

Scheda di valutazione del farmaco



**Immunoterapia
Sublinguale
Estratti standardizzati
di polline di graminacee**

**A cura della Commissione Regionale del Farmaco
della Regione Emilia-Romagna**

Doc PTR n. 273

*Dicembre 2015
Recepito con determina n. 385 del 15/01/2016*

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Estratto allergenico di polline da 5 graminacee (Oralair®)

Indicazioni registrate	Trattamento della rinite allergica dovuta a pollini di graminacee con o senza congiuntivite negli adulti, adolescenti e bambini (di età superiore ai 5 anni) con sintomatologia clinica di rilievo, confermata dal test cutaneo positivo e/o dal titolo positivo delle IgE specifiche per i pollini di graminacee.
Posologia	La terapia si compone di una fase di inizio del trattamento comprendente 3 giorni di aumento della dose) e di una fase di prosecuzione del trattamento. L'inizio del trattamento corrisponde al primo mese di trattamento con la dose 100 IR e 300 IR compresse sublinguali. Dal secondo mese, la prosecuzione del trattamento deve avvenire con una compressa sublinguale 300 IR al giorno fino al termine della stagione dei pollini. In assenza di un miglioramento evidente della sintomatologia durante la prima stagione dei pollini, non vi è alcuna indicazione per la prosecuzione del trattamento. Non sono disponibili dati riguardo al trattamento nei bambini, di durata superiore a una stagione dei pollini di graminacee. Non c'è esperienza clinica riguardo all'immunoterapia nei bambini piccoli (< 5 anni) e nei pazienti di età superiore ai 50 anni. Il trattamento deve essere iniziato circa 4 mesi prima dell'inizio previsto della stagione dei pollini e deve proseguire durante l'intera stagione dei pollini.
Controindicazioni	Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti del prodotto; trattamento concomitante con beta bloccanti; asma grave e/o instabile (FEV1 <70 % del valore previsto); immunodeficienza o malattia autoimmune grave; patologie maligne (ad es. cancro); infiammazioni del cavo orale (come lichen planus, ulcere orali o micosi orale).
ATC e principio attivo	ATC: V01AA02 —Estratto allergenico di polline di graminacee da: mazzolina (<i>Dactylis glomerata</i> L.), paleo odoroso (<i>Anthoxanthum odoratum</i> L.), logliarello (<i>Lolium perenne</i> L.), erba dei prati (<i>Poa pratensis</i> L.) e codolina (<i>Phleum pratense</i> L.)
Classe di rimborsabilità e regime di fornitura	A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: allergologi, pediatri ospedalieri, otorini, pneumologi, immunologi). Piano Terapeutico AIFA cartaceo, PHT. Tetto di spesa sul prezzo ex-factory: 2,1 milioni di euro in 12 mesi (GU n.46 del 25-2-2015).
Procedura	Decentrata
Confezioni e prezzo	100 IR + 300 IR 31 compresse sublinguali 60,16 € * 300 IR 30 compresse sublinguali 60,16 €* 300 IR 90 compresse sublinguali 180,46 €* * Fonte Codifa: prezzo ex factory ed al netto di IVA

Estratto allergenico di polline da 1 graminacea (Grazax®)

Indicazioni registrate	Trattamento modificante il decorso della malattia delle riniti e delle congiuntiviti causate da polline di graminacee in adulti e in bambini (5 anni o più) con sintomatologia clinicamente rilevante e risultati positivi al test cutaneo (skin prick test) e/o al test delle IgE specifiche per il polline di graminacee. Nel caso di trattamento in bambini questi devono essere attentamente selezionati.
Posologia	La dose raccomandata per gli adulti e i bambini è una compressa di liofilizzato orale al giorno. Se non si osservano miglioramenti rilevanti dei sintomi durante la prima stagione pollinica, non c'è indicazione per continuare il trattamento. Si raccomanda di continuare il trattamento per un periodo di 3 anni. Sono disponibili negli adulti i dati per 3 anni di trattamento e dopo 2 anni di follow-up. Non sono disponibili dati del trattamento nei bambini oltre una stagione pollinica. Non sono disponibili dati clinici sull'immunoterapia in bambini (età inferiore a 5 anni) e nei soggetti anziani (>65 anni o più). L'effetto clinico durante la prima stagione pollinica si ottiene se il trattamento viene iniziato almeno 4 mesi prima del previsto inizio della stagione pollinica. Se il trattamento viene iniziato 2-3 mesi prima della stagione pollinica si può comunque ottenere una efficacia.
Controindicazioni	Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti; patologie tumorali o sistemiche che alterino il sistema immunitario ad esempio malattie autoimmuni, malattie da immuno-complessi o da immuno-deficienza; condizioni infiammatorie del cavo orale con gravi sintomi, come ad esempio il lichen planus orale con ulcerazioni o, una grave micosi orale; i pazienti con asma grave o non controllato (in adulti: FEV1 < 70% del valore predittivo dopo adeguato trattamento farmacologico; in bambini: FEV1 < 80% del valore predittivo dopo adeguato trattamento farmacologico) non devono essere trattati.
ATC e Principio attivo	ATC: V01AA02 —Estratto di allergeni standardizzati di polline di una pianta appartenente alla famiglia delle Graminacee, <i>Phleum pratense</i> 75.000 SQ-T* per compressa di liofilizzato orale. *(Standardised Quality Units-Tablet).
Classe di rimborsabilità e regime di fornitura	A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: allergologi, pediatri ospedalieri, otorini, pneumologi, immunologi). Piano Terapeutico AIFA cartaceo, PHT. Tetto di spesa sul prezzo ex-factory: 1,225 milioni di euro in 7 mesi (GU n.194 del 22-8-15)
Procedura	Decentrata
Confezioni e prezzo	75.000 SQ-T os 30 liofilizzati 60,00 €* ; 75.000 SQ-T os 100 liofilizzati 200,00 €* * Fonte Codifa: prezzo ex factory, al netto di IVA

Decisione della Commissione

La CRF ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR delle due specialità a base di estratti standardizzati di polline di graminacee. Per favorire la trasferibilità dei risultati degli studi registrativi, ha deciso di individuare nei criteri di inclusione degli stessi, le caratteristiche dei pazienti eleggibili al trattamento, ovvero tutti i seguenti criteri:

- rinite allergica moderata-grave da almeno 2 anni;
- test cutaneo positivo per i pollini di graminacee (pomfo > 3 mm);
- titolo delle IgE specifiche per i pollini di graminacee ≥ 2 CAP System;
- monosensibilizzazione clinica con comparsa di sintomatologia esclusivamente nel periodo delle graminacee;
- nessuna precedente immunoterapia sia sublinguale che sottocutanea con altro preparato (consentita solo la prosecuzione dei trattamenti in corso);
- età (estratto allergenico di polline di 1 graminacea: < 65 anni per gli adulti e > 5 anni per i bambini; estratto allergenico di polline di 5 graminacee: < 50 anni per gli adulti e > 5 anni per i bambini).

Inoltre la CRF sottolinea che la posologia utilizzata per gli adulti negli studi registrativi che hanno dato origine alle attuali schede tecniche, è stata:

- per l'estratto allergenico di polline di 5 graminacee, una somministrazione sublinguale al giorno fino al termine della stagione dei pollini iniziando i trattamenti circa 4 mesi prima dell'inizio previsto della stagione dei pollini;
- per l'estratto allergenico di polline di 1 graminacea, una somministrazione sublinguale al giorno per 36 mesi iniziando il trattamento circa 4 mesi prima dell'inizio previsto della stagione dei pollini.

Nei pazienti pediatriche, per entrambi i farmaci gli studi registrativi hanno previsto la somministrazione per una sola stagione pollinica.

Per l'estratto allergenico di polline di 5 graminacee sono disponibili dati derivanti da pubblicazioni successive alla registrazione, per la somministrazione prestagionale per 3 anni successivi.

Per entrambi i farmaci l'efficacia del trattamento e l'opportunità della sua prosecuzione deve essere valutata al termine della prima stagione pollinica di somministrazione.

La prescrizione deve avvenire attraverso la compilazione di un Piano Terapeutico cartaceo regionale (Documento PTR N.274 e N.275) stilato dagli specialisti operanti nei reparti/ambulatori di allergologia delle strutture sanitarie pubbliche della Regione e dagli specialisti allergologi operanti all'interno del SSR, con distribuzione diretta da parte delle Aziende Sanitarie.

La CRF si riserva di rivalutare l'inserimento sulla base di eventuali successive decisioni di AIFA e comunque a distanza di non oltre un anno dall'inserimento in Prontuario Terapeutico Regionale.

Contesto clinico e attuale standard di cura

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stilato un documento che valuta l'impatto della rinite allergica sull'asma [ARIA Guideline]. Il documento ARIA ha anche rivisitato la classificazione e i protocolli terapeutici della rinite allergica. La nuova

classificazione è basata sulla durata dei sintomi e prevede due forme: intermittente e persistente. La seconda è caratterizzata dalla presenza di sintomi riniti per più di quattro giorni alla settimana e per più di quattro settimane consecutive. A seconda dell'impatto sulle attivi-

tà del soggetto, del senso di fastidio e delle ripercussioni sul sonno, la rinocongiuntivite allergica è riclassificata in base all'intensità dei sintomi. Il trattamento pertanto deve essere differenziato a seconda della forma e della gravità.

L'attuale standard di cura per le forme allergiche è costituito da farmaci sintomatici. Tra questi, gli antistaminici orali sono rimborsati dal SSN solo alle condizioni della nota AIFA 89: "pazienti affetti da patologie su base allergica di grado medio e grave (rinocongiuntivite allergica stagionale, orticaria persistente non vasculitica) per trattamenti prolungati (superiori ai 60 giorni)". Il costo di un trattamento con antistaminici o cortisonici inalatori è invece a carico del paziente, mentre sono rimborsati i trattamenti con corticosteroidi per via sistemica.

Esistono due tipi di immunoterapia specifica (ITS): la immunoterapia sottocutanea e l'immunoterapia sublinguale.

Quest'ultima è disponibile in commercio sia come preparati personalizzati con i vari allergeni, privi di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), sia con estratti standardizzati di graminacee come allergeni, dotati di AIC. Per quanto riguarda la immunoterapia sottocutanea, le Aziende Sanitarie erogano gratuitamente il vaccino per imenotteri.

Principali prove di efficacia su: Estratto allergenico di polline da 5 graminacee (POL 5)

La scheda tecnica riporta, come prove di efficacia disponibili, 2 RCT multicentrici registrativi: uno in 628 pazienti adulti (18-45 aa) e uno in 278 pazienti pediatrici (5-17 aa). Inoltre è anche disponibile uno studio a 3 anni con 2 successivi anni di

follow-up (senza trattamento), la cui pubblicazione dei dati è successiva alla registrazione del farmaco. I criteri di inclusione degli studi prevedevano: rinocongiuntivite allergica stagionale moderata-grave da almeno 2 anni, con prick test cutaneo positivo ($\text{pomfo} \geq 3 \text{ mm}$) e livelli di IgE sieriche di almeno classe 2 mediante CAP System ai 5 allergeni contenuti nell'estratto; pazienti venivano valutati per la sensibilizzazione ad altri allergeni testandoli con i dieci più comuni dei rispettivi paesi e asmatici in trattamento solo con β_2 agonisti. I criteri di esclusione invece prevedevano: co-sensibilizzazione simile a sintomi influenzali del paziente nel corso dello studio o presenza di sintomi da rinocongiuntivite conseguente alla sensibilizzazione ad allergeni diversi dalle graminacee durante la fase di trattamento, precedente immunoterapia specifica (SIT) per graminacee e controindicazione alla SIT.

Negli RCT la stagione pollinica era identificata come l'intervallo tra un primo di 3 giorni consecutivi con concentrazione maggiore di 30 grani di graminacee/ m^3 nell'aria e l'ultimo di 3 giorni consecutivi con concentrazione inferiore a 30 grani/ m^3 .

Lo studio [Didier et al, 2007] è un RCT multicentrico (42 centri in 10 paesi europei di cui 2 in Italia), randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in 628 pazienti adulti (18-45 aa). E' stata svolta sia un'analisi Intention To Treat (ITT) che Per Protocol (PP). I pazienti sono stati randomizzati a POL 5 100 IR, 300 IR, 500 IR e placebo nella proporzione di 1:1:1:1 (il dosaggio è espresso come IR, ovvero indice di reattività).

Per quanto riguarda le principali caratteristiche di baseline della popolazione, la percentuale di pazienti sensibili a più sostanze era superiore al 50% (placebo: 57,4%; 100 IR: 54,9%; 300 IR: 51,5%; 500 IR: 54,5%), mentre la percentuale di pazienti con asma era intorno al 10% (placebo: 8,8%; 100 IR: 9,9%; 300 IR: 11,0%; 500 IR: 10,5%).

L'esito primario era il valore medio della scala RTSS calcolato durante l'intera stagione pollinica. La scala RTSS, riportata nelle LG EMA e FDA come generalmente accettata, è una scala a 18 punti che considera i 6 sintomi principali della rinocongiuntivite allergica (starnuti, rinorrea, prurito/ostruzione nasale, prurito oculare e lacrimazione), con un punteggio assegnato di 0 = nessun sintomo, 1= lieve, 2= moderato, 3= grave, mediante auto-compilazione di diario giornaliero.

Tra gli esiti secondari c'erano il punteggio dei 6 singoli sintomi; la percentuale di giorni liberi da sintomi; uso di farmaci sintomatici attraverso il Rescue Medication score (RMS, con punteggi di 0=uso assente, 1=antistaminici, 2= corticosteroidi nasali, 3= corticosteroidi orale); gli eventi avversi.

La somministrazione del farmaco era iniziata 4 mesi prima della stagione pollinica ed era proseguita per tutta la durata della stagione ($29,5 \pm 9,5$ giorni), con un follow-up a 2 settimane.

Risultati

Lo studio ha identificato la formulazione da 300 IR come quella con il migliore rapporto rischio-beneficio (è anche il dosaggio massimo autorizzato); di seguito verranno presentati i risultati solo per questa formulazione.

Il valore medio della scala RTSS è stato di 3,58 per la dose da 300 IR verso 4,93 per il placebo (differenza assoluta corretta: -1,39. IC 95% -2,09; -0,69).

La percentuale di pazienti che non hanno dovuto ricorrere al medicinale al bisogno è stata del 35,3% nel gruppo 300 IR e del 27,0% nel gruppo placebo [RCP Ora-lair®], mentre la percentuale di giorni liberi da sintomi (giorni in cui non si registra alcuno dei 6 sintomi) è stata del 15,65% nel gruppo 300 IR verso 2,93% nel gruppo placebo. La compliance al trattamento è stata dell'87,7% per il gruppo POL 5 300 IR e 95,5% per il placebo.

Lo studio [Wahn et al, 2009] è un RCT multicentrico (29 centri in 5 paesi europei), randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in 278 pazienti pediatrici (5-17 aa). E' stata svolta sia un'analisi ITT che PP.

I pazienti sono stati randomizzati a POL 5 300 IR e placebo in rapporto di 1:1.

La popolazione al baseline era costituita da pazienti con età media di 11 anni (57,5% tra 5-11 aa); 64,3% maschi; 59% di pazienti sensibili a più sostanze; 21,4% con asma.

L'esito primario era il valore medio della scala RTSS calcolato durante l'intera stagione pollinica.

Tra gli esiti secondari sono stati considerati: il punteggio di ciascuno dei 6 sintomi; la percentuale di giorni liberi da sintomi; il Rescue Medication Score (RMS); gli eventi avversi.

La somministrazione del farmaco è iniziata 4 mesi prima della stagione pollinica ed è proseguita per tutta la durata della stagione ($38,6 \pm 16,2$ giorni).

Risultati

Il valore medio della scala RTSS era stato di 3,25 per la dose da 300 IR verso 4,51 per il placebo (differenza assoluta corretta: -1,13. IC 95% -1,80; -0,46). La percentuale di pazienti che non hanno dovuto ricorrere al medicinale al bisogno è stata del 18,3% nel gruppo 300 IR e del 14,8% nel gruppo placebo [RCP Oralair®]. La percentuale media delle giornate in cui i pazienti avevano avuto bisogno di farmaci sintomatici è stata del 35,4% nel gruppo POL 5 vs 46,5% nel gruppo placebo.

La proporzione di pazienti con un tasso di compliance compreso tra 80% e 120%, è stata pressoché equivalente tra i due gruppi (95% nel gruppo placebo e 94% nel gruppo attivo).

Lo studio [Didier et al, 2015] è un RCT multicentrico (10 paesi europei), randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in 633 pazienti adulti (18-50 aa), i cui risultati sono stati pubblicati dopo l'autorizzazione del prodotto. È stata svolta sia un'analisi ITT che per PP. I pazienti sono stati randomizzati a POL 5 300 IR assunto 2 mesi prima, POL 5 300 IR assunto 4 mesi prima e placebo in rapporto di 1:1:1

La popolazione al baseline era costituita da pazienti con età media di 30-40 anni; 40,1% maschi; 59,9% pazienti sensibili a più sostanze; 14,1% con asma.

L'esito primario era il punteggio della scala AAdSS (score dei sintomi RTSS aggiustato in base all'assunzione di farmaci al bisogno giornalmente il paziente appuntava su un diario il RTSS e RMS) alla terza stagione pollinica.

Tra gli esiti secondari principali sono stati

considerati: il punteggio di ciascuno dei 6 sintomi; il Rescue Medication Score; gli eventi avversi.

La somministrazione del farmaco è iniziata 2 o 4 mesi prima della stagione pollinica ed è proseguita per 3 stagioni consecutive (2007, 2008 e 2009). Il follow-up è proseguito nel 4° e nel 5° anno (privi di trattamento).

Risultati

Il valore assoluto medio della scala AAdSS al terzo anno di trattamento è stato significativamente più basso nei gruppi trattati con POL 5 (3,39 per la dose da 300 IR iniziata 4 mesi prima della stagione pollinica; 3,24 per la dose di 300 IR iniziata 2 mesi prima e 5,21 per il placebo) [Didier et al, 2011]. Per quanto riguarda gli anni successivi al trattamento, sono disponibili le differenze assolute tra ciascuno dei due dosaggi e il placebo, che sono risultate statisticamente significative (-1,14; IC 95% da -2,03 a -0,26 per la dose da 300 IR iniziata 4 mesi prima della stagione pollinica; -1,43; IC 95% da -2,32 a -0,53 per la dose da 300 IR iniziata 2 mesi prima), [Didier et al, 2013]. Non sono invece disponibili le differenze assolute vs placebo per il quinto anno ma solo le differenze relative su altri indicatori (per l'indicatore principale AAdSS è riportato solo che la differenza vs placebo per la dose iniziata 2 mesi prima non è statisticamente significativa).

Per quanto riguarda l'uso di farmaci al bisogno, il valore della scala da 0 a 3 al terzo anno [Didier et al, 2015] era di 0,41 per il placebo contro i valori significativamente più bassi di 0,24 e 0,25 per i dosaggi 300 IR (assunti rispettivamente a partire da 2 e da 4 mesi prima). Le diffe-

renze vs placebo rimanevano significative al quarto anno per entrambi i dosaggi, mentre al quinto anno era significativa solo quella per la terapia iniziata 4 mesi prima.

La percentuale di pazienti che hanno proseguito fino al quinto anno dello studio è stata del 59,8% nel gruppo placebo, del 55,6% nel gruppo 300 IR con inizio due mesi prima e del 60,8% nel gruppo 300 IR con inizio 4 mesi prima.

**Altre prove di efficacia disponibili su:
Estratto allergenico di polline da 5 graminacee (POL 5)**

Un report FDA a supporto della registrazione del farmaco negli Stati Uniti riporta altri 3 RCT, di cui:

- uno con esiti negativi (sulla scala sintomatologica AASS da 0 a 18 punti) realizzato in Europa su 381 pazienti, nel quale furono confrontati il dosaggio 300 IR (iniziato 2 mesi prima della stagione pollinica e proseguito fino alla fine della stagione) e il placebo.
- uno realizzato negli Stati Uniti su 436 pazienti, nel quale furono confrontati il dosaggio 300 IR (iniziato 4 mesi prima della stagione pollinica e proseguito fino alla fine della stagione) e il placebo. Lo score combinato (su una scala da 0 a 3 che considera i sintomi e l'uso di farmaci al bisogno) è risultato di 0,45 per il placebo e di 0,32 per il trattamento (la differenza è statisticamente significativa);
- uno realizzato in Europa su 89 pazienti, nel quale furono confrontati il dosaggio 300 IR somministrato al di fuori della stagione pollinica per 4 mesi e il placebo. Lo score AASS (su una scala da 0 a 18) è risultato di 6,84 per il placebo e di 4,88 per il trattamento (la differenza è statistica-

mente significativa).

**Principali prove di efficacia su:
Estratto allergenico di polline da 1 graminacea (POL 1)**

La scheda tecnica riporta, come prove di efficacia disponibili, 2 RCT multicentrici registrativi, uno in 634 pazienti adulti (18-65 aa) esteso poi a 3 anni con due anni di follow up privi di trattamento e uno in 253 pazienti pediatriche (5-16 aa). Inizialmente impostato come studio ad 1 anno [Dahl et al, 2006] (con somministrazione iniziata 4 mesi prima della stagione pollinica e proseguita per l'intera durata della stagione pollinica), è stato poi esteso a 3 anni di trattamento più 2 di follow up senza trattamento [Durham et al, 2012].

I criteri di inclusione dello studio prevedevano: età 18-65 aa, almeno 2 anni di storia clinica di sintomi significativi di rinocongiuntivite allergica indotta da pollini delle graminacee; prick test cutaneo positivo (≥ 3 mm) e IgE specifiche positive (≥ 2 CAP System) a *Phleum pratense*.

I criteri di esclusione erano: asma significativo al di fuori della stagione pollinica; FEV1 < 70%; rinocongiuntivite importante (che richiede trattamento) causata da altri allergeni; congiuntivite; rinite o asma alla visita di screening o randomizzazione; storia di anafilassi; trattamenti immunosoppressivi; immunoterapia con graminacee nei 10 aa precedenti o con qualsiasi altro allergene nei 5 aa precedenti; gravidanza. Negli studi la stagione pollinica era identificata come l'intervallo tra un primo di 3 giorni consecutivi con concentrazione maggiore di 10 grani di graminacee/m³ nell'aria e l'ultimo di 3 giorni consecutivi con concentrazione inferiore a 10 grani/m³.

Lo studio [Dahl et al, 2006] prevedeva come esito primario lo score dei sintomi DSS (scala simile a RTSS a 18 punti) e lo score relativo all'utilizzo farmaci al bisogno (DMS) durante la stagione pollinica. Quest'ultimo è un indicatore diverso da RMS (indicatore precedente) in quanto è calcolato come media dei punteggi giornalieri dei farmaci al bisogno durante la stagione pollinica, secondo valori prestabiliti (es compresa di desloratadina 6 punti per 5 mg/die).

Tra gli esiti secondari c'erano: score singoli sui sintomi, la percentuale di giorni, durante la stagione a maggior concentrazione di pollini, nei quali la sintomatologia è massima; eventi avversi.

Risultati

La scala DSS ha valori compresi tra 0 e 18 e il 95% dei pazienti nel campione aveva un valore di 9 o meno.

La differenza media vs placebo della scala di DSS è stata di 1,3 nel primo anno, 1,4 e 1,0 nei due anni successivi, per arrivare a 0,9 il primo anno di follow up senza trattamento e 0,8 il secondo anno di follow up. Tutte queste differenze sono statisticamente significative.

Durante le stagioni a maggior concentrazione di pollini, la percentuale di pazienti con sintomatologia severa oscillava dal 5 all'8% nel gruppo di trattamento e dal 13 al 17% nel gruppo placebo. La percentuale di pazienti che hanno proseguito fino al quinto anno di terapia è stata del 43,4% per il gruppo POL 1 e del 32,7% per il gruppo placebo.

Lo studio [Bufe et al, 2009] è un RCT multicentrico (26 centri in Germania), randomizzato, in doppio cieco, controlla-

to con placebo in 253 pazienti pediatrici (5-16 aa). E' stata svolta sia un'analisi ITT che PP.

I pazienti sono stati randomizzati a POL 1 e placebo in rapporto di 1:1. La popolazione al baseline era costituita da pazienti con le seguenti caratteristiche: età media di 10,1 aa; razza bianca: 95%-97%; gravità allergia: 62%-69% moderata, 31%-24% grave; gravità asma: 19%-20% moderata e 2% severa.

L'esito primario era il valore medio della scala dei sintomi calcolato per ciascun giorno durante l'intera stagione pollinica. Lo score dei sintomi (diverso da RTSS) era composto sia da sintomi di rinite allergica che di asma, per un totale di 10 sintomi (6 sintomi principali della rinocongiuntivite allergica + 4 asma: tosse, dispnea, sibilo e asma indotto dall'esercizio) con un punteggio da 0= nessun sintomo, 1= lieve, 2= moderato, 3= grave mediante compilazione di diario giornaliero. Come esiti secondari erano previsti il punteggio della scala dei sintomi nel periodo di maggior concentrazione di pollini (definito come il periodo di 15 giorni consecutivi con la maggiore concentrazione cumulativa media di pollini); il punteggio dei 6 singoli sintomi principali; il punteggio dei sintomi relativi ad asma; la percentuale di giorni con score principale minore o uguale a 2 e con sintomi asmatici; gli eventi avversi. La somministrazione del farmaco è iniziata da 8 a 23 settimane prima della stagione pollinica ed è durata fino alla fine della stagione pollinica. I farmaci al bisogno previsti erano: loratadina, levocabastina gocce oculari, budesonide spray, salbutamolo spray,

fluticasone inal. e prednisolone compresse. La durata media della stagione pollinica è stata di 81,4 giorni.

Risultati

La differenza media vs placebo nello score dei sintomi rinocongiuntivali è stata compresa tra -0,5 per l'intera stagione pollinica e -0,93 per la rilevazione nel periodo a maggior concentrazione di pollini (concentrazione di grani superiore a 30 grani di graminacee al m³). Tali differenze sono statisticamente significative ma la loro rilevanza clinica non è facilmente interpretabile. Per quanto riguarda le differenze nei sintomi asmatici, sono riportate solo le percentuali relative: la differenza vs placebo è stata del 64% per l'intera stagione e dell'81% per il periodo ad alta concentrazione di pollini. La percentuale di giorni con sintomi asmatici è stata del 5% tra i pazienti che hanno assunto POL 1 rispetto all'11% tra quelli del gruppo placebo. Il 73% dei pazienti in trattamento con POL 1 aveva fatto uso di farmaci al bisogno rispetto all'88% con placebo; mentre la percentuale di giorni con utilizzo di medicinali è stata del 25% nel gruppo attivo e del 32% nel gruppo placebo. La percentuale di pazienti che ha terminato lo studio è stata del 90,5% per il gruppo POL 1 e del 94,5% per il gruppo placebo.

Altre prove di efficacia su:

Estratto allergenico di polline da 1 graminacea (POL 1)

Un report FDA a supporto della registrazione del farmaco negli Stati Uniti riporta altri 4 RCT verso placebo, tutti realizzati in Nord America, di cui uno con esiti negativi sui sintomi rinocongiuntivali. In quest'ultimo studio, che aveva coinvolto 329

pazienti adulti, il trattamento con POL 1 fu iniziato da 6 a 24 settimane prima della stagione pollinica e proseguito per tutta la stagione. Per quanto riguarda gli altri 3 RCT, uno fu realizzato su 436 pazienti adulti, uno su 345 pazienti pediatrici e uno su 1501 pazienti adulti e pediatrici. In questi studi l'inizio del trattamento variava da 2 giorni a 24 settimane prima della stagione pollinica e proseguiva fino alla fine della stagione. L'indicatore principale era costituito da uno score combinato (Total Combined Score o TCS, da 0 a 54 punti, che combina uno score sintomatologico e uno sull'uso dei farmaci al bisogno), del quale non sono stati forniti i valori assoluti ma solo le variazioni relative verso placebo (da -20,5% a -26,1%, con gli estremi degli intervalli di confidenza che variavano da -6,0% a -38,2%).

È da segnalare una revisione sistematica canadese dell'agenzia federale CADTH, che, in aggiunta a questi risultati, evidenzia come la percentuale di giorni privi di sintomi o con sintomi lievi sia risultata significativamente inferiore rispetto al placebo in 3 RCT di fase III su 5 che hanno riportato questo esito, con valori che oscillavano dall'1,4% al 12,4% in meno.

Dati complessivi di sicurezza

Durante gli studi clinici, per entrambi i prodotti [Didier et al., Drug Saf. 2015], [FDA PAR Grastek 2013], le reazioni più comuni sono state: prurito orale (POL 5: 26% vs 5% placebo, POL 1: 24% vs 2% placebo), irritazione alla gola-lingua (POL 5: 22% vs 5% placebo, POL 1: 21% vs 2,5% placebo), prurito all'orecchio (POL 5: 7,9% vs 0,8% placebo; POL 1: 12,5% vs 1,1% placebo), edema alla bocca (POL 5: 8,7%

vs 0,5% placebo; POL 1: 11,1% vs 0,8% placebo). In genere l'esordio avviene il primo giorno e tende a scomparire dopo la prima-seconda settimana; per questo in scheda tecnica per entrambi i prodotti è previsto che la prima somministrazione sia effettuata sotto la supervisione del medico e il paziente deve essere tenuto sotto osservazione per 30 minuti.

Per POL 5, rari casi di reazioni gravi a livello della laringofaringe e anafilassi sono stati riportati nel setting più allargato post-marketing, con una frequenza di 0,011 e 0,007 per 100 pazienti, rispettivamente, che si può considerare come un rapporto di frequenza raro e molto raro.

Per quanto riguarda POL 1, 24 studi osservazionali hanno coinvolto 11.000 pazienti e sono stati 32 i pz che hanno riportato un evento grave, di cui 25 soggetti hanno avuto un episodio definito come farmaco-correlato; 6 soggetti hanno avuto una reazione anafilattica o di ipersensibilità trattamento correlata, a 3 dei quali è stata somministrata adrenalina.

Relativamente alle segnalazioni spontanee degli eventi avversi post-marketing di POL 1, si sono verificati 27 reazioni allergiche gravi sistemiche (10 in bambini e adolescenti), incluse 16 codificate come reazioni anafilattiche e 11 come reazioni di ipersensibilità.

Non si sono verificati casi di morte per entrambi i prodotti.

Altre prove di efficacia e sicurezza sull'immunoterapia sublinguale

Tre revisioni sistematiche (RS) di cui due con metanalisi, condotte con metodologia rigorosa, hanno analizzato efficacia e sicurezza dell'immunoterapia sublinguale.

•Una RS Cochrane [Cochrane 2010] pubblicata nel 2010 ha incluso 60 RCT (15 su bambini), per 49 dei quali è stata possibile una combinazione statistica dei dati (per un totale di 2333 pazienti che avevano utilizzato immunoterapia e 2256 che avevano utilizzato placebo). L'immunoterapia è risultata associata a una riduzione significativa della sintomatologia e dell'uso di farmaci al bisogno, anche se i dati sono disponibili come differenze medie standardizzate e non come differenze assolute negli score o nella percentuale dei pazienti con beneficio clinico. In nessuno degli studi considerati si sono verificate gravi reazioni sistemiche o anafilassi, con necessità di uso di adrenalina.

•Una successiva RS pubblicata su JAMA nel 2013 [Lin et al, 2013] ha incluso 63 RCT (20 su bambini), 43 dei quali con un rischio di bias definito come "medio", per un totale di 5131 partecipanti. Gli autori riferiscono che 8 studi su 13 riportavano un miglioramento vs gruppo di confronto della sintomatologia asmatica maggiore del 40% e 9 studi su 36 un analogo miglioramento sui sintomi di rinite, mentre l'uso dei farmaci al bisogno si era ridotto di più del 40% in 16 studi su 41. Negli RCT disponibili le reazioni avverse locali erano state frequenti, ma non erano stati riportati casi di anafilassi o di situazioni di pericolo per la vita.

•Una revisione sistematica con metanalisi pubblicata su JAMA nel 2015 [Di Bona et al, 2015] ha incluso 13 RCT che confrontavano il trattamento con immunoterapia sublinguale per i pollini delle graminacee verso placebo e combinato i dati in una analisi statistica. Sono stati analizzati 4659 pz per lo score sui sintomi (da 0 a

18 punti) e 4558 pz per gli score sull'uso di farmaci al bisogno. Per quanto riguarda lo score combinato, gli autori avanzano alcune perplessità sulla correttezza statistica di definire un esito composito tra variabili diverse per scala e per caratteristiche (sintomi e uso di medicinali). Per questo considerano valido il confronto tra farmaco e placebo solo nella valutazione dello score dei sintomi. Gli autori rilevano un piccolo beneficio nello score sui sintomi e nello score sull'uso dei medicinali al bisogno. Gli eventi avversi sono stati riscontrati nel 61% dei pz trattati con immunoterapia e nel 20,9% con placebo. Nel gruppo con immunoterapia, 7 pz hanno riportato un evento avverso correlato al trattamento che ha richiesto l'uso di adrenalina. Gli autori concludono che l'immunoterapia sublinguale mostra un effetto clinico, ma la sua entità è piccola e complicata da eventi avversi e per questo è necessario individuare le caratteristiche dei pazienti che hanno più probabilità di rispondere al trattamento.

Commenti alle prove di efficacia

Dal momento che gli stessi enti regolatori come EMA, FDA non definiscono quali siano le differenze clinicamente rilevanti o percepibili nella scala dei sintomi della rinite allergica o dei sintomi asmatici, è difficile esprimere un giudizio sulla rilevanza clinica di questi farmaci. Uno studio recentemente pubblicato [Devillier et al, 2014] ha proposto una validazione della scala dei sintomi della rinocongiuntivite allergica RTSS, indicando per la differenza minima di importanza clinica degli intervalli nei valori medi di riduzione, specificamente tra 1,2 e 1,6 nei bambini e tra 0,9 e 1,7 negli adulti, a seconda dello

standard di riferimento usato. Negli RCT analizzati queste differenze erano in genere comprese tra 1 e 2 punti (a volte anche inferiori a 1 punto). Tuttavia, dato che la scala RTSS ha valori compresi tra 0 e 18 punti, è importante considerare quali possano essere le differenze percepibili dal paziente come un reale beneficio. I dati sull'efficacia dell'immunoterapia nel lungo termine, in particolare quando si interrompe il trattamento dopo averlo effettuato per tre anni, sono controversi e non permettono di concludere chiaramente in favore di un mantenimento dell'effetto oltre il primo anno senza l'assunzione del farmaco.

Negli studi analizzati, nel corso della terapia, ha avuto bisogno di farmaci sintomatici una percentuale più bassa dei pazienti in trattamento con l'immunoterapia rispetto ai pazienti che assumevano placebo (all'incirca dal 4% al 15% in meno). Mediamente, i pazienti utilizzavano in più del 65% dei casi i trattamenti sintomatici (antistaminici, cortisonici) in aggiunta all'immunoterapia.

Valutazioni di organismi di altri Paesi

Per quanto riguarda gli enti regolatori, come accennato inizialmente entrambi i prodotti sono stati autorizzati in Europa attraverso procedure di mutuo riconoscimento e quindi non sono stati valutati dall'EMA. Negli Stati Uniti la FDA ha approvato entrambi i prodotti.

Per quanto riguarda specifiche valutazioni in altri Paesi, di cui siano disponibili le motivazioni accompagnate da analisi più o meno dettagliate, l'agenzia canadese CADTH ha esaminato entrambi i prodotti valutando positivamente POL 5 nei pazienti che non hanno risposto o non tolle-

rano i farmaci convenzionali e proponendo un allineamento del prezzo alla immunoterapia sottocute, mentre non ha previsto l'inserimento di POL 1 visto un beneficio clinico incerto derivante dalla variabilità dei dati di efficacia riportati nei RCT e la limitata entità delle differenze assolute tra il trattamento attivo e il placebo.

L'agenzia francese HAS ha concluso che i due prodotti apportano un piccolo miglioramento nel beneficio reale dei pazienti che non rispondono adeguatamente al trattamento sintomatico con antistaminici e/o corticosteroidi, prevedendo una percentuale di rimborso del 15%.

Infine, lo Scottish Medicines Consortium ha proposto la non rimborsabilità per POL 1, con la motivazione che nonostan-

te siano presenti benefici clinici modesti, la ditta non ha effettuato una analisi economica robusta.

Costo della terapia (calcolato in base alla validità del Piano Terapeutico)

Il costo della terapia per il trattamento con POL5 per 7 mesi è di circa 421 euro (prezzo ex factory, al netto dell'IVA).

Il costo della terapia per il trattamento con POL1 per 12 mesi è di 720 euro, mentre per una durata di 36 mesi è di 2.160 euro (prezzi ex factory, al netto dell'IVA).

Parere della Commissione sul ruolo in terapia del farmaco

Dall'analisi delle prove di efficacia e sicurezza attualmente disponibili si evince che:

- l'effetto di entrambi gli estratti standardizzati di polline di graminacee sull'intensità dei sintomi della rinite allergica appare mediamente modesto in confronto a placebo. In particolare:
 - negli studi disponibili, la riduzione rispetto al placebo nel numero di pazienti che non hanno dovuto ricorrere a farmaci sintomatici è compresa tra il 4 e il 15%.
 - mediamente, in più del 65% dei casi i pazienti hanno dovuto utilizzare i trattamenti sintomatici (antistaminici, cortisonici) in aggiunta all'immunoterapia;
 - non sono pubblicati confronti diretti con trattamenti sintomatici di comprovata efficacia o con l'immunoterapia sottocutanea;
 - non sono noti l'efficacia e la sicurezza a lungo termine: per entrambi i farmaci sono disponibili dati a 3 anni di trattamento nella popolazione adulta, mentre per la popolazione pediatrica i dati disponibili sono solo per una stagione pollinica per entrambi i prodotti;
- per quanto riguarda l'effetto modificante il decorso della malattia, riportato nella RCP dell'estratto allergenico di polline di 1 graminacea, un beneficio modesto appare persistere solo dopo una ulteriore stagione tra i pazienti che hanno assunto il farmaco in modo continuativo per 3 anni;
- considerata la complessità della patologia trattata, la trasferibilità dei risultati degli studi è inevitabilmente limitata alle caratteristiche dei pazienti studiati.

La CRF ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR delle due specialità a base di estratti standardizzati di polline di graminacee. Per favorire la trasferibilità dei risultati degli studi registrativi, ha deciso di individuare nei criteri di inclusione degli stessi, le caratteristiche dei pazienti eleggibili al trattamento, ovvero tutti i seguenti criteri:

- rinite allergica moderata-grave da almeno 2 anni;
- test cutaneo positivo per i pollini di graminacee (pomfo > 3 mm);
- titolo delle IgE specifiche per i pollini di graminacee ≥ 2 CAP System;
- monosensibilizzazione clinica con comparsa di sintomatologia esclusivamente nel periodo delle graminacee;
- nessuna precedente immunoterapia sia sublinguale che sottocutanea con altro preparato (consentita solo la prosecuzione dei trattamenti in corso);
- età (estratto allergenico di polline di 1 graminacea: < 65 anni per gli adulti e > 5 anni per i bambini; estratto allergenico di polline di 5 graminacee: < 50 anni per gli adulti e > 5 anni per i bambini).

Inoltre la CRF sottolinea che la posologia utilizzata per gli adulti negli studi registrativi che hanno dato origine alle attuali schede tecniche, è stata:

- per l'estratto allergenico di polline di 5 graminacee, una somministrazione sublinguale al giorno fino al termine della stagione dei pollini iniziando i trattamenti circa 4 mesi prima dell'inizio previsto della stagione dei pollini;
- per l'estratto allergenico di polline di 1 graminacea, una somministrazione sublinguale al giorno per 36 mesi iniziando il trattamento circa 4 mesi prima dell'inizio previsto della stagione dei pollini.

Nei pazienti pediatrici, per entrambi i farmaci gli studi registrativi hanno previsto la somministrazione per una sola stagione pollinica.

Per l'estratto allergenico di polline di 5 graminacee sono disponibili dati derivanti da pubblicazioni successive alla registrazione, per la somministrazione precostagionale per 3 anni successivi.

Per entrambi i farmaci l'efficacia del trattamento e l'opportunità della sua prosecuzione deve essere valutata al termine della prima stagione pollinica di somministrazione.

La prescrizione deve avvenire attraverso la compilazione di un Piano Terapeutico cartaceo regionale (Documento PTR N.274 e N.275) stilato dagli specialisti operanti nei reparti/ambulatori di allergologia delle strutture sanitarie pubbliche della Regione e dagli specialisti allergologi operanti all'interno del SSR, con distribuzione diretta da parte delle Aziende Sanitarie.

La CRF si riserva di rivalutare l'inserimento sulla base di eventuali successive decisioni di AIFA e comunque a distanza di non oltre un anno dall'inserimento in Prontuario Terapeutico Regionale.

Bibliografia di riferimento

- [ARIA Guideline] ARIA Document, Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. <http://www.whiar.org/Documents&Resources.php>
- [RCP Oralair®]. Scheda tecnica del prodotto Oralair®
- [RCP Grazax®]. Scheda tecnica del prodotto Grazax® .
- [Didier et al, 2007]. Didier A. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Vol 120 n.6, pag 1338-1345.
- [Wahn et al, 2009]. Wahn U. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009 Vol 123 n.1, pag 160-166
- [Didier et al, 2011]. Didier A. Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Vol 128 n.3, pag 559-566.
- [Didier et al, 2013]. Didier A. Post-treatment efficacy of discontinuous treatment with 300 IR 5 grass pollen sublingual tablet in adults with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Clinical Experimental Allergy* 2013, 43. Pag 568-577
- [Didier et al, 2015]. Didier A. Prolonged efficacy of the 300IR 5-grass pollen tablet up to 2 years after treatment cessation, as measured by a recommended daily combined score. *Didier et al. Clinical and Translational Allergy* (2015) 5:12
- [Dahl et al, 2006]. Dahl R. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Vol 118 n.2 pag 434-440.
- [Durham et al, 2012]. Durham S. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: Confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012 Vol 129 n.3, pag 717-725.
- [Bufe et al, 2009]. Bufo A. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009 Vol 123 n. 1. Pag 167-173.
- [Devillier et al, 2014]. Devillier P. The minimally important difference in the Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score in grass-pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 69 (2014) 1689–1695
- [Didier et al, Drug safety 2015]. Didier A. Safety and tolerability of 5-grass pollen tablet sublingual immunotherapy: pooled analysis and clinical review. *Expert Opin. Drug Saf.* (2015) 14(5)
- [Cochrane 2010]. Radulovic S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis (Review) 2010
- [FDA PAR Oralair 2013]. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/bloodvaccinesandotherbiologics/allergenicproductsadvisorycommittee/ucm377852.pdf>
- [FDA PAR Grastek 2013]. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/bloodvaccinesandotherbiologics/allergenicproductsadvisorycommittee/ucm378092.pdf>
- [Lin et al, 2013]. Lin Y. Sublingual Immunotherapy for the Treatment of Allergic Rhinoconjunctivitis and Asthma a Systematic Review. *JAMA*, March 27, 2013—Vol 309, No. 12
- CADTH Oralair 2013. https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Oralair_March-25-13_e.pdf
- CADTH Grastek 2014. https://www.cadth.ca/media/cdr/clinical/SR0352_Grastek_CL_Report_e.pdf
- HAS Oralair 2012. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/oralair_ct_11609.pdf
- HAS Grazax 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/grazax_ct_8228.pdf
- Scottish Medicines Consortium (NHS) Grazax 2013. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/timothy_grass_pollen_allergen_Grazax_Non_Submission_FINAL_March_2013_for_website.pdf
- [Di Bona et al, 2015]. Di Bona D. Efficacy of grass pollen allergen sublingual immunotherapy tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta analysis. *Jama Intern Med.* 2015; 175 (8):1301-1309.