

SmPC	
SMPC49825	
Signature	OnFile
Valid from:	19-Oct-2020

## Mentions légales ACARIZAX®



**DENOMINATION DU MEDICAMENT : ACARIZAX® 12 SQ-HDM, lyophilisat oral. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Extrait allergénique standardisé d'acariens de la poussière de maison *Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae* 12 SQ-HDM\* par lyophilisat oral. \*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). **Excipients :** Gélatine (à base de poisson), mannitol, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH). **FORME PHARMACEUTIQUE :** Lyophilisat oral. Lyophilisat oral rond blanc à blanc cassé en creux. **DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** ACARIZAX® est indiqué chez les adultes (âgés de 18 à 65 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 et/ou ● un asthme allergique aux acariens insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés et associé à une rhinite allergique légère à sévère aux acariens. L'asthme du patient doit être soigneusement évalué avant l'instauration du traitement (voir rubrique « Contre-indications »). ACARIZAX® est indiqué chez les adolescents (âgés de 12 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. **Posologie et mode d'administration : Posologie :** La posologie recommandée chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) est d'un lyophilisat oral (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 préconisent une durée d'immunothérapie allergénique d'environ 3 ans pour modifier l'évolution de la maladie. Les données d'efficacité avec ACARIZAX® sont disponibles sur une période de 18 mois de traitement chez l'adulte ; aucune donnée n'est disponible sur une période de 3 ans de traitement (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »). 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 est identique chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans). L'expérience clinique dans le traitement de la rhinite allergique par ACARIZAX® n'est pas disponible chez les enfants de moins de 12 ans. ACARIZAX® n'est pas indiqué pour le traitement de la rhinite allergique chez les enfants de moins de 12 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique « Propriétés pharmacodynamiques ». Asthme allergique : L'expérience clinique dans le traitement de l'asthme allergique par ACARIZAX® n'est pas disponible 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. **Patients âgés :** L'expérience clinique d'une immunothérapie par ACARIZAX® n'est pas disponible chez le sujet de plus de 65 ans. ACARIZAX® n'est pas indiqué chez le sujet de plus de 65 ans (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »). **Mode d'administration :** Le traitement par ACARIZAX® doit être instauré par des médecins expérimentés dans le traitement des allergies. La première prise de lyophilisat oral devra être réalisée sous surveillance médicale pendant au moins 30 minutes afin d'évaluer et traiter les éventuels effets indésirables d'apparition immédiate. ACARIZAX® est un lyophilisat oral. La plaquette thermoformée sera ouverte avec des doigts bien secs pour libérer le lyophilisat oral. Immédiatement après sa libération de la plaquette thermoformée, le lyophilisat oral 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, un avis médical est recommandé pour la reprise éventuelle du traitement. **Contre-indications :** ● Hypersensibilité à l'un des excipients. ● VEMS < 70% de la valeur théorique (après un traitement médicamenteux adapté) lors de l'initiation du traitement. ● Exacerbation sévère d'asthme au cours des 3 derniers mois. ● Infection aiguë des voies respiratoires chez les sujets asthmatiques ; la mise en route du traitement par ACARIZAX® doit être différée jusqu'à la guérison de l'infection respiratoire. ● Maladies auto-immunes évolutives ou mal contrôlées, déficits immunitaires, immunodépression ou maladies néoplasiques malignes évolutives. ● Inflammation buccale aiguë sévère ou plaies de la muqueuse buccale (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : Asthme :** L'asthme est un facteur de risque connu dans la survenue de

SmPC	
SMPC49825	
Signature	OnFile
Valid from:	19-Oct-2020

## Mentions légales ACARIZAX®



réactions allergiques systémiques sévères. Les patients seront informés du fait qu'ACARIZAX® n'est pas indiqué pour le traitement des exacerbations aiguës d'asthme. Dans ce cas, un bronchodilatateur de courte durée d'action doit être utilisé. Un avis médical est requis en cas de perte d'efficacité des bronchodilatateurs ou d'augmentation de leur consommation par le patient. Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin en cas d'aggravation soudaine de leur asthme. ACARIZAX® doit être initialement utilisé en complément du traitement antiasthmatique en cours et non en remplacement de celui-ci. Les traitements en cours pour le contrôle de l'asthme ne doivent pas être arrêtés brutalement après l'instauration d'un traitement par ACARIZAX®. La diminution des doses des médicaments administrés pour le contrôle de l'asthme ne doit être envisagée que de façon progressive et sous contrôle médical selon les recommandations de prise en charge de l'asthme.

**Réactions allergiques systémiques sévères** : Le traitement doit être interrompu et un avis médical immédiat est requis en cas de réaction allergique systémique sévère, d'exacerbation sévère d'asthme, d'angio-œdème, de dysphagie, de dyspnée, de dysphonie, d'hypotension ou de sensation de constriction pharyngée. Les symptômes annonciateurs d'une réaction systémique peuvent inclure des flushs (bouffées vasomotrices), un prurit, une sensation de chaleur, un malaise général et une agitation ou une anxiété. L'adrénaline peut être nécessaire pour traiter des réactions allergiques systémiques sévères. Les traitements concomitants par antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et/ou inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), peuvent potentialiser les effets de l'adrénaline et mettre en jeu le pronostic vital. Les effets de l'adrénaline peuvent être diminués chez les patients traités par bêta-bloquants. Les patients présentant une cardiopathie peuvent être exposés à un risque plus important en cas de réactions allergiques systémiques. 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. L'expérience acquise depuis la commercialisation d'un comprimé sublingual similaire destiné au traitement de l'allergie aux pollens de graminées montre que le risque de réaction allergique sévère peut être plus important chez les patients ayant déjà présenté une réaction allergique systémique au cours d'une immunothérapie aux pollens de graminées par voie sous-cutanée.

**Inflammation de la muqueuse buccale** : En cas d'inflammation sévère de la muqueuse buccale (exemple : lichen plan buccal, ulcérations ou mycose), de plaies dans la bouche ou de chirurgie buccopharyngée, y compris une extraction dentaire ou la perte d'une dent, l'instauration du traitement par ACARIZAX® sera différée, ou le traitement en cours temporairement interrompu, jusqu'à la cicatrisation.

**Réactions allergiques locales** : Un traitement par ACARIZAX® expose le patient aux allergènes auxquels il est allergique. De ce fait, la survenue de réactions allergiques locales est attendue au cours du traitement. Ces réactions sont généralement légères ou modérées mais des réactions oropharyngées plus sévères peuvent survenir. En cas d'apparition de réactions indésirables locales significatives induites par l'administration d'ACARIZAX®, l'utilisation d'un antihistaminique doit être envisagée.

**Oesophagite à éosinophiles** : Des cas isolés d'oesophagite à éosinophiles ont été rapportés au cours d'un traitement par ACARIZAX®. Un avis médical est requis en cas de symptômes gastro-œsophagiens sévères ou persistants, tels que dysphagie ou dyspepsie.

**Maladies auto-immunes en rémission** : Les données disponibles concernant un traitement par immunothérapie allergénique chez des patients présentant des maladies auto-immunes en rémission sont limitées. 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 présentant une allergie au poisson.

**Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme et il n'a pas été rapporté d'interaction médicamenteuse potentielle. L'administration concomitante de traitements symptomatiques de l'allergie peut augmenter la tolérance clinique de l'immunothérapie allergénique, ce qui doit être pris en considération à l'arrêt de ces médicaments.

**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, la décision de poursuite ou non de l'immunothérapie allergénique devra prendre en

SmPC	
SMPC49825	
Signature	OnFile
Valid from:	19-Oct-2020

## Mentions légales ACARIZAX®



considération l'état clinique de la patiente (incluant la fonction respiratoire) ainsi que ses antécédents de réactions apparues lors des prises précédentes d'ACARIZAX®. 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 en administrations répétées chez la souris, aucun effet n'a été observé sur les organes de reproduction des animaux des deux sexes. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : ACARIZAX® n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. **Effets indésirables** : Résumé du profil de tolérance : Les effets indésirables attendus au cours du traitement par ACARIZAX® sont la survenue de réactions allergiques locales légères à modérées au cours des premiers jours du traitement, disparaissant en 1 à 3 mois avec la poursuite du traitement (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Dans la majorité des cas, les réactions apparaissent toujours dans les 5 minutes suivant la prise d'ACARIZAX® et disparaissent en quelques minutes ou plusieurs heures. Des réactions allergiques oropharyngées plus sévères peuvent apparaître (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Des cas isolés d'aggravation aiguë sévère des symptômes d'asthme ont été rapportés. Le traitement par ACARIZAX® ne doit pas être instauré chez les patients ayant des facteurs de risque connus (voir rubrique « Contre-indications »). Tableau des effets indésirables : Le tableau des effets indésirables mentionné ci-dessous est établi à partir des données issues d'études cliniques contrôlées contre placebo réalisées chez des adultes et adolescents atteints de rhinite et/ou d'asthme allergique aux acariens traités par ACARIZAX® 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
<b>Infections et infestations</b>	<i>Très fréquent</i>	Rhinopharyngite
	<i>Fréquent</i>	Bronchite, pharyngite, rhinite, sinusite
	<i>Peu fréquent</i>	Laryngite
<b>Affections du système immunitaire</b>	<i>Peu fréquent</i>	Réaction anaphylactique
<b>Troubles du système nerveux</b>	<i>Fréquent</i>	Dysgueusie
	<i>Peu fréquent</i>	Sensation vertigineuse, paresthésie
<b>Troubles oculaires</b>	<i>Fréquent</i>	Prurit oculaire
	<i>Peu fréquent</i>	Conjonctivite allergique
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	<i>Très fréquent</i>	Prurit auriculaire
	<i>Peu fréquent</i>	Gêne auriculaire
<b>Troubles cardiaques</b>	<i>Peu fréquent</i>	Palpitations
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	<i>Très fréquent</i>	Irritation de la gorge
	<i>Fréquent</i>	Asthme, dysphonie, dyspnée, douleur oropharyngée, œdème pharyngé
	<i>Peu fréquent</i>	Congestion nasale, gêne nasale, œdème nasal, érythème pharyngé, rhinorrhée, éternuement, sensation de constriction pharyngée, hypertrophie des amygdales
	<i>Rare</i>	Œdème laryngé, obstruction nasale, œdème de la trachée

SmPC	
SMPC49825	
Signature	OnFile
Valid from:	19-Oct-2020

## Mentions légales ACARIZAX®



Classes organiques	Fréquence	Effets indésirables
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	<i>Très fréquent</i>	Œdème labial, œdème buccal, prurit oral
	<i>Fréquent</i>	Douleur abdominale, diarrhée, dysphagie, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, glossodynie, glossite, prurit labial, ulcération buccale, douleur buccale, prurit lingual, nausées, gêne buccale, érythème de la muqueuse buccale, paresthésie buccale, stomatite, œdème lingual, vomissements
	<i>Peu fréquent</i>	Sécheresse buccale, douleur labiale, ulcération labiale, irritation œsophagienne, vésicules buccales, hypertrophie des glandes salivaires, hypersécrétion salivaire
<b>Troubles cutanés et du tissu sous-cutané</b>	<i>Fréquent</i>	Prurit, urticaire
	<i>Peu fréquent</i>	Erythème
	<i>Rare</i>	Angio-œdème
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	<i>Fréquent</i>	Gêne thoracique, fatigue
	<i>Peu fréquent</i>	Malaise, sensation de corps étranger

**Description de certaines réactions indésirables :** En cas d'apparition d'effets indésirables significatifs liés à l'administration d'ACARIZAX®, le recours à un traitement 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 oral doit donc être réalisée sous surveillance médicale (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »). Cependant des cas de réaction allergique systémique grave se sont 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 dysphagie, de dyspnée, de dysphonie, d'hypotension ou de sensation de constriction pharyngée, un avis médical immédiat est requis. Des crises d'hypertension ont été rapportées à la suite d'une détresse respiratoire peu après la prise d'ACARIZAX®. Le traitement doit être interrompu définitivement ou jusqu'à avis contraire du médecin. Des cas isolés d'œsophagite à éosinophiles ont été rapportés (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Population pédiatrique :** ACARIZAX® n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 12 ans (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »). Des données limitées sont disponibles chez des enfants de 5 à 11 ans. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants de moins de 5 ans traités par ACARIZAX®. Les effets indésirables observés chez les adolescents ont été similaires à ceux observés chez les adultes en termes de fréquence, de type et de sévérité. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr). **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 adolescents. 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, une dysphagie, une dyspnée, une modification de la voix ou une sensation de constriction pharyngée, un avis médical immédiat est requis. Un traitement symptomatique adapté est préconisé. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : extraits allergéniques, acariens, code ATC : V01AA03. Mécanisme d'action :** ACARIZAX® est une immunothérapie allergénique. L'immunothérapie allergénique consiste en l'administration répétée



SmPC	
SMPC49825	
Signature	OnFile
Valid from:	19-Oct-2020

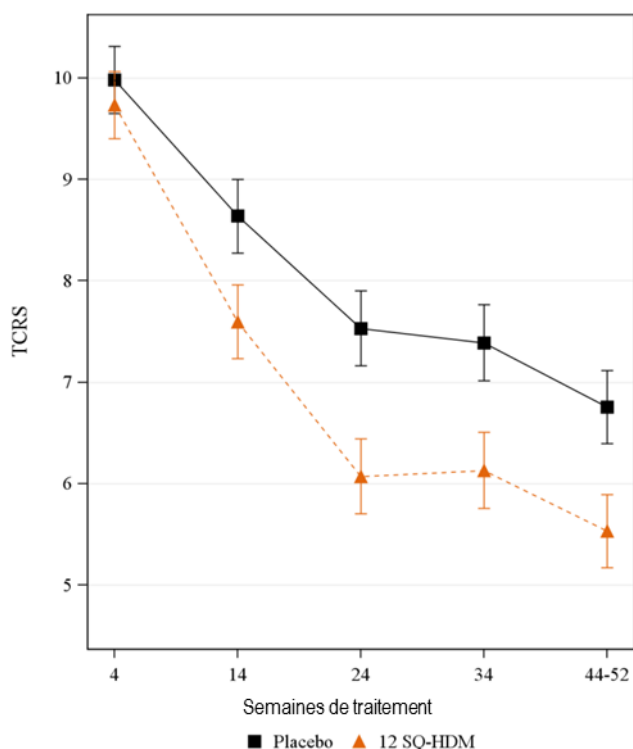
## Mentions légales ACARIZAX®



d'allergènes à un individu allergique dans le but de modifier sa réponse immunitaire à ces allergènes. L'activité pharmacodynamique de l'immunothérapie allergénique a pour cible le système immunitaire mais le mécanisme d'action exact à l'origine de l'effet clinique n'est pas totalement connu. Les travaux ont mis en évidence une augmentation de la production d'IgG4 spécifiques anti-acariens induits par l'administration d'ACARIZAX® et la production d'anticorps circulants pouvant entrer en compétition au niveau de la liaison des IgE avec les allergènes d'acariens. Cet effet a été 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® a entraîné une amélioration du contrôle des symptômes et de la qualité de vie, liés à un soulagement des symptômes, une 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 au cours de deux études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, menées dans des populations différentes et utilisant des critères primaires différents. Deux tiers des patients inclus dans ces études étaient sensibilisés aux acariens et à d'autres allergènes. Les résultats cliniques n'ont pas été influencés par le fait que les patients soient mono ou polysensibilisés. Des données complémentaires provenant d'une étude réalisée en chambre d'exposition aux allergènes et d'une étude menée à de plus faibles doses sont également présentées. **Rhinite allergique** : L'étude MERIT (MT-06) : • L'étude MERIT a été menée chez 992 adultes présentant une rhinite allergique modérée à sévère aux acariens malgré un 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 librement à un traitement symptomatique standardisé 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 la 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) ; échelle de score allant de 0 à 12. Le score médicamenteux de la 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) ; échelle de score allant de 0 à 12. L'échelle de score du TCRS allait ainsi 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 des jours avec exacerbation de rhinite ont été également réalisées *a posteriori* pour illustrer davantage la pertinence clinique des résultats. ○ Une exacerbation de rhinite était définie comme un jour où les symptômes étaient revenus au niveau élevé requis pour l'inclusion des patients dans l'étude : score de symptômes de rhinite d'au moins 6 ou d'au moins 5 en présence d'un symptôme côté comme sévère.

SmPC	
SMPC49825	
Signature	OnFile
Valid from:	19-Oct-2020

## Mentions légales ACARIZAX®



### Etude MERIT : évolution du score total combiné de rhinite au cours du temps

TCRS : score total combiné de rhinite (score des symptômes + score médicamenteux).

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

SmPC	
SMPC49825	
Signature	OnFile
Valid from:	19-Oct-2020

## Mentions légales ACARIZAX®



Résultats de l'étude MERIT	12 SQ-HDM		Placebo		Effacité	
<b>Pourcentage de jours avec exacerbation de rhinite</b>						
FAS (estimation) <sup>b</sup>	284	5,33%	298	11,14%	0,45 [0,28 ; 0,72]	<b>0,001</b>
<b>Pourcentage de jours avec exacerbation de rhinite malgré la prise de médicaments symptomatiques de la rhinite</b>						
FAS (estimation) <sup>b</sup>	284	3,43%	298	6,50%	0,51 [0,32 ; 0,81]	<b>0,005</b>

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

IC : intervalle de confiance

<sup>a</sup> FAS-MI : analyse sur l'ensemble des données disponibles (*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 a été pré-spécifiée.

<sup>b</sup> 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).

<sup>c</sup> Différence absolue : placebo moins 12 SQ-HDM, intervalle de confiance à 95%.

<sup>d</sup> Différence relative par rapport au placebo : placebo moins 12 SQ-HDM divisé par le placebo.

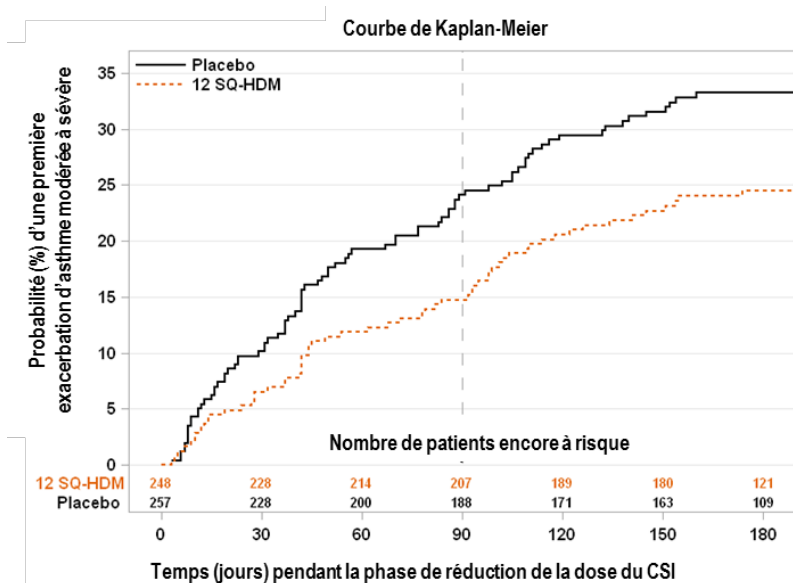
<sup>e</sup> La différence entre les groupes 12 SQ-HDM et placebo a été principalement régie par des différences dans les trois domaines suivants : troubles du sommeil, problèmes pratiques et symptômes nasaux.

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

**Données complémentaires – rhinite allergique** : Une étude de phase II randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo a été menée en chambre d'exposition aux allergènes chez 124 adultes présentant une 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 (IC95% : [6,57 ; 8,33]) dans le groupe placebo et de 3,83 (IC95% : [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% (IC95% : [35% ; 60%] ;  $p < 0,001$ ). La différence entre les groupes 12 SQ-HDM et placebo a été également statistiquement significative à 16 semaines (scores moyens de 4,82 et 6,90, différence absolue de 2,08, différence relative de 30%, IC95% : [17% ; 42%],  $p < 0,001$ ) et à 8 semaines (scores moyens de 5,34 et 6,71, différence absolue de 1,37, différence relative de 20%, IC95% : [7% ; 33%],  $p = 0,007$ ). **Asthme allergique** : L'étude MITRA (MT-04) : • L'étude MITRA a été menée chez 834 adultes présentant un asthme allergique aux acariens et insuffisamment contrôlés par la prise quotidienne d'un corticostéroïde inhalé (CSI) correspondant à 400 à 1 200 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 corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste inhalé de courte durée d'action avant une réduction de la dose du corticostéroïde inhalé. Le protocole n'a pas inclus de phase initiale de recherche de la dose minimale efficace de la corticothérapie inhalée. 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 corticostéroïde inhalé sur les 6 derniers mois des 13 à 18 mois de traitement. • Une exacerbation d'asthme modérée était définie par au moins un des critères suivants et la nécessité de modifier 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 bêta-2-agoniste de courte durée d'action (SABA) lors de deux nuits consécutives ou augmentation du score quotidien des symptômes  $\geq 0,75$  pendant deux jours consécutifs par rapport à la valeur initiale à l'entrée dans l'étude. ◦ Augmentation du nombre de prises d'un bêta-2-agoniste de courte durée d'action : augmentation du nombre de prises d'un bêta-2-agoniste de courte durée d'action 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  $\geq 20\%$  par rapport à la valeur initiale à l'entrée dans l'étude lors de deux matins ou soirs consécutifs ou diminution du VEMS  $\geq 20\%$  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  $\geq 3$  jours. ◦ Consultation d'un service d'urgences entraînant une corticothérapie systémique ou une hospitalisation pendant  $\geq 12$  h.

SmPC	
SMPC49825	
Signature	OnFile
Valid from:	19-Oct-2020

## Mentions légales ACARIZAX®



**Etude MITRA – représentation graphique du critère primaire d'efficacité : évolution en fonction 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 (soit 90 jours), le traitement par CSI était complètement arrêté chez les patients qui n'avaient pas fait d'exacerbation.

Résultats de l'étude 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 <sup>a</sup>	
<b>Critère primaire</b>							
Toute exacerbation modérée ou sévère (FAS-MI) <sup>b</sup>	282	59 (21%)	277	83 (30%)	<b>0,69</b> [0,50 ; 0,96]	31%	<b>0,027</b>
Toute exacerbation modérée ou sévère (FAS) <sup>c</sup>	248	59 (24%)	257	83 (32%)	<b>0,66</b> [0,47 ; 0,93]	34%	<b>0,017</b>
<b>Analyses prédéfinies des composantes du critère primaire</b>							
Réveil(s) nocturne(s) ou augmentation des symptômes <sup>c</sup>	248	39 (16%)	257	57 (22%)	<b>0,64</b> [0,42 ; 0,96]	36%	<b>0,031</b>
Augmentation de l'utilisation d'un SABA <sup>c</sup>	248	18 (7%)	257	32 (12%)	<b>0,52</b> [0,29 ; 0,94]	48%	<b>0,029</b>
Dégradation de la fonction respiratoire <sup>c</sup>	248	30 (12%)	257	45 (18%)	<b>0,58</b> [0,36 ; 0,93]	42%	<b>0,022</b>
Exacerbation sévère <sup>c</sup>	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

<sup>a</sup> Estimation par le risque relatif.

<sup>b</sup> FAS-MI : analyse sur l'ensemble des données disponibles (*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.

<sup>c</sup> FAS : analyse sur l'ensemble des données disponibles (*full analysis set*). Toutes les données disponibles utilisées 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 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 *a posteriori* afin d'évaluer l'effet d'ACARIZAX® en complément d'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 bêta-2-agoniste de courte durée d'action. Elles ont montré des différences numériques constamment en faveur du groupe 12 SQ-HDM comparativement au



SmPC	
SMPC49825	
Signature	OnFile
Valid from:	19-Oct-2020

## Mentions légales ACARIZAX®



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'une étude de phase II randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo, 604 patients  $\geq 14$  ans présentant un asthme allergique aux acariens contrôlé par la prise d'un corticostéroïde inhalé (100 à 800  $\mu\text{g}$  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 au cours des 4 dernières semaines de l'étude, la modification moyenne de la dose du corticostéroïde inhalé par rapport à la valeur initiale à l'entrée dans l'étude a été de 207,6  $\mu\text{g}$  de budésonide dans le groupe 6 SQ-HDM et 126,3  $\mu\text{g}$  dans le groupe placebo, correspondant à une différence absolue de 81  $\mu\text{g}$  de budésonide par jour (IC95% : [27 ; 136],  $p = 0,004$ ). Les réductions relatives moyennes et médianes de la dose du corticostéroïde inhalé 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 d'un sous-groupe ( $N = 108$ ) de patients chez qui le contrôle de l'asthme était moindre et qui prenaient un corticostéroïde inhalé à raison de  $\geq 400$   $\mu\text{g}$  de budésonide a été conduite *a posteriori* et a montré que la modification moyenne de la dose quotidienne du corticostéroïde inhalé par rapport à la valeur initiale à l'entrée dans l'étude était de 384,4  $\mu\text{g}$  de budésonide dans le groupe 6 SQ-HDM et de 57,8  $\mu\text{g}$  dans le groupe placebo, correspondant à une différence absolue de 327  $\mu\text{g}$  de budésonide par jour (IC95% : [182 ; 471],  $p < 0,0001$ , analyse *a posteriori*). **Population pédiatrique : Rhinite allergique : Enfants âgés de 5 à 11 ans** : L'expérience clinique dans le traitement de la rhinite allergique par ACARIZAX® chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas été documentée. **Adolescents âgés de 12 à 17 ans** : L'efficacité d'ACARIZAX® 12 SQ-HDM dans le traitement de la rhinite allergique aux acariens chez les adolescents a été évaluée au cours de 2 études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo (P001 et TO-203-3-2). Dans ces études, une proportion de patients était des adolescents. • L'étude P001 a inclus 189 adolescents (sur les 1 482 patients randomisés au total) présentant une rhinite/rhinoconjonctivite allergique aux acariens modérée à sévère avec ou sans asthme. Ces patients 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. Le critère primaire était le score total combiné quotidien moyen de rhinite (*total combined rhinitis score*, TCRS) évalué durant les 8 dernières semaines de traitement. Après 1 an de traitement par 12 SQ-HDM, la différence absolue des médianes a été de 1,0 (IC95% : [0,1; 2,0]) et la différence relative a été de 22% ( $p = 0,024$ ) par rapport au placebo dans le groupe des adolescents. • L'étude TO-203-3-2 a inclus 278 adolescents (sur les 851 patients randomisés au total) présentant une rhinite allergique aux acariens persistante modérée à sévère. 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 librement à un traitement symptomatique standardisé de la rhinite. Le critère primaire était le score total combiné quotidien moyen de rhinite (*total combined rhinitis score*, TCRS) évalué durant les 8 dernières semaines de traitement. A la fin de l'étude, après 1 an de traitement par 12 SQ-HDM, la différence absolue des moyennes a été de 1,0 (IC95% : [0,1; 1,9],  $p = 0,037$ ) et la différence relative a été de 20% par rapport au placebo dans le groupe des adolescents.

SmPC	
SMPC49825	
Signature	OnFile
Valid from:	19-Oct-2020

## Mentions légales ACARIZAX®



Sous-groupe d'adolescents	12 SQ-HDM		Placebo		Efficacité		Valeur de p
	N	Score	N	Score	Différence absolue	Différence relative <sup>d</sup>	
<b>Critère primaire : score TCRS</b>							
<b>P001</b>							
FAS (moyenne ajustée)	76	3,6	84	4,8	1,2 <sup>a</sup> [0,1 ; 2,3]	25%	<b>&lt; 0,05</b>
FAS (médiane)	76	3,3	84	4,3	1,0 <sup>b</sup> [0,1 ; 2,0]	22%	<b>0,024</b>
<b>TO-203-3-2</b>							
FAS (moyenne ajustée)	99	4,1	92	5,1	1,0 <sup>c</sup> [0,1 ; 1,9]	20%	<b>0,037</b>
FAS (médiane)	99	4,2	92	5,2	1,0	19%	-

TCRS : score total combiné de rhinite

<sup>a</sup> ANCOVA

<sup>b</sup> Estimation selon la méthode Hodges-Lehmann avec un intervalle de confiance à 95% (analyse primaire dans l'étude P001)

<sup>c</sup> Modèle linéaire à effets mixtes (analyse primaire dans l'étude TO-203-3-2)

<sup>d</sup> Différence relative par rapport au placebo : placebo moins 12 SQ-HDM divisé par le placebo.

**Asthme allergique : Population pédiatrique âgée de 5 à 17 ans** : L'expérience clinique dans le traitement de l'asthme allergique par ACARIZAX® n'a pas été documentée chez les enfants de moins de 18 ans. 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 « Posologie et mode d'administration »). 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 préconisent une durée d'immunothérapie allergénique d'environ 3 ans pour modifier 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. **Propriétés pharmacocinétiques** : Aucune étude clinique du profil pharmacocinétique et du métabolisme d'ACARIZAX® n'a été réalisée. L'effet d'une immunothérapie allergénique est médié par des mécanismes immunologiques et les informations disponibles sur les propriétés pharmacocinétiques sont limitées. Les molécules actives d'un extrait allergénique sont essentiellement composées de 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 significativement absorbés dans le système vasculaire après administration sublinguale. **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. **DONNEES PHARMACEUTIQUES : Durée de conservation** : 4 ans. **Précautions particulières de conservation** : Pas de précaution particulière de conservation. **Précautions particulières d'élimination et de manipulation** : Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : AMM N° 34009 300 453 4 3 : boîte de 30 lyophilisats oraux de 12 SQ-HDM sous plaquette (Alu/Alu). **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. Liste I. Prix : 74,35 € CTJ (honoraires de dispensation compris) : 2,51 € Agréé collect. et remb. Séc. Soc. à 15% chez l'adulte. À ce jour, non remboursable et non agréé collect. chez l'adolescent (demande d'admission à l'étude). **TITULAIRE DE L'AMM : ALK-Abelló A/S** - Bøge Alle 6-8 - 2970 Hørsholm - Danemark. **EXPLOITANT : SA ALK-Abelló** - Tour W, 102 Terrasse Boieldieu - 92800 Puteaux – Information médicale et Pharmacovigilance : Tél : 01.41.02.86.99, e-mail : [pvinfomed@alk.net](mailto:pvinfomed@alk.net). **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : Septembre 2020.