des maladies auto-immunes en rémission, sont limitées. ITULAZAX doit ainsi être prescrit avec précaution chez ces patients.

Vaccination simultanée
Il n'existe aucune expérience clinique concernant une vaccination simultanée et un traitement par ITULAZAX. Une vaccination peut être administrée sans interrompre le traitement par ITULAZAX après une évaluation médicale de l'état général du patient.

Allergie au poisson
ITULAZAX peut contenir des traces de protéines de poisson. Les données disponibles n'ont pas indiqué un risque accru de réactions allergiques chez des patients atteints d'allergie au poisson.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par lyophilisat sublingual, 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 chez l'homme et aucune source n'a indiqué des interactions médicamenteuses potentielles. L'administration concomitante de médicaments symptomatiques de l'allergie peut augmenter le niveau de tolérance du patient à l'immunothérapie, ce qui doit être pris en considération à l'arrêt de ces médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Aucune donnée clinique relative à l'utilisation d'ITULAZAX 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 ITULAZAX ne doit pas être initié au cours de la grossesse. Si une grossesse survient en cours de traitement, le traitement pourra se poursuivre après évaluation de l'état général de la patiente (incluant la fonction pulmonaire) ainsi que de ses réactions lors d'une précédente administration d'ITULAZAX. En cas d'asthme préexistant, une surveillance étroite est recommandée pendant la grossesse.

Allaitement
Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'utilisation d'ITULAZAX au cours de l'allaitement. Des effets sur les enfants allaités ne sont pas attendus.

Fertilité
Aucune donnée clinique concernant l'effet d'ITULAZAX sur la fertilité n'est disponible. Lors d'une étude de toxicité en administrations réitérées chez des souris naïves, aucun effet n'a été observé sur les organes de reproduction des animaux des deux sexes.

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

Un traitement par ITULAZAX n'a aucun ou n'a qu'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 patients traités par ITULAZAX doivent essentiellement s'attendre à des réactions allergiques locales légères à modérées au cours des premiers jours du traitement, disparaissant dans les quelques mois (dans de nombreux cas après une semaine ou deux). Dans la majorité des cas, les réactions apparaissent généralement dans les 10 minutes suivant la prise d'ITULAZAX, chaque jour, et s'apaisent dans l'heure. Des réactions allergiques plus sévères peuvent apparaître (voir rubrique 4.4).

Tableau des effets indésirables:
Les effets indésirables associés à ITULAZAX observés lors d'essais cliniques contrôlés contre placebo chez des patients adultes et lors de la surveillance après la commercialisation du produit sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Les réactions indésirables sont regroupées selon leur fréquence de survenue: 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) et inconnu (ne peut pas être estimé en fonction des données disponibles).

Classes organiques	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	***Fréquent***	Syndrome d'allergie orale
	Inconnu	Réaction anaphylactique
Affections du système nerveux	***Fréquent***	Dysgueusie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	***Très fréquent***	Prurit auriculaire
Affections oculaires	***Fréquent***	Symptômes de conjonctivite allergique*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux	***Très fréquent***	Irritation de la gorge
	Fréquent	Toux, gorge sèche, dysphonie, dyspnée, douleur oropharyngée, œdème pharyngé, paresthésie pharyngée, rhinite
	Peu fréquent	Œdème laryngé, sensation de constriction du pharynx
Affections gastro-intestinales	***Très fréquent***	Œdème buccal, prurit oral, paresthésie orale, prurit de la langue
	Fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, dysphagie, reflux gastro-œsophagien, glossodynie, hypoesthésie orale, œdème labial, prurit labial, nausées, gêne buccale, érythème de la muqueuse buccale, stomatite, langue gonflée
	Peu fréquent	Glossite, ampoules labiales, ulcération buccale, irritation œsophagienne
	Fréquence indéterminée	Œsophagite à éosinophiles
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	***Fréquent***	Urticaire
	Peu fréquent	Angio-œdème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	***Fréquent***	Douleur thoracique, sensation de corps étranger

*Les symptômes de conjonctivite allergique comprennent généralement une hyperémie conjonctivale, une irritation oculaire, un œdème/gonflement oculaire, un œdème des paupières, un prurit oculaire, une augmentation du larmoiement et une hyperémie oculaire.

Description d'une sélection de réactions indésirables
Une immunothérapie allergénique par ITULAZAX implique une administration répétée d'un allergène naturel auquel le patient est allergique. Lors de l'instauration du traitement, les patients doivent être informés des réactions indésirables qu'ils sont susceptibles d'éprouver et de la façon de les gérer afin de déterminer les attentes en termes de traitement et d'en optimiser le respect.

Des réactions allergiques locales se sont manifestées dans le système respiratoire supérieur ou gastrointestinal. Un prurit buccal a été signalé chez 38% des patients, une irritation de la gorge chez 29% d'entre eux et un prurit de la langue chez 13% d'entre eux.

Des réactions allergiques systémiques, incluant des réactions anaphylactiques, sont des risques connus chez les patients à qui une immunothérapie allergénique est administrée et sont considérées comme un effet de classe.

Les symptômes du syndrome d'allergie orale peuvent survenir avec la consommation de certains légumes crus, fruits ou noix. Le traitement par ITULAZAX peut aggraver les symptômes du syndrome d'allergie orale préexistant et certains nouveaux cas de syndrome d'allergie orale ont été rapportés. Les symptômes surviennent généralement au début du traitement et peuvent disparaître lorsque le traitement se poursuit.

Population pédiatrique
Le profil de tolérance d'ITULAZAX chez les enfants (5-17 ans) est établi à partir des données d'essais cliniques multicentriques menés dans plusieurs pays, contrôlés versus placebo et en double aveugle. Dans l'ensemble, le profil de tolérance chez les enfants traités par ITULAZAX a été similaire à celui observé chez les adultes. La majorité des effets indésirables étaient légers à modérés et ont été observés de façon similaire en fréquence et catégorie chez les enfants et les adultes.

Eczéma, céphalées, gonflement de la bouche, prurit nasal, érythème de la muqueuse buccale, douleur buccale, gêne oropharyngée, gonflement pharyngé, éruption cutanée, rhinite allergique et gêne linguale ont été rapportés à une fréquence considérée comme fréquente (≥ 1/100 à < 1/10). Réaction anaphylactique, catarrhe, douleur œsophagienne, hypersécrétion salivaire et sensation de gorge serrée ont été rapportés à une fréquence considérée comme peu fréquente (≥ 1/1 000 à < 1/100).

Aucune donnée n'est disponible chez les enfants de moins de 5 ans traités par ITULAZAX.

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 l'Agence fédérale des médicaments et des

produits de santé.
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Lors d'une étude de phase I, des sujets adultes souffrant de rhinite et/ou de conjonctivite allergiques, déclenchées par les pollens de bouleau blanc, ont été exposés à des doses allant jusqu'à 24 SQ-Bet. Chez les enfants, il n'y a pas de données disponibles relatives à une exposition à des doses supérieures à la dose journalière recommandée de 12 SQ-Bet.

Si des doses supérieures à la dose quotidienne recommandée sont prises, le risque d'effets indésirables augmente, y compris le risque de réactions allergiques systémiques ou de réactions allergiques locales sévères. En cas de réactions allergiques systémiques sévères, d'exacerbation sévère d'asthme, d'œdème pharyngé sévère, de dysphagie, de dyspnée, de dysphonie, d'hypotension ou de sensation de constriction du pharynx, une évaluation médicale immédiate s'impose. Ces réactions doivent être traitées à l'aide d'une médication symptomatique pertinente.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: Extraits allergéniques, pollen d'arbres
Code ATC : V01AA05

Mécanisme d'action
ITULAZAX est un extrait allergénique destiné à l'immunothérapie de rhinites et/ou de conjonctivites déclenchées par des pollens d'arbres (groupe homologue du bouleau blanc). Une immunothérapie allergénique consiste en l'administration répétée d'allergènes à un individu allergique dans le but de modifier sa réponse immunologique à l'allergène.

L'activité pharmacodynamique d'une immunothérapie allergénique a pour cible le système immunitaire mais le mécanisme d'action exact à l'origine de l'effet clinique n'est pas totalement compris. Toutefois, plusieurs études ont démontré que la réponse immunologique à une immunothérapie allergénique se caractérise par l'induction d'IgG_4 spécifique de l'allergène. L'IgG_4 spécifique de l'allergène est en compétition au niveau de la liaison des IgE avec les allergènes et réduit ainsi l'activation de cellules immunitaires.
La réduction de la liaison des IgE à l'allergène du bouleau blanc a été confirmée chez des sujets traités par ITULAZAX et s'est accompagnée de l'induction d'une réponse systémique aux IgG_4 induite par le traitement et spécifique du bouleau blanc.
Une réactivité croisée étendue des IgE a été observée vis-à-vis des arbres homologues du bouleau blanc avant l'instauration du traitement, ce qui indique une sensibilisation allergique aux arbres faisant partie de ce groupe et un niveau comparable de réactivité croisée des IgG_4 vis-à-vis d'arbres homologues du bouleau blanc a été observée après traitement par ITULAZAX. L'augmentation des taux d'IgG_4 a été observée après environ 1 mois de traitement et a été conservée durant toute la période de traitement.

Un traitement par ITULAZAX entraîne également une augmentation des niveaux sériques des IgG_4 spécifiques de la pomme (Mal d 1).

Efficacité clinique et innocuité
L'efficacité et l'innocuité d'ITULAZAX dans le traitement de la rhinite et/ou de la conjonctivite allergiques, induites par les pollens de bouleau blanc, avec ou sans asthme (non contrôlé/partiellement contrôlé) ont été démontrées au cours de 3 études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo (1 phase II et 2 phase III). En règle générale, ITULAZAX a été bien toléré chez des sujets allergiques aux pollens de bouleau blanc et aucun souci de sécurité majeur n'a été détecté. ITULAZAX entraîne une amélioration du contrôle des symptômes et de la qualité de vie, liés à un soulagement des symptômes et à une diminution du recours à une pharmacothérapie allergénique/médication soulageant les symptômes. Les résultats en termes d'efficacité des 3 études sont décrits ci-dessous.

Phase II (TT-03)
L'étude de phase II consistait en une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, menée dans une chambre d'exposition aux allergènes, moyennant des doses de 2, 7 et 12 SQ-Bet (ITULAZAX) chez 219 adultes souffrant de rhino-conjonctivite induite par des pollens de bouleau blanc. Le groupe ITULAZAX ayant reçu 12 SQ-Bet incluait 54 sujets et le groupe placebo en comptait 56. Les sujets ont été exposés à des pollens de bouleau blanc avant instauration du traitement et après 8, 16 et 24 semaines de traitement et à des pollens de chêne avant instauration du traitement et après 24 semaines de traitement. Le critère primaire portait sur le score total moyen des symptômes durant la semaine 24 de la session d'exposition au bouleau blanc. Le score total des symptômes a été calculé comme la somme du score total des symptômes nasaux et oculaires.

Le traitement par ITULAZAX a entraîné une réduction du score total des symptômes durant une exposition aux pollens de bouleau blanc, en comparaison avec le placebo, après 16 semaines de traitement, ce qui a été maintenu jusqu'à la fin de l'étude, après 24 semaines de traitement (Tableau 1). Le traitement par ITULAZAX a également débouché sur une réduction du score total des symptômes durant une exposition aux pollens de chêne après 24 semaines de traitement (Tableau 1). Les résultats suggèrent que l'efficacité clinique d'ITULAZAX est similaire durant une exposition aux pollens de bouleau blanc ou de chêne.

Tableau 1 Analyses relatives aux scores des symptômes durant des sessions bouleau blanc et chêne (TT-03)

Critères primaires	N	Moyenne ajustée	Différence absolue (placebo - ITULAZAX) [IC 95 %]	% relative au placebo [IC 95%]	valeur de p*
TSS moyen durant la semaine 16 de session placebo (FAS modifié)					
Placebo	56	7,89	---	---	
ITULAZAX	54	6,18	1,70 [0,22 ; 3,18]	22 [3,18 ; 37,28]	0,02
TSS moyen durant la semaine 24 de session bouleau blanc (FAS modifié)					
Placebo	56	7,10	---	---	
ITULAZAX	54	5,29	1,81 [0,33 ; 3,28]	25 [5,32 ; 42,51]	0,02
Critère secondaire prédéfini	**N**	**Moyenne ajustée**	**Différence absolue (placebo - ITULAZAX) [IC 95 %]**	**% relatif au placebo [IC 95%]**	**valeur de p***
TSS moyen durant la semaine 24 de session chêne (FAS modifié)					
Placebo	56	7,47	---	---	
ITULAZAX	54	5,70	1,77 [0,18 ; 3,37]	24 [2,96 ; 41,31]	0,03

N = nombre de sujets inclus l'analyse, FAS modifié = tous les sujets avec observations, la valeur de p* pour le test représente une différence absolue de 0.
La variable de réponse dans l'analyse était : la racine carrée du TSS moyen (les résultats ont été reconvertis selon l'échelle d'origine). L'analyse était basée sur un modèle LME avec traitement, visite (8, 16 et 24 semaines) et leur interaction bifactorielle en tant qu'effets de classes fixes, la moyenne TSS à la ligne de base en tant que variable de régression fixe et la cohorte de chambre et le sujet en tant que variables de classe aléatoires.
TSS = score total des symptômes ; IC = intervalle de confiance

Phase III (TT-04)
L'étude de phase III consistait en une étude multinationale randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo sur 634 adultes et adolescents (âgés de 12 à 65 ans), atteints de rhinite et/ou conjonctivité allergiques induites par des pollens de bouleau blanc.
Les sujets ont reçu ITULAZAX (12 SQ-Bet) ou un placebo pendant environ 16 semaines avant le début de la saison des pollens d'arbres et ont continué pendant toute la saison, selon une durée moyenne de traitement de 32 semaines.

Le critère principal était le score combiné total moyen (TCS) de symptômes de rhino-conjonctivite et l'utilisation de médicaments durant la saison des pollens de bouleau blanc (BPS).

Les critères secondaires clés prédéfinis était le TCS durant la saison des pollens d'arbres (TPS), qui était définie par les saisons combinées des pollens d'aulne, de noisetier et de bouleau blanc et le score quotidien moyen des symptômes de rhinoconjonctive (DSS) durant la BPS et la TPS. Les critères secondaires prédéfinis incluent le score quotidien de médication (DMS) durant la BPS et la TPS.

Le traitement par ITULAZAX a débouché sur un effet statistiquement significatif du traitement à la fois durant la BPS et la TPS. Les sujets traités par ITULAZAX ont éprouvé des réductions des scores des symptômes et médicamenteux en comparaison avec le placebo, pendant une moyenne de 50 jours (durée moyenne de la TPS) (Tableau 2).

Tableau 2 Analyses relatives aux scores de symptômes et médicamenteux durant les saisons polliniques (TT-04)

Critère primaire	N	Moyenne ajustée	Différence absolue (placebo - ITULAZAX) [IC 95 %]	% relative au placebo [IC 95%]	valeur de p*
TCS moyen durant la BPS (FASBPS)					
Placebo	292	7,62	---	---	
ITULAZAX	283	4,61	3,02 [1,99 ; 4,05]	40 [28,24 ; 49,51]	<0,0001
Critères secondaires clés prédéfinis	**N**	**Moyenne ajustée**	**Différence absolue (placebo - ITULAZAX) [IC 95 %]**	**% relative au placebo [IC 95%]**	**valeur de p***
TCS moyen durant la TPS (FASBPS)					
Placebo	292	6,22	---	---	
ITULAZAX	283	3,95	2,27 [1,44 ; 3,11]	37 [24,99 ; 46,62]	<0,0001
DSS moyen durant la BPS (FASBPS)					
Placebo	292	3,60	---	---	
ITULAZAX	283	2,28	1,32 [0,84 ; 1,81]	37 [25,29 ; 46,70]	<0,0001
DSS moyen durant la TPS (FASBPS)					
Placebo	292	3,02	---	---	
ITULAZAX	283	2,03	0,99 [0,60 ; 1,38]	33 [21,45 ; 42,56]	<0,0001
Critères secondaires prédéfinis	**N**	**Moyenne ajustée**	**Différence absolue (placebo - ITULAZAX) [IC 95 %]**	**% relative au placebo [IC 95%]**	**valeur de p***
DMS moyen durant la BPS (FASBPS)					
Placebo	292	3,21	---	---	
ITULAZAX	283	1,63	1,58 [0,94 ; 2,22]	49 [33,38 ; 62,41]	<0,0001
DMS moyen durant la TPS (FASBPS)					
Placebo	292	2,58	---	---	
ITULAZAX	283	1,37	1,20 [0,69 ; 1,72]	47 [30,47 ; 60,29]	<0,0001
TCS moyen durant la saison de pollens d'aulne et de noisetier (FASBPS)					
Placebo	286	4,07	---	---	
ITULAZAX	278	2,87	1,21 [0,46 ; 1,96]	30 [12,61 ; 43,80]	0,0015

N = nombre de sujets avec observations, IC = intervalle de confiance, TCS = score combiné total, BPS = saison des pollens de bouleau blanc, TPS = saison des pollens d'arbres, FASBPS = sujets dans le cadre global d'analyse avec observation durant la BPS, DSS = score quotidien des symptômes = DMS = score quotidien de médication, la valeur de p* pour le test représente une différence absolue de 0.
Le DSS représentait la somme de 4 symptômes de rhinite et de 2 symptômes de conjonctivite (plage 0-18).
Le DMS représentait la somme de la médication de sauvegarde fournie par le sponsor (plage 0-20).
TPS : définie comme les jours inclus dans une quelconque des saisons de pollens de noisetier, d'aulne et de bouleau blanc.
BPS : La date de départ était définie comme le premier jour de 3 jours consécutifs de quantités de pollens ≥30 grains/m^3 et la date de fin était définie comme le dernier jour dans la dernière occurrence de 3 jours consécutifs de quantités de pollens de bouleau blanc ≥30 grains/m^3.
Saisons de l'aulne et du noisetier : La date de départ était définie comme le premier jour de 3 jours consécutifs de quantités de pollens ≥10 grains/m^3 et la date de fin était définie comme le dernier jour dans la dernière occurrence de 3 jours consécutifs de quantités de pollens de bouleau blanc ≥10 grains/m^3.

Les critères secondaires additionnels ont soutenu l'effet global du traitement par ITULAZAX. Les sujets traités par ITULAZAX ont signalé plus de jours avec des symptômes allergiques légers de rhino-conjonctivite en comparaison avec les sujets placebo (jours satisfaisants) et moins de jours avec des symptômes sévères de rhino-conjonctivite durant la BPS (Tableau 3). La qualité de vie en cas de rhinite, telle que mesurée par RQLQ s'est également améliorée pour les sujets dans le groupe ITULAZAX en comparaison avec le placebo (Tableau 4). Les résultats ont indiqué un bien-être

généralement amélioré pour les sujet traités par ITULAZAX.

Tableau 3 Analyses de la proportion estimée de jours satisfaisants et sévères durant la BPS (FASBPS) (TT-04)

Critères secondaires prédéfinis	N	Estimation	IC 95 %	valeur de p
Proportion estimée de jours satisfaisants durant la BPS (%)				
Placebo	292	42,65		
ITULAZAX	283	58,80		
	OR	1,92	[1,79 ; 2,06]	<0,0001
Proportion estimée de jours sévères durant la BPS (%)				
Placebo	292	22,62		
ITULAZAX	283	12,12		
	OR	0,47	[0.43 ; 0.52]	<0,0001

BPS = saison de pollens de bouleau blanc, FASBPS = sujets dans le cadre d'analyse complet avec observation durant la BPS, N = nombre de sujets avec observations, IC = intervalle de confiance, OR = odds ratio.
OR : calculé comme placebo/actif.
Jour satisfaisant : jour sans prise d'antihistaminiques ou de gouttes oculaires à base d'olopatadine et aucun score individuel des symptômes supérieur à 1 (satisfaisant).
Jour sévère : jour avec DSS ≥6 et au moins 2 symptômes modérés ou 1 symptôme sévère.

Tableau 4 Analyses du RQLQ global saisonnier durant la BPS (FASBPS) (TT-04)

Critère secondaires prédéfinis	N	Moyenne ajustée	Réduction absolue (ITULAZAX - placebo) [IC 95 %]	valeur de p
Placebo	292	1,45		
ITULAZAX	283	0,99	-0,45 [-0,63 ; -0,28]	<0,0001

RQLQ = qualité de vie en cas de rhino-conjonctivite, BPS = saison de pollens de bouleau blanc, FASBPS = sujets dans le cadre d'analyse complet avec observation durant la BPS, N = nombre de sujets avec observations, IC = intervalle de confiance.

Phase III (TT-06)
L'essai de phase III était un essai multicentrique mené dans plusieurs pays, randomisé, en double aveugle et contrôlé *versus* placebo, mené auprès de 952 enfants (5-17 ans) atteints de rhinite allergique modérée à sévère, associée ou non à une conjonctivite induite par le pollen de bouleau et d'arbres appartenant au groupe homologue du bouleau.
Les sujets ont reçu ITULAZAX (12 SQ-Bet) ou un placebo pendant environ 12 semaines avant le début de la saison de pollen d'arbres puis pendant toute la saison avec une durée de traitement moyenne de 36 semaines.

Le critère d'évaluation principal était le score moyen total combiné (TCS) au cours de la saison des pollens de bouleau (BPS). Le TCS est la somme du score quotidien de symptômes de rhinoconjonctivite (DSS) et du score médicamenteux quotidien de rhinoconjonctivite (DMS).

Les critères d'évaluation secondaires principaux étaient le TCS moyen pendant la saison de pollen d'arbres (TPS), le DSS moyen pendant la BPS et la TPS, puis le DMS moyen pendant la BPS et la TPS. La saison TPS a été définie comme la saison combinée des pollens d'aulne, de noisetier, de bouleau et de chêne.

Le traitement par ITULAZAX a démontré une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente du TCS à la fois pour la BPS et la TPS chez les sujets traités comparés au groupe placebo. Les résultats ont été corroborés par des réductions à la fois du DSS et du DMS par rapport au groupe placebo durant la BPS et la TPS.

Les analyses *post-hoc* des sous-groupes ont montré une différence absolue de 1,81, IC 95 % [0,85 ; 2,77] (différence relative de 26,6 %) pour le TCS pendant le BPS entre le groupe des sujets de 5 à 11 ans traités par ITULAZAX comparé au groupe placebo (n = 597). Le traitement par ITULAZAX des sujets âgés de 12 à 17 ans a entraîné une différence absolue de 0,17, IC 95 % [-0,91 ; 1,25] (différence relative de 3,5%) pour le TCS pendant la BPS comparé au groupe placebo (n = 355).

L'effet du traitement peut varier d'un patient à l'autre en fonction de leur état asthmatique.

Les analyses *post-hoc* du critère d'évaluation principal (TCS pendant la BPS) pour les sujets âgés de 5 à 17 ans avec ou sans asthme à l'inclusion, comparées au placebo, ont montré une différence absolue de 1,85 (IC 95 % [0,62 ; 3,08]) chez les sujets présentant un asthme concomitant et une différence absolue de 0,76 (IC 95 % [-0,11 ; 1,64]) chez les sujets non asthmatiques à l'inclusion.

Les analyses *post-hoc* du critère d'évaluation principal (TCS pendant BPS) chez les sujets âgés de 5 à 11 ans avec ou sans asthme à l'inclusion, comparées au placebo, ont montré une différence absolue de 2,64 (IC 95 % [1,00 ; 4,28]) chez les sujets présentant un asthme concomitant et une différence absolue de 1,36 (IC 95 % [0,17 ; 2,56]) chez les sujets non asthmatiques à l'inclusion.

Les analyses *post-hoc* du critère d'évaluation principal (TCS pendant la BPS) chez les sujets âgés de 12 à 17 ans avec ou sans asthme à l'inclusion, comparées au placebo, ont montré une différence absolue de 0,63 (IC 95 % [-1,30 ; 2,56]) chez les sujets présentant un asthme concomitant et une différence absolue de -0,03 (IC 95 % [-1,34 ; 1,28]) chez les sujets non asthmatiques à l'inclusion.

Une analyse groupée du TCS pendant le BPS de deux essais de phase III chez des sujets âgés de 5 à 65 ans présentant une rhinite allergique modérée à sévère, associée ou non à une conjonctivite, induite par le pollen de bouleau et d'arbres appartenant au groupe homologue du bouleau, traités par ITULAZAX ou par un placebo (TT-04 et TT-06), a montré une différence absolue de 2,35 (IC 95 % [1,31 ; 3,39] chez les sujets asthmatiques à l'inclusion (n = 583) et de 1,21 (IC 95 % [0,46 ; 1,96] chez les sujets non asthmatiques à l'inclusion (n = 1 003).

Tableau 5 Analyses des scores de symptômes et de médicaments durant les saisons polliniques (FAS) (TT-06)

Critère primaire	N	Moyenne ajustée (ET)	Différence absolue [IC 95%]	Différence relative (%) [IC 95%]	Valeur de p
TCS moyen au cours de la BPS					
Placebo	479	5,87 (0,34)	1,13 [0,42; 1,84]	19,2 [7,6; 29,5]	0,0019
ITULAZAX	473	4,74 (0,30)			
Critères secondaires principaux	**N**	**Moyenne ajustée (ET)**	**Différence absolue [IC 95%]**	**Différence relative (%) [IC 95%]**	**Valeur de p**
TCS moyen au cours de la TPS					
Placebo	479	4,51 (0,26)	0,76 [0,26; 1,26]	16,8 [6,1; 26,4]	0,0031
ITULAZAX	473	3,75 (0,23)			
DSS moyen au cours de la BPS					
Placebo	479	2,76 (0,17)	0,28 [-0,06; 0,63]	10,2 [-2,5; 21,4]	0,1115
ITULAZAX	473	2,48 (0,16)			
DSS moyen au cours de la TPS					
Placebo	479	2,30 (0,14)	0,20 [-0,07; 0,46]	8,7 [-3,0; 19,1]	0,1421[a]
ITULAZAX	473	2,10 (0,14)			
DMS moyen au cours de la BPS					
Placebo	479	2,40 (0,23)	0,80 [0,39; 1,22]	33,5 [18,1; 46,5]	0,0001[a]
ITULAZAX	473	1,59 (0,19)			
DMS moyen au cours de la TPS					
Placebo	479	1,71 (0,16)	0,50 [0,22; 0,78]	29,2 [14,1; 42,0]	0,0005[a]
ITULAZAX	473	1,21 (0,13)			

BPS = saison des pollens de bouleau, IC = intervalle de confiance, DMS = score médicamenteux quotidien de rhinoconjonctivite, DSS = score quotidien de symptômes de rhinoconjonctivite, N = nombre de sujets en FAS (full analysis set ou échantillon d'analyse complet), valeur de p = la valeur de p est pour le test de supériorité (> 0), ET = écart-type, TCS = score total combiné, TPS = saison des pollens d'arbres.
N pour le groupe placebo est composé de 460 observations et de 19 observations imputées au cours de la BPS et de 464 observations et de 15 observations imputées au cours de la TPS.
N pour le groupe ITULAZAX est composé de 455 observations et de 18 observations imputées au cours de la BPS et de 457 observations et de 16 observations imputées au cours de la TPS.
Différence absolue : placebo-ITULAZAX, différence relative : (placebo-ITULAZAX)/placebo.
Des imputations multiples ont été utilisées pour combler les données manquantes sur la base d'hypothèses précédemment définies. La racine carrée du critère d'évaluation a été analysée dans un modèle LME (Linear Mixed Effects) incluant le traitement, la cohorte et le groupe d'âge comme effets fixes, et la station pollinique au sein de la cohorte comme effet aléatoire avec différentes erreurs résiduelles spécifiées pour chaque groupe de traitement. La différence absolue a été estimée après imputation des données.
DSS : défini par la somme de 4 symptômes de rhinite et de 2 symptômes de conjonctivite (allant de 0 à 18).
DMS : défini par la somme des medicaments symptomatiques de rhinoconjonctivite fournis par le promoteur (allant de 0 à 20).
TPS : défini par les jours inclus dans les saisons polliniques d'aulne, de bouleau, de noisetier, de chêne.
BPS : la date de début a été définie comme étant le premier jour de 3 jours consécutifs avec un nombre de grains de pollen de bouleau ≥ 30 grains/m^3 et la date de fin a été définie comme le dernier jour de la dernière occurrence de 3 jours consécutifs avec un nombre de grains de pollen de bouleau ≥ 30 grains/m^3.
[a]Valeur de p observée (non corrigée pour la multiplicité)

Pour n'importe quel jour de la BPS, la probabilité d'avoir un jour sévère était environ 20 % plus élevée dans le groupe placebo que dans le groupe ITULAZAX, et de même, la probabilité d'avoir un jour « bien » ou un jour sans symptômes était environ 20 à 25 % plus faible dans le groupe placebo. Les résultats indiquent une amélioration générale du bien-être des sujets traités par ITULAZAX.

Tableau 6 Nombre de jours sévères, jours « bien » et sans symptômes durant la BPS (FAS) (TT-06)

Critères secondaires	N	Estimation	[IC 95%]	Valeur de p
Estimation de la proportion de jours sévères pendant de la BPS				
Placebo	479	0,21	[0,17; 0,26]	
ITULAZAX	473	0,19	[0,15; 0,24]	
	OR	1,14	[1,05; 1,24]	0,0020
Estimation de la proportion de jours « bien » pendant la BPS				
Placebo	479	0,36	[0,31; 0,42]	
ITULAZAX	473	0,42	[0,36; 0,48]	
	OR	0,78	[0,72; 0,83]	<0,0001
Estimation de la proportion de jours sans symptômes pendant la BPS				
Placebo	479	0,20	[0,15; 0,26]	
ITULAZAX	473	0,23	[0,17; 0,31]	
	OR	0,81	[0,75; 0,87]	<0,0001

BPS = saison des pollens de bouleau, FAS = analyse sur l'ensemble des données disponibles (full analysis set), N = nombre de sujets en FAS,
N pour le groupe placebo est composé de 460 observations et de 19 observations imputées.
N pour le groupe ITULAZAX est composé de 455 observations et de 18 observations imputées.
IC = intervalle de confiance, OR = odds ratio.
OR : calculé comme placebo/actif.
Jour sévère : jour avec DSS ≥ 6 et au moins 2 symptômes modérés ou 1 symptôme sévère.
Jour « bien » : jour sans prise de médicaments symptomatiques de rhinoconjonctivite (DMS = 0 et DSS ≤ 2)
Jour sans symptôme : jour sans symptôme et sans prise de médicaments de secours (TCS = 0)

Population pédiatrique
L'efficacité d'ITULAZAX chez des adolescents atteints de rhinite et/ou de conjonctivite allergiques induites par des pollens de bouleau blanc a également été étudiée dans le cadre de l'étude TT-04 (n=25 ITULAZAX, n=32 placebo). Les données sont limitées, mais un traitement par ITULAZAX a entraîné une réduction relative de 31 % (réduction absolue 1,94) concernant le TCS, en comparaison avec le placebo durant la saison des pollens de bouleau blanc pour le sous-groupe d'adolescents. L'innocuité d'ITULAZAX chez des adolescents atteints de rhinite et/ou de conjonctivite allergiques induites par des pollens de bouleau blanc a également été étudiée dans le cadre de l'étude TT-02 (phase II) et de l'étude TT-04. Une comparaison descriptive de données d'innocuité regroupées a indiqué que la tolérance pour ITULAZAX est similaire chez les adultes et les adolescents.

L'efficacité d'ITULAZAX chez les enfants (5-17 ans) atteints de rhinite allergique, associée ou non à une conjonctivite induite par le pollen de bouleau, a été étudiée dans l'essai TT-06 (n = 473 ITULAZAX, n = 479 placebo). Le traitement par ITULAZAX a entraîné une différence absolue de 1,13 (différence relative de 19,2%) du TCS par rapport au placebo pendant la saison du pollen de bouleau. Le profil de tolérance est similaire chez les enfants et les adultes.

L'Agence européenne des Médicaments a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats d'études portant sur ITULAZAX chez des enfants de moins de 5 ans dans le cas de rhinite/rhino-conjonctivite induite par des pollens de bouleau blanc (traitement de la rhinite/rhinoconjonctivite allergique)(voir rubrique 4.2 pour des informations concernant une utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune étude clinique du profil pharmacocinétique et du métabolisme d'ITULAZAX n'a été réalisée. L'effet d'une immunothérapie allergénique est médié par des mécanismes immunologiques et les informations disponibles sur les propriétés pharmacocinétiques sont limitées.

Les molécules actives d'un extrait allergénique sont essentiellement composées de protéine. Dans le cas de l'immunothérapie allergénique administrée par voie sublinguale, des études ont montré l'absence d'absorption passive des allergènes à travers la muqueuse buccale. Des données indiquent que les allergènes seraient captés activement à travers la muqueuse buccale par les cellules dendritiques, en particulier les cellules de Langerhans. Les allergènes non absorbés de cette façon seraient hydrolysés en acides aminés et en petits polypeptides dans la lumière des voies digestives. Aucune donnée ne suggère que les allergènes présents dans ITULAZAX soient significativement absorbés dans le système vasculaire après administration sublinguale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études conventionnelles de toxicité générale, de génotoxité et de toxicologie en relation avec la reproduction, menées chez la souris n'ont pas mis en évidence des risques particuliers pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilité

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver dans la tablette thermoformée d'origine afin de protéger de l'humidité. Ce produit médical ne requiert pas des conditions de stockage spéciales en termes de température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tablettes thermoformées aluminium/aluminium, dans carton extérieur. Chaque tablette thermoformée contient 10 lyophilisats sublinguaux.
Taille d'emballage: 30 et 90.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

ALK-Abelló A/S
Bøge Allé 6-8
2970 Hørsholm
Danemark

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE543626

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

Date de première autorisation: 11/07/2019
Date de dernier renouvellement: 16/11/2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d’approbation: 12/2025

[1] Groupe homologue du bouleau blanc: *Betula verrucosa* (bouleau blanc), *Alnus glutinosa* (aulne), *Carpinus betulus* (charme), *Corylus avellana* (noisetier), *Quercus alba* (chêne) et *Fagus sylvatica* (hêtre).