

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Acarizax 12 SQ-HDM lyophilisat sublingual

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Extrait allergénique standardisé d'acariens, *Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae*, 12 SQ-HDM* par lyophilisat sublingual.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

* [SQ-HDM est l'unité de dose pour Acarizax. La méthode de standardisation SQ est basée sur l'activité biologique, la teneur en allergènes majeurs et la composition de l'extrait allergénique. HDM est l'abréviation de house dust mite (acarien de la poussière de maison)

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Lyophilisat sublingual.

Lyophilisat sublingual rond blanc à blanc cassé en creux.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Acarizax est indiqué chez les adultes (18 à 65 ans) diagnostiqués à partir de l'histoire clinique et de la positivité d'un test de sensibilisation aux acariens (test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques) présentant au moins l'une des maladies suivantes:

- rhinite allergique persistante modérée à sévère aux acariens insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques
- asthme allergique aux acariens insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés et associé à une rhinite allergique légère à sévère aux acariens. Le statut asthmatique du patient doit être soigneusement évalué avant l'instauration du traitement (voir rubrique 4.3).

Acarizax est indiqué chez les enfants (âgés de 5 à 17 ans) qui, sur la base d'un diagnostic réunissant une histoire clinique évocatrice et la positivité d'un test de sensibilisation aux acariens de la poussière de maison (prick test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques), présentent une rhinite allergique aux acariens persistante modérée à sévère insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée chez les enfants et les adultes (âgés de 5 à 65 ans) est d'un lyophilisat sublingual (12 SQ-HDM) par jour. L'apparition de l'effet clinique est attendue 8 à 14 semaines après l'instauration du traitement. Les recommandations thérapeutiques internationales indiquent qu'il faut 3 ans de traitement pour que l'immunothérapie allergénique puisse modifier l'évolution de la maladie. Des données d'efficacité sont disponibles sur une période de 18 mois de traitement par Acarizax chez l'adulte ; aucune donnée n'est disponible sur une période de 3 ans de traitement (voir rubrique 5.1). S'il n'est pas observé d'amélioration pendant la première année de traitement par Acarizax, la poursuite du traitement n'est pas justifiée.

Population pédiatrique

Rhinite allergique : La posologie à utiliser chez les enfants (5-17 ans) est la même que pour les adultes. L'expérience clinique dans le traitement de la rhinite allergique par Acarizax n'a pas été établie chez les enfants de moins de 5 ans. Acarizax n'est pas indiqué pour le traitement de la rhinite allergique chez les enfants de moins de 5 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8 et 5.1.

Asthme allergique : L'efficacité dans le traitement de l'asthme allergique par Acarizax n'a pas été établie chez les enfants de moins de 18 ans. Acarizax n'est pas indiqué dans le traitement de l'asthme allergique chez les enfants de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1.

Patients âgés

L'expérience clinique d'une immunothérapie par Acarizax n'a pas été établie chez le sujet de plus de 65 ans. Acarizax n'est pas indiqué chez le sujet de plus de 65 ans (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Le traitement par Acarizax doit être instauré par des médecins expérimentés dans le traitement des maladies allergiques.

Afin de pouvoir discuter et éventuellement traiter les effets indésirables immédiats, il est recommandé d'effectuer la première prise de lyophilisat sublingual sous surveillance médicale pendant au moins 30 minutes.

Acarizax est un lyophilisat sublingual. L'alvéole de la plaquette sera ouverte avec des doigts bien secs pour libérer le lyophilisat sublingual.

Immédiatement après sa libération de la plaquette, le lyophilisat sublingual doit être placé sous la langue où il se dissout. Ne pas déglutir pendant environ 1 minute. Ne pas absorber d'aliment ni de boisson dans les 5 minutes qui suivent la prise du médicament.

Si le traitement par Acarizax 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, il est recommandé de contacter un médecin avant de reprendre le traitement.

4.3 Contre-indications

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

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

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

Chez les patients asthmatiques et présentant une infection aiguë des voies respiratoires, l'instauration du traitement par Acarizax doit être différée jusqu'à la guérison de l'infection.

Patients présentant des maladies auto-immunes actives ou mal contrôlées, anomalies immunitaires, déficits immunitaires, dépression immunitaire ou maladies néoplasiques malignes actives.

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

Asthme

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

Les patients doivent savoir qu'Acarizax n'est pas indiqué pour le traitement des exacerbations aiguës d'asthme. Un bronchodilatateur de courte durée d'action doit être utilisé en cas d'exacerbation aiguë d'asthme. Le patient doit consulter un médecin en cas d'inefficacité du bronchodilatateur de courte durée d'action, ou s'il doit inhaler ce médicament plus fréquemment.

Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin si leur asthme s'aggrave subitement.

Acarizax doit être initialement utilisé en complément du traitement antiasthmatique en cours, et non en remplacement de celui-ci. L'arrêt brutal des médicaments administrés pour le contrôle de l'asthme après l'instauration d'Acarizax n'est pas recommandé. Les doses des médicaments administrés pour le contrôle de l'asthme doivent être progressivement diminuées sous surveillance médicale et conformément aux recommandations de prise en charge de l'asthme.

Réactions allergiques systémiques sévères

Le traitement doit être interrompu et un médecin doit être immédiatement contacté en cas de réaction allergique systémique sévère, d'exacerbation sévère d'asthme, d'angio-œdème, de difficultés à avaler, de difficultés à respirer, de modification de la voix, d'hypotension ou de sensation de constriction pharyngée. Les premiers symptômes systémiques peuvent inclure des flushs (bouffées vasomotrices), un prurit, une sensation de chaleur, un malaise général et une agitation ou une anxiété.

L'adrénaline peut être nécessaire pour traiter la survenue de réactions allergiques systémiques sévères. Chez les patients traités par des antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et/ou les 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 réduits chez les patients traités par bêtabloquants.

Chez les patients présentant une cardiopathie, le risque de réactions allergiques systémiques peut être plus important. L'expérience clinique du traitement par Acarizax chez les patients présentant une cardiopathie est limitée.

Ceci doit être pris en considération avant d'instaurer une immunothérapie allergénique.

L'instauration d'un traitement par Acarizax chez les patients ayant déjà présenté une réaction allergique systémique au cours d'une immunothérapie aux acariens par voie sous-cutanée doit être envisagée avec précaution, en ayant à disposition les traitements nécessaires en cas de survenue de réactions indésirables. Cette recommandation se fonde sur l'expérience post-commercialisation acquise avec un comprimé sublingual similaire destiné au traitement de l'allergie aux pollens de graminées, qui 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.

Etat inflammatoire de la cavité buccale

Chez les patients présentant un état inflammatoire sévère de la cavité buccale (par exemple lichen plan buccal, ulcérations buccales ou mycose buccale), des plaies buccales, ou à la suite d'une chirurgie buccale, y compris une extraction dentaire, ou de la perte d'une dent, l'instauration du traitement par Acarizax doit être différée, ou le traitement en cours par ce médicament doit être temporairement interrompu, afin de permettre la cicatrisation de la cavité buccale.

Réactions allergiques locales

Un traitement par Acarizax expose le patient aux allergènes auxquels il est allergique. De ce fait, il est attendu que des réactions allergiques locales surviennent pendant la période de traitement. Ces réactions sont généralement légères ou modérées, mais des réactions oropharyngées plus sévères peuvent survenir. Si le patient présente des réactions indésirables locales significatives induites par le traitement, un médicament antiallergique (par exemple un antihistaminique) doit être envisagé.

Œsophagite à éosinophiles

Des cas d'œsophagite à éosinophiles ont été rapportés pendant un traitement par Acarizax. Chez les patients présentant des symptômes gastro-œsophagiens sévères ou persistants, tels que dysphagie ou dyspepsie, Acarizax doit être interrompu et un avis médical est requis.

Maladies auto-immunes en rémission

Des données limitées sont disponibles quant au traitement par immunothérapie de patients présentant des maladies auto-immunes en rémission. Acarizax doit ainsi être prescrit avec précaution chez ces patients.

Allergie alimentaire

Acarizax peut contenir des traces de protéines de poisson. Les données disponibles n'ont pas mis en évidence de risque accru de réactions allergiques chez les patients souffrant d'une allergie au poisson.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est pratiquement « 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 interaction médicamenteuse potentielle n'a été identifiée à partir d'une source quelconque. L'administration concomitante de médicaments symptomatiques de l'allergie peut augmenter la tolérance clinique de 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 n'est disponible concernant l'utilisation d'Acarizax chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal n'indiquent pas de risque accru pour le fœtus. Le traitement par Acarizax ne doit pas être instauré au cours de la grossesse. Si une grossesse survient en cours de traitement, un examen évaluant l'état général de la patiente (y compris la fonction respiratoire) ainsi que la prise en considération des antécédents de réactions apparues lors des prises précédentes d'Acarizax sont nécessaires pour envisager le bien-fondé de la poursuite du traitement. En cas d'asthme préexistant, une surveillance étroite est recommandée pendant la grossesse.

Allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'utilisation d'Acarizax au cours de l'allaitement. Il n'est pas attendu d'effets particuliers chez les enfants allaités.

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'effet d'Acarizax sur la fertilité. Lors d'une étude de toxicité par administrations répétées chez la souris, 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

Acarizax n'a aucun effet ou 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 Acarizax doivent principalement s'attendre à la survenue de réactions allergiques locales légères à modérées au cours des premiers jours du traitement, qui disparaîtront en 1 à 3 mois avec la poursuite du traitement (voir rubrique 4.4). Dans la majorité des cas, les réactions apparaissent dans les 5 minutes suivant la prise d'Acarizax et ce, à chaque prise, pour disparaître en quelques minutes à plusieurs heures. Des réactions allergiques oropharyngées plus sévères peuvent apparaître (voir rubrique 4.4). Des cas isolés d'aggravation aiguë sévère de symptômes d'asthme ont été rapportés. Le traitement par Acarizax ne doit pas être instauré chez les patients exposés à des facteurs de risque connus (voir rubrique 4.3).

Tableau des effets indésirables

Le tableau des effets indésirables mentionné ci-dessous est établi à partir de données issues d'études cliniques contrôlées contre placebo réalisées chez des adultes et adolescents (plus de 2 100 patients traités par Acarizax) atteints de rhinite et/ou d'asthme allergique aux acariens et de déclarations spontanées.

Les réactions indésirables sont regroupées selon leur fréquence de survenue et conformément à la classification MedDRA : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Classes organiques	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	<i>Très fréquent</i>	Rhinopharyngite
	<i>Fréquent</i>	Bronchite, pharyngite, rhinite, sinusite
	<i>Peu fréquent</i>	Laryngite
Troubles du système immunitaire	<i>Peu fréquent</i>	Réaction anaphylactique
Affections du système nerveux	<i>Fréquent</i>	Dysgueusie
	<i>Peu fréquent</i>	Sensation vertigineuse, paresthésie
Affections oculaires	<i>Fréquent</i>	Prurit oculaire
	<i>Peu fréquent</i>	Conjonctivite allergique
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	<i>Très fréquent</i>	Prurit auriculaire
	<i>Peu fréquent</i>	Gêne auriculaire
Affections cardiaques	<i>Peu fréquent</i>	Palpitations
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<i>Très fréquent</i>	Irritation de la gorge
	<i>Fréquent</i>	Asthme, toux*, dysphonie, dyspnée, douleur oro-pharyngée, œdème pharyngé
	<i>Peu fréquent</i>	Œdème laryngé, congestion nasale, gêne nasale, rhinorrhée, éternuement, constriction pharyngée, oppression de gorge, hypertrophie amygdalienne
	<i>Rare</i>	Œdème laryngé, obstruction nasale, œdème trachéal
Affections gastro-intestinales	<i>Très fréquent</i>	Œdème labial, œdème buccal, prurit buccal
	<i>Fréquent</i>	Douleur abdominale, diarrhée, dysphagie, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, glossite, glossodynie, prurit labial, ulcération buccale, gêne buccale, prurit lingual, nausée, trouble buccale, érythème de la muqueuse buccale, paresthésie orale, stomatite, œdème de la langue, vomissements
	<i>Peu fréquent</i>	Sécheresse buccale, douleur labial, ulcération labial, irritation œsophagienne, vésicules buccales, hypertrophie des glandes salivaires, hypersécrétion salivaire
	<i>Rare</i>	Œsophagite à éosinophiles
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Fréquent</i>	Prurit, urticaire
	<i>Peu fréquent</i>	Erythème
	<i>Rare</i>	Angio-œdème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Fréquent</i>	Gêne thoracique, fatigue
	<i>Peu fréquent</i>	Malaise, sensation de corps étranger

Description d'une sélection de réactions indésirables

Si le patient présente des effets indésirables significatifs liés au traitement, le recours à un médicament symptomatique de l'allergie doit être envisagé.

Des cas de réactions allergiques systémiques graves, y compris d'anaphylaxie, ont été rapportés depuis la commercialisation. La première administration du lyophilisat sublingual doit donc être réalisée sous surveillance médicale (voir rubrique 4.2). Cependant des cas de réaction allergique systémique grave se sont aussi produits à des prises ultérieures à la première prise.

En cas d'aggravation aiguë des symptômes d'asthme ou de réactions allergiques systémiques sévères, d'angio-œdème, de difficultés à avaler, de difficultés à respirer, de modification de la voix, d'hypotension ou de sensation de constriction pharyngée, un médecin devra être immédiatement contacté. Le traitement doit être interrompu définitivement ou jusqu'à avis contraire du médecin.

*Dans les essais cliniques, la toux a été observée avec la même fréquence pour Acarizax et le placebo.

Population pédiatrique

Adolescents (âgés de 12 à 17 ans)

Les effets indésirables rapportés chez les adolescents ont été similaires à ceux observés chez les adultes en termes de fréquence, de type de réactions et de sévérité.

Enfants (âgés de 5 à 11 ans)

Dans l'ensemble, le profil de tolérance chez les enfants traités par Acarizax a été similaire à celui observé chez les adultes et les adolescents. La majorité des effets indésirables étaient légers à modérés et ont été observés à une fréquence similaire chez les enfants et les adultes/adolescents. Le profil de tolérance global chez les enfants asthmatiques était similaire à celui observé chez les enfants non asthmatiques. Le profil de tolérance d'Acarizax chez les enfants repose principalement sur des données issues d'essais cliniques internationaux en double aveugle, contrôlés *versus* placebo (environ 900 enfants traités avec Acarizax), avec sollicitation active au cours des 28 premiers jours de traitement des effets indésirables locaux prédéfinis.

Les effets indésirables suivants ont été observés plus fréquemment dans les études pédiatriques que dans les études chez les adultes et les adolescents:

Douleur abdominale, diarrhée, dysgueusie, glossodynie, ulcération buccale, nausées, œdème pharyngé et œdème lingual ont été catégorisés comme très fréquent ($\geq 1/10$). Tous faisaient partie des effets indésirables sollicités prédéfinis.

Des symptômes de conjonctivite allergique ont été catégorisés comme fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$).

Angio-œdème et œsophagite à éosinophiles ont été catégorisés comme peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$).

Enfants (âgés de moins de 5 ans)

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

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 la 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.notifierunefetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Lors des études de phase I, des adultes allergiques aux acariens ont été exposés à des doses allant jusqu'à 32 SQ-HDM. Il n'y a pas de donnée relative à une exposition à des doses supérieures à la dose journalière recommandée de 12 SQ-HDM chez les enfants 5-17 ans).

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 réaction sévère telle qu'un angio-œdème, des difficultés à avaler, des difficultés à respirer, une modification de la voix ou une sensation de constriction pharyngée un médecin devra être immédiatement contacté. Ces réactions devront être traitées par un médicament symptomatique adapté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Extraits allergéniques, acariens de la poussière de maison, code ATC : V01AA03

Mécanisme d'action

Acarizax est une immunothérapie allergénique. L'immunothérapie avec des extraits allergéniques consiste en l'administration répétée d'allergènes à un individu allergique dans le but de modifier la réponse immunitaire à ces allergènes.

L'activité pharmacodynamique de l'immunothérapie allergénique a pour cible le système immunitaire mais le mécanisme d'action complet et exact à l'origine de l'effet clinique n'est pas totalement compris. Il a été montré que le traitement par Acarizax induit une augmentation des IgG4 spécifiques des acariens et induit la production systémique d'anticorps pouvant entrer en compétition avec les IgE lors de la liaison aux allergènes d'acariens.

Cet effet est observé dès quatre semaines de traitement.

Acarizax agit sur la cause de l'allergie respiratoire aux acariens, et son effet clinique au cours du traitement a été démontré au niveau des voies respiratoires supérieures et inférieures. La protection induite par Acarizax entraîne une amélioration du contrôle de la maladie et de la qualité de vie, démontrée par le soulagement des symptômes, la diminution du recours aux autres médicaments et la réduction du risque d'exacerbations.

Efficacité clinique chez l'adulte

L'efficacité d'Acarizax 12 SQ-HDM dans le traitement des allergies respiratoires aux acariens a été évaluée selon des critères primaires différents et dans des populations différentes de patients au cours de deux études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo. Deux tiers des patients inclus dans ces études étaient sensibilisés non seulement aux acariens, mais également à d'autres allergènes. Que les patients soient sensibilisés aux acariens seuls ou aux acariens et à un ou plusieurs autres allergènes n'a pas eu d'impact sur les résultats cliniques. Des données complémentaires provenant d'une étude en chambre d'exposition aux allergènes et d'une étude menée à de plus faibles doses sont également présentées.

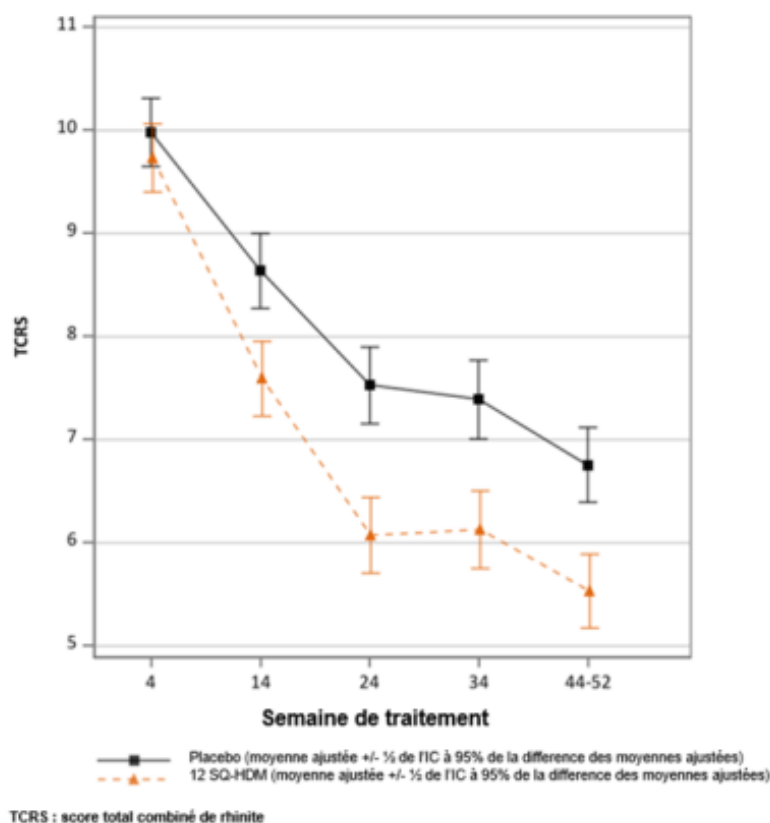
Rhinite allergique

Essai MERIT (MT-06)

- L'essai MERIT a inclus chez 992 adultes présentant une rhinite allergique modérée à sévère aux acariens malgré la prise de traitement

symptomatique de la rhinite. Ces patients ont été randomisés pour recevoir une prise quotidienne de 12 SQ-HDM, de 6 SQ-HDM ou d'un placebo pendant environ 1 an, et pouvaient recourir à un traitement symptomatique de la rhinite. Les patients ont été examinés par un spécialiste environ tous les deux mois durant la totalité de l'étude.

- Le critère primaire était le score total combiné quotidien moyen de rhinite (*daily total combined rhinitis score, TCRS*) évalué durant les 8 dernières semaines de traitement.
- Le TCRS était la somme du score des symptômes de rhinite et du score médicamenteux de rhinite. Le score des symptômes de rhinite évaluait chacun des quatre symptômes nasaux (rhinorrhée, obstruction nasale, prurit nasal, éternuements) quotidiennement sur une échelle de 0 à 3 (symptômes absents, légers, modérés ou sévères); soit une échelle de score allant de 0 à 12. Le score médicamenteux de rhinite était la somme du score de la prise d'un corticostéroïde nasal (2 points par bouffée, maximum 4 bouffées par jour) et du score de la prise d'un antihistaminique oral (4 points par comprimé, maximum 1 comprimé par jour); soit une échelle de score allant de 0 à 12. Aussi, l'échelle de score du TCRS allait de 0 à 24.
- Les principaux critères secondaires prédéfinis étaient le score total combiné de rhinoconjonctivite et de qualité de vie liée à la rhinoconjonctivite (*rhinoconjunctivitis quality of life, RQLQ*).
- Des analyses post hoc des jours avec exacerbation de rhinite ont été également menées afin d'illustrer davantage la pertinence clinique des résultats.
- Une exacerbation de rhinite était définie comme un jour où les symptômes étaient revenus au niveau élevé exigé pour l'inclusion des patients dans l'étude: score de symptômes de rhinite d'au moins 6, ou d'au moins 5 avec un symptôme côté comme sévère.



MERIT : Évolution du score total combiné de rhinite au cours du temps

Le critère primaire était le TCRS quotidien moyen au cours des 8 dernières semaines de traitement environ (semaines 44 à 52 de l'étude).

Le critère primaire était le TCRS quotidien moyen au cours des 8 dernières semaines de traitement environ (semaines 44 à 52 de l'étude).

Les lignes verticales indiquent l'erreur standard pour ces moyennes ajustées. Les intervalles ne se chevauchant pas indiquent une différence statistiquement significative.

Résultats de l'essai MERIT	12 SQ-HDM		Placebo		Efficacité		
Critère primaire	N	Score	N	Score	Différence absolue ^c	Différence relative ^d	Valeur de p
Score total combiné de rhinite							
FAS-MI ^a (moyenne ajustée)	318	5,71	338	6,81	1,09 [0,35; 1,84]	-	0,004
FAS ^b (moyenne ajustée)	284	5,53	298	6,76	1,22 [0,49; 1,96]	18 %	0,001
FAS ^b (médiane)	284	5,88	298	7,54	1,66	22 %	-
Principaux critères secondaires prédéfinis							
	N	Score	N	Score	Différence absolue ^c	Différence relative ^d	Valeur de p
Score de symptômes de rhinite							
FAS ^b (moyenne ajustée)	284	2,76	298	3,30	0,54 [0,18 ; 0,89]	16 %	0,003
FAS ^b (médiane)	284	2,98	298	3,98	1,00	25 %	-
Score médicamenteux de rhinite							
FAS ^b (moyenne ajustée)	284	2,22	298	2,83	0,60 [0,08 ; 1,13]	21 %	0,024
FAS ^b (médiane)	284	2,83	298	4,00	1,17	29 %	-
Score total combiné de rhinoconjonctivite							
FAS ^b (moyenne ajustée)	241	7,91	257	9,12	1,21 [0,13 ; 2,28]	13 %	0,029
FAS ^b (médiane)	241	8,38	257	10,05	1,67	20 %	-
Questionnaire de qualité de vie relatif à la rhinoconjonctivite (RQLQ)							
FAS ^b (moyenne ajustée)	229	1,38	240	1,58	0,19 ^e [0,02 ; 0,37]	12 %	0,031
FAS ^b (médiane)	229	1,25	240	1,46	0,21	14 %	-
Critères post hoc							
	N	Proportion	N	Proportion	Odds Ratio ^f (IC à 95 %)		Valeur de p
Pourcentage de jour avec exacerbation de rhinite							
FAS (estimation) ^b	284	5,33 %	298	11,14 %	0,45 [0,28 ; 0,72]		0,001
Pourcentage de jour avec exacerbation de rhinite malgré la prise de médicaments symptomatiques de la rhinite							
FAS (estimation) ^b	284	3,43 %	298	6,50 %	0,51 [0,32 ; 0,81]		0,005

N : Nombre de patients dans le groupe de traitement pour qui des données étaient disponibles pour l'analyse

IC : Intervalle de confiance

^a FAS-MI : Ensemble complet pour analyse (*full analysis set*) avec imputations multiples. Pour l'analyse, les patients sortis de l'étude avant la période d'évaluation de l'efficacité ont été considérés comme des patients sous placebo. Pour l'analyse principale (FAS-MI), seule la différence absolue été préspecifiée.

^b FAS : Ensemble complet pour analyse (*full analysis set*). Toutes les données disponibles utilisées dans leur intégralité (tous les patients qui ont fourni des données au cours de la période d'évaluation de l'efficacité).

^c Différence absolue : placebo moins 12 SQ-HDM, intervalle de confiance à 95 %.

^d Différence relative par rapport au placebo : placebo moins 12 SQ-HDM divisé par le placebo.

^e La différence entre les groupes 12 SQ-HDM et placebo a été principalement régie par des différences dans les trois domaines suivants : troubles du sommeil, problèmes pratiques et symptômes nasals.

^f Odds ratio pour la survenue d'une exacerbation de rhinite : 12 SQ-HDM par rapport au placebo.

Un essai de phase II randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo a été menée en chambre d'exposition aux allergènes chez 124 adultes souffrant de rhinite allergique aux acariens. Les sujets ont été sevrés de tout traitement symptomatique anti-allergique avant chaque exposition à l'allergène. Lors de l'exposition allergénique de fin d'étude après 24 semaines de traitement par 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM ou placebo, le score moyen des symptômes de rhinite a été de 7,45 [6,57; 8,33] dans le groupe placebo et de 3,83 [2,94; 4,72] dans le groupe 12 SQ-HDM, correspondant à une différence absolue de 3,62 et à une différence relative de 49% ([35%; 60%] intervalle de confiance à 95%, p<0,001). La différence entre les groupes 12 SQ-HDM et placebo a été également statistiquement significative à 16 semaines (scores moyens de 5,95 et 8,58, différence absolue de 2,62, différence relative de 30 %, [17% ; 42%] IC à 95 %, p<0,001) et à 8 semaines (scores moyens de 6,51 et 8,48, différence absolue de 1,97, différence relative de 20%, [7% ; 33%] IC à 95%, p=0,007).

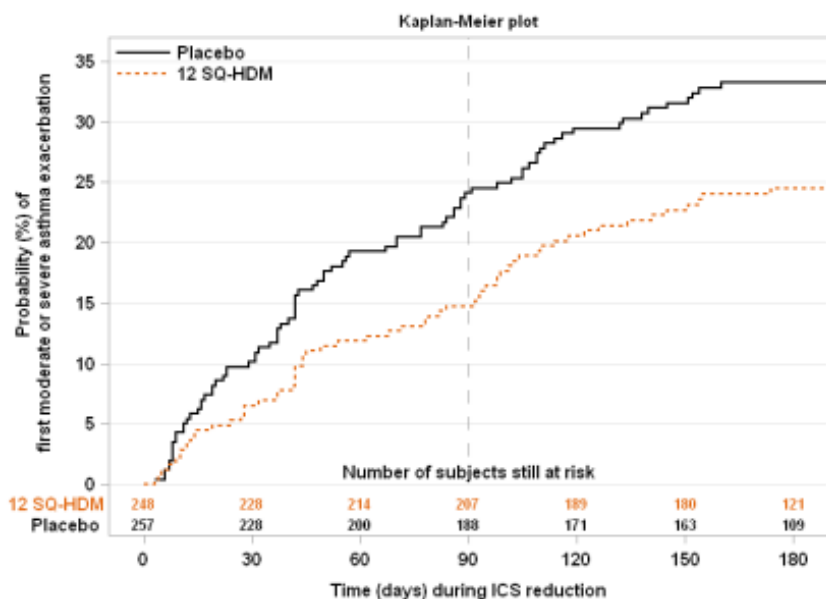
Asthme allergique

Essai MITRA (MT-04)

L'essai MITRA a inclus 834 adultes souffrant d'asthme allergique aux acariens et insuffisamment contrôlés par la prise quotidienne d'un corticostéroïde inhalé (CSI) correspondant à 400 à 1200 µg de budésonide. Tous les patients ont reçu un traitement de 7 à 12 mois par 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM ou placebo en complément du CSI et d'un bêta2-agoniste de courte durée d'action avant une réduction de la dose du CSI. Il n'y a pas eu de phase de titration destinée à établir la plus faible dose d'entretien du CSI avant la randomisation.

L'efficacité a été évaluée par le délai de survenue de la première exacerbation d'asthme modérée à sévère lors de la période de réduction du CSI sur les 6 derniers mois des 13 à 18 mois de traitement.

- La définition d'une exacerbation d'asthme modérée nécessitait que le patient remplisse au moins une des quatre conditions suivantes et que cela induise un changement de son traitement:
 - Réveil(s) nocturne(s) ou augmentation des symptômes: un ou plusieurs réveils nocturnes dus à l'asthme et nécessitant la prise d'un β2-agoniste de courte durée d'action (SABA) lors de deux nuits consécutives, ou augmentation du score quotidien des symptômes ≥ 0,75 lors de deux jours consécutifs par rapport à la valeur initiale à l'entrée dans l'étude.
 - Augmentation du nombre de prises d'un SABA: augmentation du nombre de prises d'un SABA pendant deux jours consécutifs par rapport à la valeur initiale à l'entrée dans l'étude (augmentation minimale : 4 bouffées/jour).
 - Dégradation de la fonction respiratoire: diminution du DEP ≥ 20 % par rapport à la valeur initiale à l'entrée dans l'étude lors de deux matins ou soirs consécutifs, ou diminution du VEMS ≥ 20 % par rapport à la valeur initiale à l'entrée dans l'étude.
 - Consultation médicale: consultation d'un service d'urgences ou d'un centre investigateur pour traitement de l'asthme ne requérant pas une corticothérapie systémique.
- Une exacerbation d'asthme sévère était définie par la présence d'au moins un des deux critères suivants:
 - Nécessité d'une corticothérapie systémique pendant ≥3 jours
 - Consultation d'un service d'urgences entraînant une corticothérapie systémique ou une hospitalisation pendant ≥12h.



Temps (jours) durant la réduction de la dose du CSI

Essai MITRA – Illustration du critère primaire d'efficacité : Évolution au cours du temps du risque d'exacerbation d'asthme modérée à sévère au cours de la période de réduction ou de sevrage du CSI.

Dans le graphique, temps = 0 représente le moment de la réduction de 50 % de la dose du CSI. Après environ 3 mois (temps = 90 jours), le traitement par CSI était complètement arrêté chez les patients qui n'avait pas fait d'exacerbation.

Résultats de l'essai MITRA	12 SQ-HDM		Placebo		Efficacité 12 SQ-HDM par rapport au placebo		Valeur de p
	N	n (%)	N	n (%)	Risque relatif [IC à 95 %]	Réduction du risque ^a	
Critère primaire							
Toute exacerbation modérée ou sévère (FAS-MI) ^b	282	59 (21 %)	277	83 (30 %)	0,69 [0,50 ; 0,96]	31 %	0,027
Toute exacerbation modérée ou sévère (FAS) ^c	248	59 (24 %)	257	83 (32 %)	0,66 [0,47 ; 0,93]	34 %	0,017
Analyses prédéfinies des composantes du critère primaire							
Réveil(s) nocturne(s) ou augmentation des symptômes ^c	248	39 (16 %)	257	57 (22 %)	0,64 [0,42 ; 0,96]	36 %	0,031
Augmentation de l'utilisation d'un SABA ^c	248	18 (7 %)	257	32 (12 %)	0,52 [0,29 ; 0,94]	48 %	0,029
Dégradation de la fonction respiratoire ^c	248	30 (12 %)	257	45 (18 %)	0,58 [0,36 ; 0,93]	42 %	0,022
Exacerbation sévère ^c	248	10 (4 %)	257	18 (7 %)	0,49 [0,23 ; 1,08]	51 %	0,076

N : Nombre de patients dans le groupe de traitement pour qui des données étaient disponibles pour l'analyse.

n (%) : Nombre et pourcentage de patients du groupe de traitement répondant au critère.

IC : Intervalle de confiance

^a Estimation par le risque relatif.

^b FAS-MI : Ensemble complet pour analyse (full analysis set) avec imputations multiples. Pour l'analyse, les patients sortis de l'étude avant la période d'évaluation de l'efficacité ont été considérés comme des patients sous placebo.

^c FAS : Ensemble complet pour analyse (full analysis set). Toutes les données disponibles dans leur intégralité (tous les patients chez qui des données avaient été recueillies au cours de la période d'évaluation de l'efficacité).

Des analyses post hoc des symptômes d'asthme et de la prise de médicaments symptomatiques au cours des 4 dernières semaines de la période de traitement avant la réduction de la dose du corticostéroïde inhalé ont été également menées afin d'évaluer l'effet d'Acarizax ajouté à un corticostéroïde inhalé. Ces analyses ont porté sur les scores des symptômes d'asthme diurnes et nocturnes, les réveils nocturnes et les prises d'un SABA. Elles ont montré des différences numériques constamment en faveur du groupe 12 SQ-HDM comparativement au groupe placebo pour tous les paramètres évalués durant les 4 semaines précédant la réduction de la dose du corticostéroïde inhalé. Les différences ont été statistiquement significatives uniquement pour le score des symptômes d'asthme diurnes ($p=0,0450$) et l'odds ratio pour l'absence de réveil nocturne ($p=0,0409$).

Données complémentaires – asthme allergique

Lors d'un essai de phase II randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo, 604 patients ≥ 14 ans souffrant d'un asthme allergique aux acariens contrôlé par la prise d'un corticostéroïde inhalé (100 à 800 μg de budésonide) et ayant des antécédents de rhinite allergique aux acariens ont été randomisés pour recevoir 1, 3 ou 6 SQ-HDM ou un placebo pendant environ un an. Lors de la période d'évaluation de l'efficacité des 4 dernières semaines de l'étude, la modification moyenne de la dose du CSI par rapport à la valeur initiale à l'entrée dans l'étude a été de 207,6 μg de budésonide dans le groupe 6 SQ-HDM et 126,3 μg dans le groupe placebo, correspondant à une différence absolue de 81 μg de budésonide par jour ([27; 136] intervalle de confiance à 95%, $p=0,004$). Les réductions relatives moyennes et médianes de la dose du CSI par rapport à la valeur initiale à l'entrée dans l'étude ont été de 42 % et 50 % dans le groupe 6 SQ-HDM et de 15 % et 25 % dans le groupe placebo. Une analyse post hoc d'un sous-groupe ($N=108$) de patients chez qui le contrôle de l'asthme était moindre et qui prenaient un CSI à raison de ≥ 400 μg de budésonide a montré que la modification moyenne de la dose quotidienne du CSI par rapport à la valeur initiale à l'entrée dans l'étude était de 384,4 μg de budésonide dans le groupe 6 SQ-HDM et de 57,8 μg dans le groupe placebo, correspondant à une différence absolue de 327 μg de budésonide par jour ([182; 471] intervalle de confiance à 95%, $p<0,0001$, analyse post-hoc).

Population pédiatrique

Efficacité clinique chez l'enfant

L'efficacité d'Acarizax 12 SQ-HDM dans le traitement des allergies respiratoires aux acariens chez l'enfant a été évaluée au cours de deux études cliniques en double aveugle, randomisées, contrôlées *versus* placebo. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité dans la rhinite allergique dans l'étude MT-12 et dans l'asthme allergique dans l'étude MT-11.

Rhinite allergique:

Enfants âgés de 5 à 11 ans

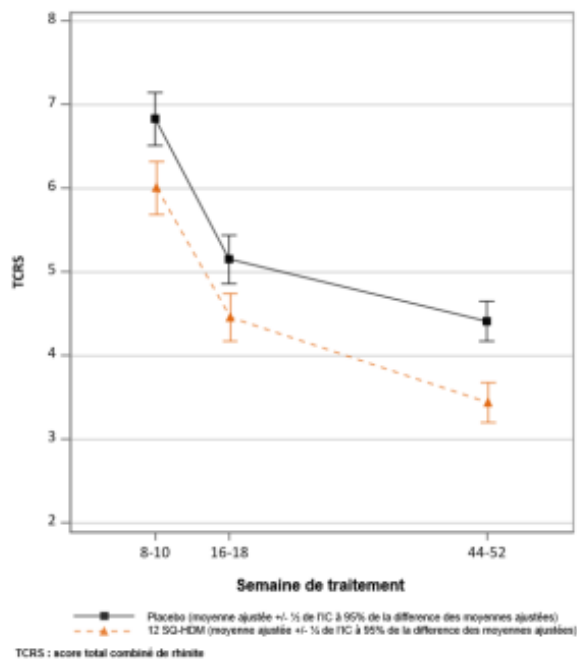
Essai MATIC (MT-12)

L'efficacité d'Acarizax 12 SQ-HDM dans le traitement de la rhinite allergique aux acariens chez les enfants de 5 à 11 ans a été évaluée dans un essai en double aveugle, randomisée, contrôlée *versus* placebo (essai MATIC (MT-12)).

- L'essai MATIC (MT-12) a inclus 1 458 enfants (âgés de 5 à 11 ans) présentant une rhinite/rhinoconjonctivite allergique aux acariens modérée à sévère (score total combiné quotidien de rhinite (TCRS) moyen au début de l'étude de 18,3). Environ 40% de la population de l'essai présentait un asthme concomitant au début de l'essai. Les sujets ont été randomisés pour recevoir une prise quotidienne de 12 SQ-HDM ou d'un placebo pendant environ 1 an et pouvaient recourir librement à un traitement symptomatique standardisé de la rhinite et de la conjonctivite.
- Le critère primaire était le score total combiné quotidien moyen de rhinite (TCRS) évalué durant les 8 dernières semaines de traitement.
- Le TCRS est la somme du score quotidien des symptômes de rhinite (DSS) et du score quotidien médicamenteux de rhinite (DMS). Le score

des symptômes de rhinite évaluait chacun des 4 symptômes nasaux (rhinorrhée, obstruction nasale, éternuements, prurit nasal) quotidiennement sur une échelle de 0 à 3 (symptômes absents, légers, modérés ou, sévères); soit une échelle de score allant de 0 à 12. Le score médicamenteux de rhinite était la somme du score de la prise d'un corticostéroïde nasal (maximum 8 points/jour) et du score de la prise d'un antihistaminique oral (maximum. 4 points/jour); soit une échelle de score allant de 0 à 12. L'échelle de score du TCRS allait ainsi de 0 à 24.

- Après 1 an de traitement avec 12 SQ-HDM, une différence absolue des moyennes ajustées de 0,97 (intervalle de confiance à 95 % [0,50; 1,44]) et une différence relative de 22 % ($p < 0,0001$) par rapport au placebo ont été observées. L'effet du traitement peut varier entre les patients selon leurs pathologies allergiques.
- L'apparition d'un effet clinique a été observée après 8 semaines de traitement ($p = 0,01$).



Essai MATIC: évolution du score total combiné de rhinite au cours du temps

TCRS: score total combiné de rhinite (score des symptômes + score médicamenteux). Le TCRS a été mesuré comme une moyenne sur 2 semaines d'évaluation à partir de la semaine 8 et de la semaine 16.

Le critère primaire était le TCRS quotidien moyen au cours des 8 dernières semaines de traitement environ (semaines 44 à 52 environ).

Moyennes ajustées du TCRS moyen au cours du temps. Les lignes verticales indiquent l'erreur standard pour ces moyennes ajustées. Les intervalles ne se chevauchant pas indiquent une différence statistiquement significative.

Résultats de l'essai MATIC	12 SQ-HDM		Placebo		Efficacité		
Critère primaire	N	Score	N	Score	Différence absolue ^b	Différence relative ^c	Valeur de p
Score total combiné de rhinite							
FAS ^a (moyenne ajustée)	693	3,44	706	4,41	0,97 [0,50; 1,44]	22,0%	< 0,0001
Estimation de la sensibilité à 1 ^e	727 ^f	3,45	731 ^f	4,42	0,97 [0,49; 1,44]	21,9%	< 0,0001
Principaux critères secondaires prédéfinis	N	Score	N	Score	Différence absolue ^b	Différence relative ^c	Valeur de p
Score de symptômes de rhinite							
FAS (moyenne ajustée)	693	1,50	706	1,92	0,43 [0,23; 0,62]	22,2%	< 0,0001
Score médicamenteux de rhinite							
FAS (moyenne ajustée)	693	1,44	706	1,94	0,49 [0,18; 0,80]	25,3%	0,0016
Score total combiné de rhinoconjonctivite							
FAS (moyenne ajustée)	693	4,01	706	5,16	1,15 [0,58; 1,71]	22,2	< 0,0001
Critères secondaires prédéfinis	N	Score	N	Score	Différence absolue ^b	Différence relative ^c	Valeur de p
Questionnaire de qualité de vie relatif à la rhinoconjonctivite pédiatrique (PRQLQ)							
FAS (moyenne ajustée)	695	0,84	690	1,01	0,17 [0,08; 0,25]	16,6%	< 0,0001
Critères secondaires prédéfinis	N	Proportion	N	Proportion	Odds ratio ^d [IC à 95%]		Valeur de p
Jours d'exacerbation de rhinite							
FAS (estimation)	693	0,025	706	0,044	0,56 [0,42; 0,74]		< 0,0001
Jours de rhinite légère							
FAS (estimation)	693	0,318	706	0,209	1,77 [1,27; 2,47]		0,0008
Critères secondaires exploratoires prédéfinis	N	Proportion	N	Proportion	Odds ratio ^d [IC à 95%]		Valeur de p
Jours sans symptômes de rhinite							
FAS (estimation)	693	0,200	706	0,116	1,90 [1,37; 2,66]		0,0002

N : nombre de sujets avec des observations contribuant à l'analyse. IC : intervalle de confiance.

^a FAS : analyse sur l'ensemble des données disponibles (*full analysis set*). Toutes les données disponibles utilisées dans leur intégralité ; c'est-à-dire conduites chez tous les patients disposant de données au cours de la période d'évaluation de l'efficacité.

^b Différence absolue : placebo moins 12 SQ-HDM, intervalle de confiance à 95%.

^c Différence relative par rapport au placebo : placebo moins 12 SQ-HDM divisé par le placebo.

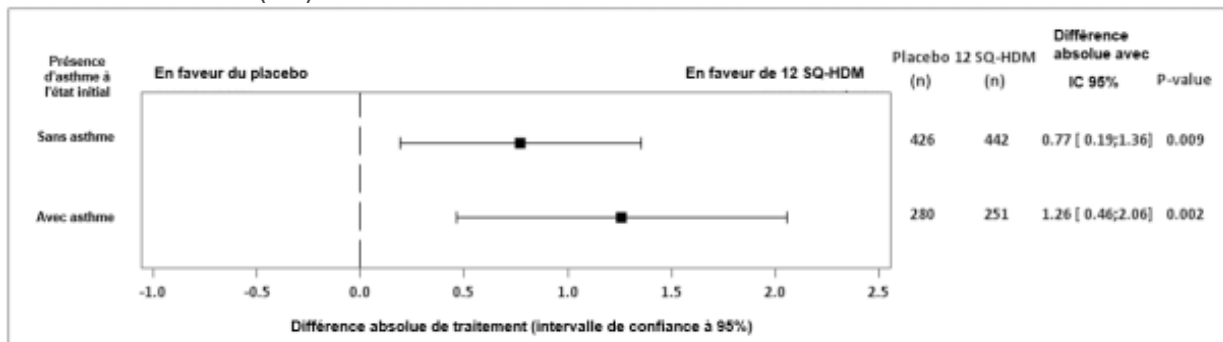
^d Odds ratio pour la survenue d'une exacerbation de rhinite, les jours de rhinite légère et les jours sans symptômes de rhinite : 12 SQ-HDM par rapport au placebo. Jours d'exacerbation de rhinite (jours avec un DSS de 6 ou de 5 avec un symptôme individuel noté à 3 (symptôme difficile à tolérer ; causant une interférence avec les activités de la vie quotidienne et/ou le sommeil)).

^e Estimand pour le produit à l'essai : pour les sujets qui ont interrompu le traitement en raison d'un manque d'efficacité ou d'effets indésirables liés au

traitement, la valeur des données manquantes provenait du groupe placebo. Pour les arrêts de traitement dus à d'autres raisons, la valeur des données manquantes provenait du groupe initial de traitement.
 fPour l'estimation de la sensibilité à 1, N inclut les sujets dont les observations ont été attribuées par l'estimand.

Une analyse en sous-groupe du critère primaire (TCRS) selon la présence ou non d'un asthme à l'état initial a montré une différence absolue des moyennes ajustées de 1,26 (intervalle de confiance à 95% [0,46 ; 2,06]) chez les enfants avec un asthme concomitant et de 0,77 (intervalle de confiance à 95% [0,19 ; 1,36]) chez les enfants sans asthme concomitant. Une analyse groupée du TCRS dans 5 essais de phase III chez des patients atteints de rhinite allergique aux acariens traités par 12 SQ-HDM ou placebo a montré une différence absolue des moyennes ajustées de 1,27 (intervalle de confiance à 95% [0,82 ; 1,72]) chez les patients avec un asthme concomitant (N = 1 450) et de 0,81 (intervalle de confiance à 95% [0,49 ; 1,13]) chez les patients sans asthme concomitant (N = 2 595).

Essai MATIC : graphique en « forest plots » de la différence de traitement du TCRS quotidien moyen dans les sous-groupes d'asthme à l'état initial – cas observé (FAS)



IC : Intervalle de confiance, FAS : analyse sur l'ensemble des données disponibles (*full analysis set*), n : nombre de sujets avec des observations contribuant à l'analyse, TCRS : score total combiné quotidien de rhinite.

Les analyses pré-définies des critères de jugement pour l'asthme ont évalué le score quotidien des symptômes d'asthme, la prise de bêta-agonistes de courte durée d'action, les jours sans prise de bêta-agonistes de courte durée d'action et les réveils nocturnes nécessitant la prise de bêta-agonistes de courte durée d'action. Les résultats ont montré des différences numériques constamment en faveur de 12 SQ-HDM par rapport au placebo pour les 4 paramètres. Les différences étaient statistiquement significatives pour le score quotidien des symptômes d'asthme (p = 0,0259) et pour les réveils nocturnes nécessitant la prise d'un bêta-agoniste de courte durée d'action (p = 0,0279).

Enfants âgés de 5 à 17 ans

Essai MAPIT (MT-11)

- L'objectif principal était de démontrer l'efficacité d'Acarizax 12 SQ-HDM *versus* placebo chez les enfants et les adolescents (5-17 ans) atteints d'asthme allergique aux acariens ayant eu des exacerbations d'asthme cliniquement pertinentes après au moins 4 mois de traitement. Acarizax 12 SQ-HDM a été administré en complément du traitement de fond de l'asthme (CSI à faible dose associé avec β2-agonistes à longue durée d'action ou CSI à forte/moyenne dose avec ou sans β2-agonistes à longue durée d'action). La population de l'essai présentait également des antécédents cliniques de rhinite allergique aux acariens de toute gravité (score total combiné de rhinite (TCRS) > 0 au début de l'essai ; TCRS moyen de 9,0 au début de l'essai). L'essai MT-11 n'a pas été conçu pour évaluer l'effet clinique sur la rhinite allergique. Les résultats des critères d'évaluation sur la rhinite (TCRS, DSS et DMS) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Résultats de l'essai MATIC	12 SQ-HDM		Placebo		Efficacité		
	N	Score	N	Score	Différence absolue ^b	Différence relative ^c	Valeur de p ^d
Critères secondaires additionnels prédéfinis^a							
Score total combiné de rhinite							
FAS ^e (moyenne ajustée)	253	2,16	259	2,46	0,30 [-0,22; 0,81]	12,1%	0,2597
Score de symptômes de rhinite							
FAS (moyenne ajustée)	253	0,55	259	0,67	0,12 [-0,04; 0,28]	18,2%	0,1349
Score médicamenteux de rhinite							
FAS (moyenne ajustée)	253	1,27	259	1,40	0,12 [-0,24; 0,48]	8,8%	0,5071

FAS : analyse sur l'ensemble des données disponibles (*full analysis set*). N: nombre de sujets avec des observations contribuant à l'analyse.

^aCritères d'évaluation de rhinite.

^bDifférence absolue : placebo moins 12 SQ-HDM, intervalle de confiance à 95%.

^cDifférence relative par rapport au placebo : placebo moins 12 SQ-HDM divisé par le placebo.

^dLes valeurs de p n'ont pas été ajustées pour tenir compte de la multiplicité. Ainsi, les analyses sont à considérées comme exploratoires.

^eToutes les données disponibles ont été utilisées dans leur intégralité, i.e. sujets ayant fourni des données durant la période d'évaluation d'efficacité.

Adolescents âgés de 12 à 17 ans

L'efficacité du traitement par 12 SQ-HDM dans la rhinite allergique aux acariens chez les adolescents a été étudiée dans deux essais randomisés à double aveugle et contre placebo (P001 et TO-203-3-2). Dans ces études, une partie des sujets étaient des adolescents.

- L'étude P001 comprenait 189 adolescents (sur 1482 sujets randomisés au total) atteints de rhinite allergique modérée à sévère aux acariens et de rhinoconjonctivite avec ou sans asthme. Les sujets ont été randomisés pour environ 1 an de traitement quotidien avec 12 SQ-HDM ou placebo et ont eu libre accès à une pharmacothérapie standardisée contre la rhinite.

Le critère d'évaluation principal était le score total combiné quotidien moyen de rhinite (TCRS) évalué au cours des 8 dernières semaines de traitement.

Après 1 an de traitement avec 12 SQ-HDM, une différence absolue des médianes de 1,0 (intervalle de confiance à 95 % [0,1 ; 2,0]) et une différence relative de 22 % ($p = 0,024$) par rapport au placebo ont été observées chez les adolescents.

- L'étude TO-203-3-2 comprenait 278 adolescents (sur 851 sujets randomisés au total) atteints de rhinite allergique aux acariens persistante modérée à sévère. Les sujets ont été randomisés pour environ 1 an de traitement quotidien avec 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM ou un placebo et ont reçu un accès gratuit à une pharmacothérapie standardisée contre la rhinite.

Le critère principal d'évaluation était le TCRS quotidien moyen évalué au cours des 8 dernières semaines de traitement.

A la fin de l'essai après 1 an de traitement avec 12 SQ-HDM, une différence absolue des moyennes de 1,0 (intervalle de confiance à 95% [0,1 ; 1,9], $p=0,037$) et une différence relative de 20% par rapport au placebo ont été observées dans le groupe adolescent.

Adolescent subgroups	12 SQ-HDM		Placebo		Efficacité		
	N	Score	N	Score	Différence absolue	Différence relative ^d	Valeur de p
P001							
FAS (moyenne ajustée)	76	3.6	84	4.8	1.2 ^a [0.1;2.3]	25%	<0.05
FAS (médiane)	76	3.3	84	4.3	1.0 ^b [0.1;2.0]	22%	0.024
TO-203-3-2							
FAS (moyenne ajustée)	99	4.1	92	5.1	1.0 ^c [0.1;1.9]	20%	0.037
FAS (médiane)	99	4.2	92	5.2	1.0	19%	-

TCRS: total combined rhinitis score (score total combiné de rhinite)

a: ANCOVA

b: Estimation de Hodges-Lehmann avec des intervalles de confiance de 95% (analyse primaire dans l'essai P001)

c: Modèle linéaire à effets mixtes (analyse principale dans l'essai TO-203-3-2)

d: Différence relative par rapport au placebo : placebo moins 12 SQ-HDM divisé par le placebo

Asthme allergique:

Enfants âgés de 5 à 17 ans

L'étude MAPIT (MT-11) a inclus 533 enfants et adolescents (5-17 ans) atteints d'asthme allergique aux acariens. Les sujets avaient des antécédents récents d'exacerbations d'asthme alors qu'ils prenaient un traitement de fond de l'asthme (CSI à faible dose avec bêta-agonistes de longue durée d'action ou CSI à dose moyenne/élevée avec ou sans bêta-agonistes de longue durée d'action). Les sujets ont été randomisés pour recevoir une prise quotidienne de 12 SQ-HDM ou d'un placebo pendant environ 24-30 mois en complément de leur traitement de fond de l'asthme. Le critère primaire était le taux annualisé d'exacerbations d'asthme cliniquement pertinentes, calculé comme le nombre d'exacerbations par an et par sujet pendant la période d'évaluation de l'efficacité.

Le risque relatif d'exacerbations d'asthme (12 SQ-HDM divisé par le placebo) était en faveur de 12 SQ-HDM mais il n'y avait pas de différence statistiquement significative au niveau de l'effet du traitement entre les deux groupes (RR = 0,89, IC à 95 % [0,60 ; 1,31], $p = 0,54$).

Pour les sujets ayant participé à l'étude MAPIT (MT-11), le taux d'exacerbation d'asthme a été généralement faible dans les deux groupes au cours de l'étude et a diminué d'environ 67 % pendant la pandémie de COVID-19 par rapport au niveau observé avant la pandémie de COVID-19. En raison du faible taux d'exacerbation d'asthme observé dans les deux groupes, il n'a pas été possible de détecter une différence statistiquement significative (voir rubrique 4.2 pour des informations sur l'utilisation chez l'enfant).

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Acarizax chez des enfants âgés de moins de 5 ans dans l'allergie respiratoire aux acariens (traitement de la rhinite allergique, traitement de l'asthme).

Patients âgés

Acarizax n'est pas indiqué chez les patients de plus de 65 ans (voir rubrique 4.2). Il existe des données limitées sur la sécurité d'emploi et la tolérance chez des patients de plus de 65 ans.

Traitement à long terme

Les recommandations thérapeutiques internationales indiquent une période de 3 ans de traitement par immunothérapie allergénique pour obtenir une modification de l'évolution de la maladie. Des données d'efficacité issues de l'étude MITRA sont disponibles pour un traitement de 18 mois par Acarizax. L'efficacité à long terme n'a pas été établie.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune étude clinique du profil pharmacocinétique et du métabolisme d'Acarizax n'a été menée. L'effet d'une immunothérapie allergénique est médié par des mécanismes immunologiques, et les informations limitées sur les propriétés pharmacocinétiques sont disponibles. Les molécules actives d'un extrait allergénique sont essentiellement composées de protéines. 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 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 Acarizax soient absorbés à un degré significatif dans le système vasculaire après administration sublinguale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicité systémique et des fonctions de reproduction menées chez la souris n'ont pas révélé de risque particulier 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 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 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

Plaquettes thermoformées aluminium/aluminium dans un emballage extérieur en carton. Chaque plaquette contient 10 lyophilisats sublinguaux. Boîtes de 10, 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 Alle 6-8
2970 Hørsholm
Danemark

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

BE549822

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

Date de première autorisation: 19/11/2019
Date du dernier renouvellement : 30/08/2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 12/2024