

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ORYLMYTE 100 IR et 300 IR comprimés sublinguaux

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Extraits allergéniques standardisés d'acariens de la poussière de maison : *Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae* à parts égales, 100 IR* ou 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 100 IR contient 82,8 à 83,3 mg de lactose monohydraté.

Un comprimé sublingual de 300 IR contient 80,8 à 82,3 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sublingual.

Les comprimés de 100 IR sont blancs à beiges, ronds et biconvexes, tachetés de brun avec la mention « SAC » gravée sur une face et « 100 » gravé sur l'autre.

Les comprimés de 300 IR sont blancs à beiges, ronds et biconvexes, tachetés de brun avec la mention « SAC » gravée sur une face et « 300 » gravé sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ORYLMYTE est indiqué chez les adolescents (de 12 à 17 ans) et les adultes dans le traitement de la rhinite allergique ou de la rhinoconjonctivite modérée à sévère due aux acariens dont le diagnostic a été établi par une histoire clinique évocatrice et la positivité d'un test de sensibilisation aux acariens de la poussière de maison (prick-test cutané et/ou dosage d'IgE spécifiques).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement d'initiation

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

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

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 et les adolescents est de 300 IR par jour.

Durée du traitement

L'apparition de l'effet clinique est attendue environ 8 à 16 semaines après le début du traitement. Les recommandations internationales préconisent une durée de traitement de 3 ans par une immunothérapie allergénique pour aboutir à une modification de la maladie allergique, mais les seules données d'efficacité disponibles avec ORYLMYTE portent sur une période de 12 mois de traitement chez les adolescents (de 12 à 17 ans) et les adultes (voir rubrique 5.1). Il convient d'envisager d'interrompre le traitement si aucune amélioration n'est constatée au cours de la première année de traitement.

Population pédiatrique

La posologie est la même pour les adolescents (de 12 à 17 ans) et les adultes. L'efficacité d'ORYLMYTE chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas été établie. Les données disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8 et 5.1.

Population âgée

L'expérience clinique d'une immunothérapie par ORYLMYTE n'est pas disponible chez l'adulte de plus de 65 ans. ORYLMYTE n'est pas indiqué chez les adultes de plus de 65 ans (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

ORYLMYTE doit être prescrit aux patients présentant un diagnostic documenté et doit être initié par des médecins expérimentés dans le traitement des maladies allergiques.

Le médecin devra fournir au patient les informations appropriées sur le traitement et sur ses effets indésirables éventuels.

Le premier comprimé d'ORYLMYTE doit être pris sous surveillance médicale pendant au moins 30 minutes.

Il est recommandé de prendre ORYLMYTE pendant la journée en ayant rien d'autre dans la bouche. ORYLMYTE doit être placé sous la langue jusqu'à sa dissolution avant d'être avalé. Le patient ne devra ni boire ni manger dans les 5 minutes qui suivent la prise du médicament.

Interruption du traitement

Si le traitement par ORYLMYTE est interrompu pendant une durée inférieure ou égale à 7 jours, il pourra être repris par le patient. En cas d'interruption du traitement de plus de 7 jours, il est recommandé de contacter un médecin avant de reprendre le traitement.

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 sublinguale, des réactions allergiques sévères, incluant des troubles laryngopharyngés sévères ou des réactions allergiques systémiques peuvent survenir. Les patients doivent être informés des signes et symptômes associés aux réactions allergiques sévères. Si de telles réactions se produisent, ils doivent interrompre le traitement et alerter le service des urgences du centre médical le plus proche pouvant traiter les réactions allergiques sévères. 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 ORYLMYTE 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 ORYLMYTE. Il n'est pas recommandé d'interrompre brutalement le traitement de fond de l'asthme après le début du traitement par ORYLMYTE. Les patients souffrant d'asthme doivent être informés qu'ils doivent immédiatement consulter un médecin en cas d'aggravation soudaine de leur asthme.

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 ORYLMYTE.

Bêtabloquants

Les patients qui prennent des bêtabloquants 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 ORYLMYTE 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 ORYLMYTE. En cas de symptômes gastro-œsophagiens sévères ou persistants, telles qu'une dysphagie ou une douleur thoracique, le traitement par ORYLMYTE doit être interrompu et le patient doit être examiné par son médecin. Le traitement ne pourra être repris qu'après avis médical.

Maladies auto-immunes en rémission

ORYLMYTE 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.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

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 n'est disponible sur les risques éventuels de l'utilisation concomitante d'ORYLMYTE avec une immunothérapie concernant d'autres allergènes.

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant la vaccination au cours d'un traitement par ORYLMYTE. Un vaccin peut être administré sans interrompre le traitement par ORYLMYTE après évaluation médicale de l'état général du patient.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe que peu de données sur l'utilisation d'extraits allergéniques d'acariens chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ne mettent pas en évidence de risque accru pour le fœtus. La pertinence de ces études chez l'Homme est toutefois limitée car la voie d'administration chez les espèces testées est différente de l'administration sublinguale chez l'Homme.

Un traitement par ORYLMYTE ne doit pas être initié au cours de la grossesse (voir rubrique 4.3). En cas de survenue d'une grossesse en cours de traitement, ce dernier peut être poursuivi après évaluation de l'état général de la patiente et des réactions survenues lors de précédentes administrations d'ORYLMYTE.

Allaitement

Aucune donnée clinique concernant l'utilisation d'ORYLMYTE pendant l'allaitement n'est disponible. Aucun effet sur le nouveau-né/nourrisson allaité n'est à prévoir étant donné que l'exposition systémique à ORYLMYTE chez la femme qui allaite est jugée négligeable.

Fertilité

Il n'existe pas de données chez l'Homme concernant l'effet d'ORYLMYTE sur la fertilité.

Aucune étude sur la fertilité n'a été effectuée chez l'animal avec les substances actives d'ORYLMYTE. Cependant, une étude de toxicité en administration répétée avec des extraits allergéniques d'acariens n'a pas révélé d'effet délétère sur les organes reproducteurs mâles et femelles.

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

ORYLMYTE 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 sécurité

L'évaluation des effets indésirables issus des données d'études cliniques repose sur des essais durant lesquels 3 007 patients ont reçu au moins une dose de comprimé sublingual d'extraits d'acariens. Les effets indésirables les plus fréquents étaient des réactions au site d'administration : prurit buccal, œdème buccal, irritation de la gorge et prurit auriculaire.

Les effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée. Ils sont principalement apparus au cours des premiers jours de traitement et se sont atténués au cours des 3 mois suivants.

Tableau des effets indésirables

Parmi les 1 583 adultes et adolescents atteints de rhinite allergique due aux acariens ayant reçu ORYLMYTE dans le groupe de traitement à 300 IR, 909 (57 %) ont rapporté des effets indésirables. Ces effets indésirables sont énumérés ci-dessous par classe de système d'organes selon le dictionnaire MedDRA et par fréquence [très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)] ; dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par gravité décroissante :

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Peu fréquent	Gastro-entérite, rhinopharyngite, candidose buccale
	Rare	Bronchite, périodontite
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Syndrome d'allergie orale
	Rare	Allergie saisonnière
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Anxiété
	Rare	Irritabilité
Affections du système nerveux	Fréquent	Dysgueusie
	Peu fréquent	Sensation vertigineuse, céphalée, paresthésie
	Rare	Troubles de l'attention, hypoesthésie, somnolence, troubles de la parole, tremblements
Affections oculaires	Fréquent	Prurit oculaire
	Peu fréquent	Conjonctivite, œdème oculaire, augmentation de la sécrétion lacrymale

	Rare	Hyperhémie oculaire, blépharite, blépharospasme, irritation oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Très fréquent	Prurit auriculaire
	Peu fréquent	Vertiges, douleur à l'oreille, paresthésie de l'oreille,
	Rare	Congestion de l'oreille, acouphènes
Affections cardiaques	Rare	Tachycardie, palpitations
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Irritation de la gorge
	Fréquent	Œdème pharyngé, dyspnée, toux
	Peu fréquent	Œdème laryngé, trouble pharyngé, asthme, bronchospasme, sibilances, sensation de gorge serrée, dysphonie, épistaxis, gêne laryngée, paresthésie pharyngée, rhinite (congestion nasale, prurit nasal, rhinorrhée, éternuements)
	Rare	Hyperventilation, irritation laryngée, gêne nasale, hypoesthésie pharyngée, congestion des sinus
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Œdème buccal, prurit buccal
	Fréquent	Œdème de la langue, œdème labial, ulcération buccale, stomatite, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie, dysphagie, nausées, douleur oropharyngée, gêne oropharyngée, paresthésie orale, prurit de la langue, prurit labial,
	Peu fréquent	Œsophagite à éosinophiles, œdème palatal, gastrite, reflux gastro-œsophagien, formation de cloques oropharyngées, douleur œsophagienne, chéilite, sécheresse buccale, sécheresse de la gorge, glossite, glossodynie, hypoesthésie orale, affection buccale, affection des glandes salivaires, vomissements
	Rare	Œdème œsophagien, hémorragie buccale, syndrome de l'intestin irritable, selles fréquentes, mauvaise haleine, éructations, flatulences, odynophagie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Prurit
	Peu fréquent	Angio-œdème, dermatite, éruption cutanée, urticaire
	Rare	Érythème polymorphe, formation de bulles, érythème, prurigo
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Rare	Spasmes musculaires, gêne musculo-squelettique
Affections du rein et des voies urinaires	Rare	Urgence mictionnelle
Affections des organes de reproduction et du sein	Rare	Douleur mammaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Douleur thoracique
	Peu fréquent	Œdème facial, œdème localisé, gêne thoracique, sensation de boule dans la gorge, asthénie, malaise, soif
Investigations	Peu fréquent	Tests biologiques anormaux (hématologiques, hépatiques, acide urique)

Description d'effets indésirables sélectionnés

Des réactions allergiques sévères, comprenant des troubles laryngopharyngés sévères ou des réactions allergiques systémiques telles que des réactions anaphylactiques graves (à savoir, apparition soudaine d'une maladie avec atteinte cutanée, muqueuses, ou les deux, détresse respiratoire, symptômes gastro-intestinaux persistants, ou diminution de la pression artérielle et/ou symptômes associés) peuvent survenir (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

ORYLMYTE n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 12 ans. Le profil de sécurité dans la population pédiatrique repose sur des essais cliniques incluant 270 enfants âgés de 5 à 11 ans atteints de rhinite allergique due aux acariens et ayant reçu ORYLMYTE à la dose de 300 IR. Globalement, le profil de sécurité d'ORYLMYTE dans la population pédiatrique était comparable à celui des adultes et des adolescents.

Outre les effets énoncés dans le tableau récapitulatif, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Peu fréquent : entérocologie, douleur oculaire, perte d'appétit, pyrexie et séborrhée

Par ailleurs, les effets indésirables suivants ont été rapportés plus fréquemment que chez les adultes et les adolescents :

Fréquent : gêne laryngée, vomissements, urticaire et tests biologiques anormaux (hématologiques, hépatiques, acide urique).

Peu fréquent : hyperhémie oculaire et irritation laryngée.

Patients inclus dans les études sur l'asthme allergique

Les données de tolérance chez les patients atteints d'asthme allergique reposent sur des essais cliniques incluant 589 patients âgés de 6 à 50 ans présentant des antécédents médicaux d'asthme allergique dû aux acariens contrôlé par des traitements contre l'asthme conformes aux étapes de traitement 2, 3 ou 4 des recommandations du GINA, avec ou sans rhinite perannuel et ayant reçu ORYLMYTE à des doses

allant jusqu'à 2 000 IR. Globalement, le profil de sécurité d'ORYLMYTE chez les patients atteints d'asthme allergique dû aux acariens était comparable à celui observé chez les patients atteints de rhinite allergique due aux acariens.

Outre les effets énoncés dans le tableau récapitulatif, l'effet indésirable suivant a été rapporté avec ORYLMYTE 300 IR :

Fréquent : paresthésie intranasale

Effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché

Depuis la mise sur le marché, des cas de réactions allergiques systémiques, incluant des réactions anaphylactiques graves, ont été rapportés et sont considérés comme un effet de classe.

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 :

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

Des doses allant jusqu'à 1 000 IR ont été administrées à des patients pendant une période allant jusqu'à 28 jours et un surdosage d'au moins 600 IR pendant une période allant jusqu'à 324 jours a été rapporté. Aucun risque inattendu pour la sécurité n'a été mis en évidence chez ces patients. Des doses allant jusqu'à 2 000 IR chez des patients asthmatiques ont été étudiées sans soulever de faits nouveaux en matière de sécurité.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : extrait allergénique, acariens ; code ATC : V01AA03

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

ORYLMYTE est une immunothérapie allergénique. L'immunothérapie allergénique consiste en l'administration répétée d'allergènes à des individus allergiques dans le but de modifier durablement la réponse immunitaire à cet allergène lors d'une exposition ultérieure.

Les effets pharmacodynamiques de l'immunothérapie allergénique ont pour cible le système immunitaire mais le mécanisme d'action exact à l'origine de l'effet clinique n'est pas totalement connu. Plusieurs études ont démontré que la réponse immunitaire à l'immunothérapie allergénique se caractérise par une induction des IgG₄ spécifiques à l'allergène, qui entrent en compétition avec les IgE pour se lier aux allergènes et ainsi réduisent l'activation des cellules immunitaires. Il a été démontré que le traitement par ORYLMYTE induit une réponse systémique des anticorps dirigés contre les allergènes des acariens, associée à une augmentation précoce et passagère des IgE spécifiques suivie d'une diminution progressive, et d'une augmentation des IgG₄ spécifiques.

Efficacité et sécurité clinique

ORYLMYTE agit sur la cause de la maladie respiratoire d'origine allergique due aux acariens et son efficacité clinique pendant le traitement a été démontrée. La protection induite par ORYLMYTE entraîne un renforcement du contrôle de la maladie et une amélioration de la qualité de vie démontrés par la diminution de la sévérité des symptômes et par la diminution du recours aux traitements symptomatiques (antihistaminiques oraux ou corticoïdes intranasaux).

Étant donné que les données disponibles ne vont pas au-delà de 12 mois de traitement, l'efficacité sur le long terme et l'effet modificateur de la maladie n'ont pas été établis.

L'efficacité d'ORYLMYTE a été démontrée lors de deux études en milieu naturel, en double aveugle, randomisées, contrôlées contre placebo. Au total, 2 116 patients atteints de rhinite allergique due aux acariens ont été randomisés dans ces essais.

Étude SL75.14

Des adolescents (âgés de 12 ans et plus) et des adultes atteints de rhinite allergique modérée à sévère due aux acariens ont été inclus dans un essai international de Phase III, en double aveugle, randomisé, contrôlé contre placebo pendant une période de traitement d'environ 12 mois par placebo ou par comprimé sublingual d'extraits d'acariens de 300 IR.

Au total, 1 607 participants ont été randomisés. Environ 38 % des patients souffraient d'un asthme concomitant léger contrôlé à l'inclusion, et 46 % étaient polysensibilisés.

Le critère d'évaluation primaire était le score total combiné moyen pendant 4 semaines obtenu à la fin de la période de traitement.

SL75.14	ORYLMYTE 300 IR Moyenne MC	Placebo Moyenne MC	Différence absolue par rapport au placebo	Différence relative* par rapport au placebo	Valeur p**
Critère d'évaluation primaire (FAS modifiée)	N=586	N=676			
Score total combiné ¹ (intervalle : de 0 à 15)	3,62	4,35	-0,74	-16,9 %	<0,0001
Critères d'évaluation secondaires principaux					
FAS modifiée	N=586	N=676			
Score combiné des symptômes et de recours à un traitement ² (intervalle : de 0 à 6)	1,19	1,45	-0,26	-18,0 %	<0,0001
Score total des symptômes de la rhinite ³ (intervalle : de 0 à 12)	3,16	3,79	-0,64	-16,8 %	<0,0001
Score total des symptômes de la rhinoconjonctivite ⁴ (intervalle : de 0 à 18)	4,22	5,04	-0,81	-16,1 %	0,0002
Score de recours à un traitement de secours (intervalle : de 0 à 3)	0,21	0,30	-0,09	-29,7 %	0,0004
PSCD ₂₋₀ ⁵	Moyenne/médiane 31,82/4,35	Moyenne/médiane 25,44/0,00	-	-	0,0082

FAS	N=711		N=765			
	n	Moyenne MC	n	Moyenne MC		
Score global au questionnaire sur la qualité de vie liée à la rhinoconjonctivite ⁶ (intervalle : de 0 à 6)	625	1,42	678	1,62	-0,19	-12,0 % 0,0004
Évaluation globale de l'efficacité du traitement par le patient ⁷	Nombre de patients rapportant une amélioration des symptômes (%) 529 (80,8 %)		522 (72,4 %)		-	- 0,0003

FAS : analyse sur l'ensemble des données disponibles ; moyenne MC : moyenne des moindres carrés ; FAS modifiée : patients de la FAS chez lesquels la variable concernée a été évaluée pendant la période d'évaluation primaire ; N : nombre de patients dans chaque groupe de traitement ; n : nombre de patients pour lesquels des données sont disponibles pour l'analyse

*Différence relative : différence absolue / placebo

**ANCOVA de la valeur p sur des valeurs absolues pour tous les scores, test de la somme des rangs de Wilcoxon pour le PSCD₂₋₀ et test du chi carré pour l'évaluation globale de l'efficacité du traitement

¹Le score total combiné est la somme du score des symptômes (la somme des scores d'éternuements, de rhinorrhée, de prurit nasal et de congestion nasale) et du score de recours à un traitement de secours.

⁴Le score combiné des symptômes et du recours à un traitement est un ajustement équilibré du score des symptômes et du score de recours à un traitement de secours

³Le score total des symptômes de la rhinite est la somme des scores des quatre symptômes de la rhinite.

⁴Le score total des symptômes de la rhinoconjonctivite est la somme des scores des six symptômes de la rhinoconjonctivite.

⁵Pourcentage de jours de symptômes contrôlés₂₋₀ : pourcentage de jours durant lesquels un score de symptômes est égal ou inférieur à 2 sans recours à un traitement de secours.

⁶Le questionnaire comprenant 7 domaines sur la qualité de vie liée à la rhinoconjonctivite a été rempli à la fin de la période de traitement.

⁷L'évaluation globale de l'efficacité du traitement par le patient a été réalisée à la fin de la période de traitement sur une échelle de Likert à 15 points.

La différence absolue par rapport au placebo de -0,26 obtenue avec le critère d'évaluation secondaire ACSMS (Average Combined Symptom and Medication Score) (0-6) (score combiné équilibré), publié par la société européenne EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) reflète l'effet du comprimé d'extraits d'acariens par la réduction d'un niveau de sévérité d'un symptôme pendant toute l'année, dans la population FAS modifiée.

Un effet très similaire a également été démontré dans une analyse post-hoc en utilisant un score combiné équilibré ATCRS (Average Total Combined Rhinitis Score) (0-24) (moyenne LS : -1,07 [-1,35 ; -0,79] dans la population FAS modifiée).

ACSMS = Adjusted Combined Symptom Medication Score (Score combiné des symptômes et du recours à un traitement).

ATCRS = Adjusted daily total combined rhinitis score (Score total combiné quotidien moyen de rhinite ajusté)

Étude VO57.07

Des adultes chez qui une rhinite allergique aux acariens a été diagnostiquée ont été randomisés lors d'un essai de Phase II/III, en double aveugle, contrôlé contre placebo, pour recevoir le comprimé sublingual d'extraits d'acariens de 500 IR, le comprimé de 300 IR, ou le placebo, administré une fois par jour pendant 1 an. Ils ont ensuite fait l'objet d'un suivi pendant l'année suivante. 509 participants ont été randomisés et 427 ont poursuivi l'étude durant l'année sans immunothérapie. Environ 30 % des patients souffraient d'asthme à l'inclusion et 52 % étaient polysensibilisés.

Le critère d'évaluation primaire était le score moyen ajusté des symptômes obtenu au cours des 3 derniers mois de l'année 1.

VO57.07	ORYLMYTE 300 IR	Placebo	Différence absolue	Différence relative*	Valeur p**
---------	--------------------	---------	-----------------------	-------------------------	---------------

	Moyenne MC	Moyenne MC	par rapport au placebo	par rapport au placebo	
Critère d'évaluation primaire (FAS_{A1} modifiée)	N=141	N=153			
Score ajusté des symptômes ¹ (intervalle : de 0 à 12)	3,18	3,87	-0,69	-17,9 %	0,0150
Critères d'évaluation secondaires principaux					
FAS_{A1} modifiée	N=141	N=153			
Score total des symptômes de la rhinite ² (intervalle : de 0 à 12)	2,71	3,33	-0,62	-18,5 %	0,0067
Score de recours à un traitement de secours (intervalle : de 0 à 3)	0,33	0,32	0,01	1,8 %	0,9241
PSCD ₂₋₀ ³	Moyenne/médiane 51,49/57,78	Moyenne/médiane 41,83/38,04	-	-	0,0140
FAS_{A1}	N=153	N=163			
	n Moyenne MC	n Moyenne MC			
Score global au questionnaire sur la qualité de vie liée à la rhinoconjonctivite ⁴ (intervalle : de 0 à 6)	135 1,05	144 1,37	-0,31	-23,0 %	0,0040
Évaluation globale de l'efficacité du traitement par le patient ⁵	Nombre de patients rapportant une amélioration des symptômes (%) 120 (80,5 %)		-	-	0,0001

FAS_{A1} : analyse sur l'ensemble des données disponibles pour l'année 1 ; moyenne MC : moyenne des moindres carrés ; FAS_{A1} modifiée : patients de la FAS_{A1} chez lesquels la variable concernée a été évaluée pendant la période d'évaluation primaire de l'année 1 ; N : nombre de patients dans chaque groupe de traitement ; n : nombre de patients pour lesquels des données sont disponibles pour l'analyse

*Différence relative : différence absolue / placebo

**ANCOVA de la valeur p sur des valeurs absolues pour tous les scores, test de la somme des rangs de Wilcoxon pour le PSCD₂₋₀ et test de Cochran-Mantel-Haenszel pour l'évaluation globale de l'efficacité du traitement

¹Le score ajusté des symptômes ajuste le score des symptômes (la somme des scores d'éternuements, de rhinorrhée, de prurit nasal et de congestion nasale) en fonction de l'utilisation d'un traitement de secours (à savoir antihistaminiques et corticoïdes).

²Le score total des symptômes de la rhinite est la somme des scores des quatre symptômes de la rhinite.

³Pourcentage de jours de symptômes contrôlés₂₋₀ : pourcentage de jours durant lesquels un score de symptômes est égal ou inférieur à 2 sans recours à un traitement de secours.

⁴Le questionnaire comprenant 7 domaines sur la qualité de vie liée à la rhinoconjonctivite a été rempli à la fin de la période de traitement.

⁵L'évaluation globale de l'efficacité du traitement par le patient a été réalisée à la fin de la période de traitement sur une échelle de Likert à 5 points.

Après une année de traitement, l'effet d'ORYLMYTE chez les adultes a perduré une année après la fin du traitement.

Population pédiatrique

Les études SL75.14, 1207D1731 et 1501D1732 incluaient respectivement 341, 181 et 156 adolescents âgés de 12 à 17 ans. Parmi eux, 312 (300 IR : 155, placebo : 157) adolescents de l'étude SL75.14, 171 (500 IR : 55, 300 IR : 57, placebo : 59) de l'étude 1207D1731 et 154 (300 IR : 75, placebo : 79) de l'étude 1501D1732 ont pu participer à l'évaluation de l'efficacité. Bien que ces études ne disposaient pas de la puissance statistique nécessaire pour démontrer l'efficacité dans les sous-groupes d'âge, l'effet du traitement chez les adolescents était systématiquement en faveur de la dose de 300 IR, comme constaté dans la population globale grâce à une différence relative par rapport au placebo du score total combiné de -15,5 % dans l'étude SL75.14, et à une différence relative par rapport au placebo du score ajusté des symptômes de -26,9 % et -13,6 % respectivement dans les études 1207D1731 et 1501D1732.

Dans une autre étude pédiatrique en double aveugle, contrôlée contre placebo, l'étude VO64.08, 471 enfants et adolescents (âgés de 5 à 17 ans) ont reçu ORYLMYTE à une dose allant jusqu'à 300 IR (n=241) ou un placebo (n=230). Aucun effet significatif du traitement n'a été observé pour ORYLMYTE par rapport au placebo. Les patients des deux groupes ont rapporté peu de symptômes pendant et après le traitement, et l'étude a été arrêtée de manière prématurée pour futilité sur recommandation du Comité de surveillance et de suivi des données d'essais cliniques.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre des résultats d'études avec ORYLMYTE chez les enfants âgés de moins de 5 ans atteints de rhinite allergique due aux acariens.

L'essai clinique VO64.08 sur les enfants et les adolescents (âgés de 5 à 12 ans) prévu dans le programme de développement pédiatrique a été conduit. L'Agence européenne des médicaments a attesté sa conformité au plan de développement pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'effet pharmacologique des substances actives du comprimé d'extraits d'acariens n'est pas lié aux concentrations sanguines en allergènes. Les allergènes sont des molécules de grande taille qui traversent difficilement la membrane cellulaire par diffusion passive. On suppose donc que l'absorption systémique des extraits d'acariens est très faible, voire négligeable. Par conséquent, aucune étude pharmacocinétique sur l'animal ou sur l'homme n'a été menée pour étudier le profil pharmacocinétique d'ORYLMYTE.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de tolérance locale n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les données disponibles ne sont pas suffisantes pour conclure quant à la toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium
Mannitol (E 421)

Lactose monohydraté.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée en PVC/Aluminium/Polyamide orienté (PAO) dotée d'un film en aluminium dans un emballage extérieur en carton.

Présentation : Boîte de 3 comprimés sublinguaux de 100 IR et 28 comprimés sublinguaux de 300 IR

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

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

STALLERGENES
6 rue Alexis de Tocqueville
92160 ANTONY
France
Tél. +33 (0) 1 55 59 20 00
Fax +33 (0) 155 59 21 68

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

BE588195

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

Date de première autorisation : 10/08/2021

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 10/2025.