

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
22 février 2017

Date d'examen par la Commission : 30 novembre 2016

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 14 décembre 2016
a fait l'objet d'une audition le 22 février 2017.*

extrait allergénique standardisé d'acariens *Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae*

ACARIZAX 12 SQ-HDM, lyophilisat oral

Boîte de 30 (CIP : 34009 300 453 4 3)
Boîte de 90 (CIP : 34009 550 167 3 1)

Laboratoire ALK-ABELLO

Code ATC	V01AA03 (extrait allergénique)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« 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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une rhinite allergique persistante modérée à sévère aux acariens insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques <p>et/ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 » de l'AMM). »

SMR	<p>Faible chez l'adulte ayant une rhinite allergique persistante aux acariens, modérée à sévère, insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques.</p> <p>Faible chez l'adulte ayant un asthme allergique aux acariens, insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés et associé à une rhinite allergique légère à sévère aux acariens.</p>
ASMR	<p>ACARIZAX 12 SQ-HDM, lyophilisat oral, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de la rhinite allergique aux acariens persistante modérée à sévère insuffisamment contrôlée par les médicaments symptomatiques.</p> <p>ACARIZAX 12 SQ-HDM, lyophilisat oral, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de l'asthme allergique aux acariens, insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés et associé à une rhinite allergique légère à sévère aux acariens.</p>
ISP	<p>Il n'est pas attendu d'impact d'ACARIZAX sur la Santé Publique dans l'ensemble de ses indications.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ACARIZAX est un traitement de seconde intention, chez l'adulte, de la rhinite allergique persistante aux acariens, modérée à sévère, insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques.</p> <p>ACARIZAX est un traitement de seconde intention des formes non sévères d'asthme allergique aux acariens de l'adulte, avec un VEMS ≥ 70 % de la valeur théorique, insuffisamment contrôlé malgré des posologies moyennes à importantes de corticoïde inhalé et associé à une rhinite allergique aux acariens légère à sévère.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	15/01/2016 (procédure décentralisée) 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, prévention de l'asthme, traitement de l'asthme). L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études additionnelles réalisées avec ACARIZAX chez des enfants âgés de 5 ans ou plus dans l'allergie respiratoire aux acariens (traitement de la rhinite allergique, prévention de l'asthme, traitement de l'asthme).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet	
Classification ATC	V V01 V01A V01AA V01AA03	Divers Allergènes Allergènes Extraits allergéniques Acariens de la poussière de maison

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

ACARIZAX est un lyophilisat à dissolution rapide administré par voie sublinguale, composé d'extrait allergénique standardisé de *Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae* présents à parts égales et correspondant à une activité allergénique totale de 12 SQ-HDM par lyophilisat.

Jusqu'à présent, les extraits allergéniques d'acariens utilisés pour l'immunothérapie allergénique dans l'allergie aux acariens étaient préparés spécialement pour un individu (APSI). ACARIZAX est le premier médicament à base d'extrait allergénique standardisé d'acariens administré par voie sublinguale ayant une AMM.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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 persistante modérée à sévère aux acariens 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 » de l'AMM¹). »

04 POSOLOGIE

« La posologie recommandée chez l'adulte est d'1 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. 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

L'expérience clinique d'une immunothérapie par ACARIZAX n'est pas disponible chez l'enfant de moins de 18 ans. ACARIZAX n'est pas indiqué chez l'enfant de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles chez l'enfant sont décrites dans la rubrique « Propriétés pharmacodynamiques » de l'AMM.

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. »

05 BESOIN MEDICAL

L'allergie respiratoire aux acariens est caractérisée par une rhinite plus ou moins sévère, typiquement per annuelle et persistante, associée à un asthme dans 50 % des cas environ. Par ailleurs, 90 % des asthmes allergiques aux acariens ont une rhinite allergique associée. Elle peut aussi être associée à une conjonctivite ou une rhinosinusite et une altération de la qualité de vie. Les acariens responsables d'allergie respiratoire sont principalement ceux de la poussière de maison. Deux espèces prédominent, *Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae*, et coexistent à parts à peu près égales en France. Les acariens sont responsables de près de 50 % de l'ensemble des rhinites allergiques. La prévalence de la sensibilisation aux acariens en population générale adulte est de 6,5 % à 35 % selon les pays avec une médiane de 20,3 %².

Rhinite allergique aux acariens :

Chez les patients souffrant de rhinite allergique quelle qu'en soit la cause, la prévalence de la sensibilisation aux acariens est d'environ 50 %^{3,4}.

Les signes cliniques de la rhinite allergique sont des éternuements, une rhinorrhée, un prurit et une obstruction nasale. Les rhinites allergiques peuvent être classées selon leur durée et leur

¹ ACARIZAX est contre-indiqué chez les patients ayant un VEMS < 70 % de la valeur théorique (après un traitement médicamenteux adapté) lors de l'initiation du traitement et en cas d'exacerbation sévère d'asthme au cours des 3 mois précédant la mise sous traitement.

² Burney P, Malmberg E, Chinn S, et al. The distribution of total and specific serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey. J Allergy Clin Immunol 1997 ;99 : 314-22.

³ Bauchau V & Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. Eur Respir J 2004;24:758-64.

⁴ Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. Lancet 2008;372:1049-57

intensité⁵. Une première classification distingue la rhinite saisonnière de la rhinite perannuelle. La deuxième classification, plus récente, issue des Recommandations ARIA^{6,7} et modifiée par Braun et al (2010) distingue la rhinite allergique intermittente (durée ≤ 4 semaines consécutives par an) de la rhinite allergique persistante (durée > 4 semaines). Deux groupes de sévérité ont été retenus : les formes sévères responsables d'une altération de la qualité de vie (formes modérées à sévères pour le consensus ARIA) et les autres formes qualifiées de légères.

En cas d'allergie, la première mesure à mettre en œuvre est l'éviction de l'allergène dans la mesure du possible.

Le traitement médicamenteux de la rhinite allergique fait appel d'abord aux antihistaminiques oraux ou nasaux et aux cromones puis aux corticoïdes nasaux et, en cas d'échec, aux corticoïdes oraux en cure courte. Dans la rhinite sévère en échec à la corticothérapie, une immunothérapie allergénique peut être proposée.

Asthme allergique aux acariens :

La prévalence actuelle de l'asthme est de 6,7 % (IC_{95%} = [6,4 ; 7,1])⁸.

L'asthme est une maladie hétérogène, caractérisée par une inflammation chronique des bronches associée à une bradypnée expiratoire. Elle se caractérise par des symptômes respiratoires comme une respiration sifflante, un essoufflement, une oppression thoracique et une toux qui peuvent varier au cours du temps et en intensité, associés à une limitation variable du volume expiratoire. Les symptômes et l'obstruction bronchique peuvent être réversibles spontanément ou sous l'effet d'un traitement, ou absents plusieurs semaines ou mois. Les patients peuvent également souffrir d'exacerbations légères, modérées ou sévères, les plus graves pouvant conduire à l'hospitalisation et mettre en jeu le pronostic vital.

Le traitement médicamenteux de l'asthme est fonction du contrôle de l'asthme. Dans les asthmes intermittents, il fait appel aux bronchodilatateurs bêta-2 agoniste ou anticholinergique de courte durée d'action en cas de crise non sévère. Dans les asthmes persistants, un traitement de fond est nécessaire, il s'agit généralement d'un corticoïde inhalé auquel peut être adjoind un traitement bronchodilatateur continu par bêta-2 agonistes de longue durée d'action, voire par théophylline dans les asthmes persistants sévères. Le montélukast peut être prescrit dans des cas particuliers soit en monothérapie, soit en traitement additionnel à la corticothérapie inhalée. En cas d'échec de ces traitements un corticoïde oral en cure courte ou continue peut être ajouté au traitement, de même que l'omalizumab (anti-IgE) en cas de composante allergique et le mépolizumab (anti IL5) en cas d'asthme à éosinophiles.

Selon la SPLF (2007)⁹, l'immunothérapie allergénique ne peut être proposée qu'à des patients ayant un asthme contrôlé avec une fonction ventilatoire proche de la normale (VEMS > 70 % de la valeur théorique) du fait du risque de bronchospasme.

Selon le GINA (2016)¹⁰, l'immunothérapie allergénique peut être une option de traitement lorsque l'allergie joue un rôle prédominant dans l'asthme et notamment lorsque il est associé à une rhinoconjonctivite.

⁵ Braun J-J, Devillier P, Wallaert B, et al. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et physiopathologie exclues) – texte long. Rev Mal Respir 2010 ; 27 : S79-S105

⁶ Bousquet et al. Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy 2008;63(Suppl. 86):8-160.

⁷ Brozek J.L. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines. 2010 Revision. The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2010;126:466-76

⁸ Institut de recherche et documentation en économie de santé (IRDES). L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. Accédé le 5 mai 2015 à <http://www.irdes.fr/Publications/Rapports2011/rap1820.pdf>

⁹ Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandations sur « asthme et allergie ». Rev Mal Respir 2007 ; 24 : S1-S67

¹⁰ Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2016. Accédé le 4 mai 2016 à <http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>

Actuellement, dans le traitement de l'allergie aux acariens par immunothérapie, seuls les allergènes préparés spécialement pour un individu (APSI) peuvent être utilisés, par conséquent, le besoin est partiellement couvert.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

ACARIZAX est le seul médicament d'immunothérapie allergénique à base d'extrait allergénique standardisé d'acariens ayant une AMM dans la rhinite allergique aux acariens et dans l'asthme allergique aux acariens.

Les seuls comparateurs cliniquement pertinents de la même classe pharmaco-thérapeutique à visée étiologique sont les allergènes préparés spécialement pour un individu (APSI) régis par le décret du 23 février 2004 et qui n'ont pas le statut de spécialité pharmaceutique. Les APSI peuvent être administrés par voie sous-cutanée ou sublinguale.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les APSI sont les seuls comparateurs cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Danemark	Oui (Janvier 2016)	Remboursement général (85 à 100 %)
Allemagne	Oui (Janvier 2016)	100 %
Suède	Oui (Mai 2016)	Remboursement général

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Dans la rhinite allergique aux acariens, le laboratoire a fourni deux études :

- une étude clinique de phase III (MT06) randomisée en double aveugle, en conditions normales d'exposition ayant comparé 2 doses du comprimé d'acariens (6 SQ-HDM et 12 SQ-HDM) à un placebo ;
- une étude réalisée en chambre d'exposition (P003), randomisée en double aveugle, versus placebo.

Dans l'asthme allergique aux acariens, le laboratoire a fourni deux études :

- une étude clinique de phase III (MT04) randomisée en double aveugle, conçue à partir des résultats de l'étude de phase II MT02 et particulièrement d'une analyse *post-hoc* du sous-groupe de patients initialement les moins bien contrôlés et prenant les doses de corticoïdes inhalés (CI) les plus élevées. L'étude MT04 a été réalisée chez des patients ≥ 18 ans atteints d'asthme allergique aux acariens mal contrôlé par des corticoïdes inhalés à posologie moyenne à importante (400 à 1200 $\mu\text{g}/\text{j}$ d'équivalent budésonide). Elle a comparé 2 doses du comprimé d'acariens (6 SQ-HDM et 12 SQ-HDM) à un placebo.

Seules les données concernant la posologie recommandée par l'AMM (12 SQ-HDM) seront présentées ci-après.

8.1.1 Rhinite allergique aux acariens

8.1.1.1 Etude de phase III dans la rhinite allergique aux acariens (MT06)

	Etude MT06 Versus placebo¹¹
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de 2 doses du comprimé d'extrait allergénique d'acariens à un placebo sur la base du score total combiné de rhinite (TCRS) au cours des 8 dernières semaines d'un traitement de 12 mois.
Méthode	Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, en conditions réelles d'exposition.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">▪ 18 à 65 ans.▪ Rhinite allergique aux acariens persistante modérée à sévère, avec ou sans asthme, depuis au moins 1 an, avec symptômes de rhinite allergique malgré la consommation de médicaments symptomatiques.▪ Prick test positif (≥ 3 mm) pour <i>D. pteronyssinus</i> et/ou <i>D. farinae</i> et IgE spécifiques positives ($\geq 0,70$ kU/L) à la sélection.▪ Score ARDSS à la randomisation ≥ 6 ou ≥ 5 avec au moins 1 symptôme sévère pendant au moins 8 jours au cours des 15 jours précédant la randomisation.▪ Consommation de médicaments symptomatiques de la rhinite allergique pendant au moins 8 jours des 15 jours précédant la randomisation.▪ Au moins 1 des items ARIA suivants qui traduisaient l'impact sur la qualité de vie de la rhinite allergique au cours de la période pré-randomisation :<ul style="list-style-type: none">- troubles de sommeil,- conséquences néfastes sur les activités quotidiennes, de loisirs, et/ou de sport,

¹¹ Demoly P, Emminger W, Rehm D, et al. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized double-blind, placebo-controlled phase III trial. J Allergy Clin Immunol 2016;137(2):444-51.

	<ul style="list-style-type: none"> - conséquences néfastes à l'école ou au travail. <p>Ces critères ont permis de sélectionner des patients modérés à sévères insuffisamment contrôlés par les médicaments symptomatiques.</p> <p>Autres critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ En cas d'asthme associé, utilisation quotidienne de corticoïde inhalé $\leq 400 \mu\text{g/j}$ d'équivalent budésonide (stades GINA 1 ou 2). ▪ Absence d'antécédent de rhinoconjonctivite ou d'asthme allergique saisonnier provoqué par un allergène auquel le sujet est régulièrement exposé et pouvant interférer avec la période d'évaluation de l'efficacité lors des 8 dernières semaines de l'essai. ▪ VEMS $> 70 \%$ de la valeur théorique après traitement pharmacologique adéquat. ▪ Absence d'antécédent d'asthme non contrôlé au cours des 3 mois précédant la sélection.
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acariens 12 SQ-HDM ▪ Acariens 6 SQ-HDM (non validé par l'AMM) ▪ Placebo
Déroulement de l'étude	Les patients évaluaient quotidiennement leurs symptômes au cours des 2 semaines précédant l'inclusion, et pendant la période d'évaluation (2 derniers mois de traitement). Pendant la période intermédiaire, ils s'évaluaient chaque jour au cours de la semaine suivant chaque visite. Cette auto-évaluation était réalisée à l'aide d'un outil informatique permettant de mesurer les symptômes et la consommation médicamenteuse de secours
Traitements associés	Médicaments de secours : antihistaminiques et corticoïdes nasaux en libre accès.
Critère de jugement principal	Moyenne du score total combiné des symptômes (TCRS ¹²) additionnant le score symptomatique quotidien (ARDSS ¹³) et le score d'utilisation des médicaments de secours de la rhinite (ARDMS ¹⁴), mesuré pendant les 8 dernières semaines des 12 mois de traitement.
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Score de symptômes de la rhinite ARDSS (0-12), ▪ Score de médicaments ARDMS (0-12), ▪ Score de qualité de vie de Juniper RQLQ (0-7)¹⁵,

¹² **Total Combined Rhinitis Score** : somme du score des symptômes de la rhinite (ARDSS) et du score d'utilisation des médicaments de secours (ARDMS) variant de 0 à 24 points. Une différence cliniquement pertinente du score TCRS a été définie *a priori* comme ≥ 1 point. Cette différence a été définie sur la base de l'analyse de 6 essais réalisés avec des comprimés d'immunothérapie spécifique aux pollens de graminées ou à l'ambroisie.

Le critère principal ne concernait que les scores de rhinite, sans intégrer les scores de conjonctivite, car la rhinite allergique aux acariens est moins souvent associée à une conjonctivite que les autres rhinites allergiques.

Certains symptômes ne peuvent pas être présents en même temps chez un même patient comme, par exemple l'obstruction nasale complète et la rhinorrhée abondante. Dans une étude observationnelle française auprès de 1 589 patients dont 953 adultes, le score médian ARDSS chez les patients adultes débutant une immunothérapie était de 8 pour un score maximal théorique de 12 (Demoly P, Broué-Chabbert A, Wessel F, et al. Severity and disease control before house dust mite immunotherapy initiation: ANTARES a French observational survey. *Allergy Asthma Clin Immunol* (2016) 12:13 DOI 10.1186/s13223-016-0119-z).

¹³ **Allergic Rhinitis Daily Symptom Score** : somme des 4 symptômes de rhinite (rhinorrhée, obstruction nasale, éternuements et prurit nasal chacun évalué de 0 = pas de symptôme à 1 = léger, 2 = modéré à 3 = sévère) variant de 0 à 12. Une diminution de 1 point correspond au passage de symptômes sévères à modérés, c'est-à-dire des symptômes altérant la qualité de vie mais tolérables.

¹⁴ **Médicaments de secours** :

Les patients avaient un accès libre à la prise d'antihistaminiques et de corticoïdes nasals. Le recueil quotidien de ces prises médicamenteuses permettait de calculer un score quotidien d'utilisation de médicaments de secours évalué de la façon suivante : 4 points par prise de 1 comprimé de desloratadine (maximum 4 points), 2 points par bouffée de budésonide nasal par narine (maximum 8 points), azelastine gouttes oculaires – 1,5 point par goutte (maximum 6 points correspondant à deux gouttes dans chaque œil maximum par jour). Grâce à cette cotation il était ainsi possible d'établir différents scores de prises de médicaments symptomatiques :

- le score ARDMS (**Allergic Rhinitis Daily Medication Score**), score quotidien de médicaments de secours de la rhinite de 0 à 12. Une diminution de 1 point correspond à l'évolution d'un patient nécessitant un antihistaminique quotidiennement pendant 1 an à un patient nécessitant ce traitement pendant 3 mois/1 an.
- le score quotidien de médicaments de secours de la conjonctivite de 0 à 8.
- le score quotidien de médicaments de secours de la rhinoconjonctivite de 0 à 20.

¹⁵ **Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire** : comporte 28 questions dans 7 domaines (limitation des activités, troubles du sommeil, symptômes nasaux, symptômes oculaires, autres symptômes, problèmes pratiques et émotions).

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Score moyen combiné des symptômes et médicaments de la rhinoconjonctivite (0-38).
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Le calcul du nombre de sujets a tenu compte de la hiérarchisation des tests pour le critère de jugement principal :</p> <p>1 : la 1^{ère} hypothèse testée était que les trois groupes étaient égaux</p> <p>2 : si et seulement si, cette hypothèse globale pouvait être rejetée avec un risque α de 5 % alors chaque comparaison 2 à 2 pouvait être testée avec un risque α de 5 %.</p> <p>Par ailleurs, il a été considéré que 10 % des patients ne fourniront pas des données durant les 8 semaines d'évaluation.</p> <p>Au total, il a été estimé qu'un effectif de 300 patients par groupe permettrait de détecter une différence entre les groupes actifs et le groupe placebo avec une puissance de l'étude de 90 %.</p>
Analyse statistique	<p>Deux populations ont été définies pour l'analyse de l'efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la population FAS qui comprend tous les patients randomisés pour lesquels on dispose d'au moins une donnée lors de la période d'évaluation, - la population FAS-MI ou population FAS avec imputation multiple selon la méthode de Rubin. Cette méthode attribue aux patients sortis d'essai avant la période d'évaluation une valeur d'efficacité qui correspond à la moyenne des valeurs du groupe placebo. <p>L'analyse principale a comparé le score TCRS moyen au cours de la période d'évaluation dans les 2 groupes de la population FAS-MI.</p>

Résultats :

► Effectifs et caractéristiques des patients inclus

Un total de 992 patients a été randomisé dont 318 dans le groupe acariens 12 SQ-HDM, 336 dans le groupe 6 SQ-HDM et 338 dans le groupe placebo.

Le pourcentage d'arrêts prématurés de l'étude a été de 10,7 % dans le groupe acariens 12 SQ-HDM, 11,6 % dans le groupe 6 SQ-HDM et 12,4 % dans le groupe placebo. Les principaux motifs d'arrêt prématurés ont été un événement indésirable et un retrait de consentement.

Les patients étaient âgés en moyenne de 32,3 ans, avec une répartition équilibrée entre hommes et femmes.

La rhinite allergique aux acariens était associée à un asthme allergique dans 46 % des cas.

La majorité des patients avait une qualité de vie altérée avec des troubles du sommeil pour 77 % des patients, un impact sur les activités quotidiennes pour 85 % d'entre eux et un impact sur l'école ou le travail pour 63 % d'entre eux.

L'ancienneté de la rhinite était d'environ de 10 ans et celle de l'asthme allergique d'environ 9 ans.

A l'inclusion, le score de rhinite ARDSS (0-12) moyen était de 7,9 points, le score de conjonctivite (0-6) moyen de 2,9 points et le score de rhinoconjonctivite (0-18) moyen de 10,9 points.

► Critère de jugement principal

Dans la population FAS-MI, le score total des symptômes TCRS (0-24) moyen évalué au cours des 8 dernières semaines de traitement a été plus faible dans le groupe acariens 12 SQ-HDM (5,71 points) que dans le groupe placebo (6,81 points) avec une différence absolue de 1,09 points ($IC_{95\%} = [0,35 ; 1,84]$, $p = 0,004$) à la limite du seuil de pertinence clinique (≥ 1 point).

► Critères de jugement secondaires

Une différence significative en faveur du groupe acariens 12 SQ-HDM par rapport au placebo a été mise en évidence sur l'ensemble des principaux critères de jugement secondaires (voir tableau 1), toutefois, les différences observées sont peu cliniquement pertinentes.

Chaque item est coté de 0 (pas d'altération) à 7 (altération sévère). Le score total est la moyenne des 28 réponses, soit un score pouvant varier de 0 à 7.

Tableau 1 : Résultats sur les principaux critères de jugement secondaires – Etude MT06

	Acariens 12 SQ-HDM	Placebo	Différence absolue versus Placebo [IC95%] p
Score de rhinite ARDSS (0 à 12) - Population FAS-MI (n = 992)			
n	318	338	
Moyenne ajustée [IC95%]	2,84 [2,73 ; 2,96]	3,31 [3,20 ; 3,43]	0,47 [0,11 ; 0,82] 0,01
Score d'utilisation des médicaments de secours ARDMS (0 à 12) - Population FAS-MI (n = 992)			
n	318	338	
Moyenne ajustée [IC95%]	2,32 [2,17 ; 2,48]	2,86 [2,68 ; 3,05]	0,54 [0,01 ; 1,07] 0,045
Score RQLQ (0 à 6) – Population FAS (n = 711) *			
n	229	240	
Moyenne [IC95%]	1,38 [1,20 ; 1,57]	1,58 [1,39 ; 1,76]	0,19 [0,02 ; 0,37] 0,031
Score combiné de rhinoconjonctivite (0 à 38) – Population FAS (n = 754) †			
n	241	257	
Moyenne [IC95%]	7,91 [6,72 ; 9,21]	9,12 [7,87 ; 10,47]	1,21 [0,13 ; 2,28] 0,029

* pour l'analyse RQLQ, les sujets de Serbie, Croatie et Bosnie-Herzégovine n'étaient pas inclus dans l'analyse, en l'absence d'un questionnaire RQLQ validé dans la langue locale.

† pour l'analyse du score combiné de rhinoconjonctivite, les sujets de Serbie et Croatie n'étaient pas inclus dans l'analyse du fait de la non disponibilité des gouttes oculaires prévues dans ces pays.

SOC= Standard Of Care = médicaments symptomatiques de la rhinite allergique aux acariens

8.1.1.2 Etude de phase II en chambre d'exposition aux allergènes dans la rhinite allergique aux acariens

	Etude P003 Versus placebo
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de deux doses du comprimé acariens (6 SQ-HDM et 12 SQ-HDM en 1 prise quotidienne sublinguale) versus placebo, sur le score total de symptômes de la rhinite au cours de l'exposition en chambre après 24 semaines de traitement chez des adultes atteints de rhinite allergique aux acariens associée ou non à une conjonctivite et associé ou non à un asthme.
Méthode	Etude monocentrique en chambre d'exposition, comparative, randomisée en double insu, avec 3 groupes parallèles.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 18 ans ▪ Rhinite allergique aux acariens associée ou non à une conjonctivite, avec ou sans asthme depuis au moins 1 an ▪ Score de symptômes ≥ 6/12 dans les 2 heures suivant l'exposition lors de la sélection ▪ Prick test positif (≥ 3mm) pour <i>D. pteronyssinus</i> et/ou <i>D. farinae</i> à la sélection ▪ IgE spécifiques positives (> 0,70 kU/L) à la sélection ▪ VEMS ≥ 70 % de la valeur théorique à la sélection et à la randomisation ▪ Absence d'asthme instable, mal contrôlé ou sévère, d'asthme nécessitant des doses moyennes à élevées de CSI au cours des 12 mois précédant la sélection ▪ Absence d'immunothérapie spécifique pour acariens dans les 3 mois précédents ▪ Arrêt en cas de : <ul style="list-style-type: none"> - Événement indésirable mettant en jeu la vie du sujet - Diminution du VEMS de 20 % ou DEP inférieur de 25 % aux données précédant l'exposition - Réaction asthmatique « late-phase » contemporaine de l'exposition ayant nécessité un traitement - Mauvais contrôle de l'asthme malgré la titration des CSI - Réaction asthmatique sévère liée au traitement ou réaction anaphylactique
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acariens 12 SQ-HDM ▪ Acariens 6 SQ-HDM (non validé par l'AMM)

	<p>▪ Placebo</p>
Déroulement de l'étude	Traitement pendant 24 semaines avant l'exposition aux allergènes ¹⁶ . Arrêt des antihistaminiques et des décongestionnants 3 jours avant la randomisation et avant chaque exposition (S8, S16 et S24).
Traitements associés	Les corticoïdes par voie orale, nasale ou oculaire étaient interdits.
Critère de jugement principal	<p>Score de symptômes (TNSS¹⁷) à 24 semaines (0 à 12)</p> <p>Evaluation des symptômes toutes les 15 minutes au cours de l'exposition. Evaluation des résultats pour chaque période d'exposition de 6 heures fondée sur les données des 4 dernières heures (la phase de plateau survient après 2 heures).</p>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Un effectif total de 132 patients a été calculé sur la base des hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arrêt prématuré = 10 % - Risque alpha bilatéral = 5 % - Risque bêta= 20 % - Différence de 2 points du score moyen TNSS à 24 semaines entre le traitement actif et le placebo, avec un écart-type estimé de 3,2
Analyse statistique	<p>L'analyse des données a été faite sur la population en intention de traiter (ITT)</p> <p>Prise en compte des données manquantes : calcul uniquement sur les données présentes pour tous les scores.</p> <p>Multiplicité des tests : l'inflation du risque α due à la multiplicité des tests pour le critère de jugement principal a été gérée par une procédure d'analyse hiérarchisée avec comparaison en premier lieu d'ACARIZAX (acariens 12 SQ-HDM) versus placebo.</p>

Résultats :

► Effectifs et caractéristiques des patients inclus

Un total de 124 patients a été inclus dont 41 dans le groupe acariens 6 SQ-HDM, 42 dans le groupe 12 SQ-HDM et 41 dans le groupe placebo.

Le nombre de patients ayant arrêté l'étude prématurément a été de 5/41 dans le groupe 6 SQ-HDM, 6/42 dans le groupe 12 SQ-HDM et 7/41 dans le groupe placebo. Les principaux motifs d'arrêt ont été un événement indésirable (6/41 patients dans le groupe placebo et 3/42 dans le groupe acariens 12 SQ-HDM) et un retrait de consentement (4/41 des patients dans le groupe 6 SQ-HDM, 3/42 dans le groupe acariens 12 SQ-HDM et 1/41 dans le groupe placebo).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes excepté la répartition hommes/femmes avec une proportion plus importante de femmes dans le groupe acarien 6 SQ-HDM (73 % versus 45 % et 42 % respectivement dans les groupes acariens 12 SQ-HDM et placebo).

La majorité des patients était sensible aux allergènes d'acariens et d'autres allergènes (86,3 %). Environ un quart des patients avaient un antécédent d'asthme.

Le score TNSS à l'inclusion était de 7,82 dans le groupe acariens 12 SQ-HDM, 8,06 dans le groupe acariens 6 SQ-HDM et 7,41 dans le groupe placebo.

¹⁶ Chambre d'exposition aux allergènes : dans la pièce, les allergènes sont libérés de façon contrôlée en quantité et en durée d'exposition (6 heures) pour activer les symptômes allergiques chez les personnes sensibles. La quantité et la composition des allergènes d'acariens libérés dans l'air que respirent les malades sont choisies pour mimer l'exposition naturelle. Les patients sont soumis à des tests réalisés *in situ* en temps réel. Il n'y avait pas de prise de médicaments de secours interférant avec l'évaluation d'ACARIZAX. Cette technique permet de mesurer l'effet du traitement indépendamment de l'effet confondant des médicaments symptomatiques. Les patients devaient arrêter tout traitement antihistaminique et décongestionnant au moins trois jours avant chaque exposition et pendant toute la durée de l'essai.

¹⁷ **Total Nasal Symptoms Score** : score équivalent au score ARDSS utilisé dans MT06 évaluant la sévérité de 4 symptômes nasaux (rhinorrhée, obstruction nasale, éternuements, prurit nasal) chacun coté de 0 = Pas de symptôme, à 1 = léger, 2 = modéré et 3 = sévère soit un score total de 0 à 12.

► Critère de jugement principal

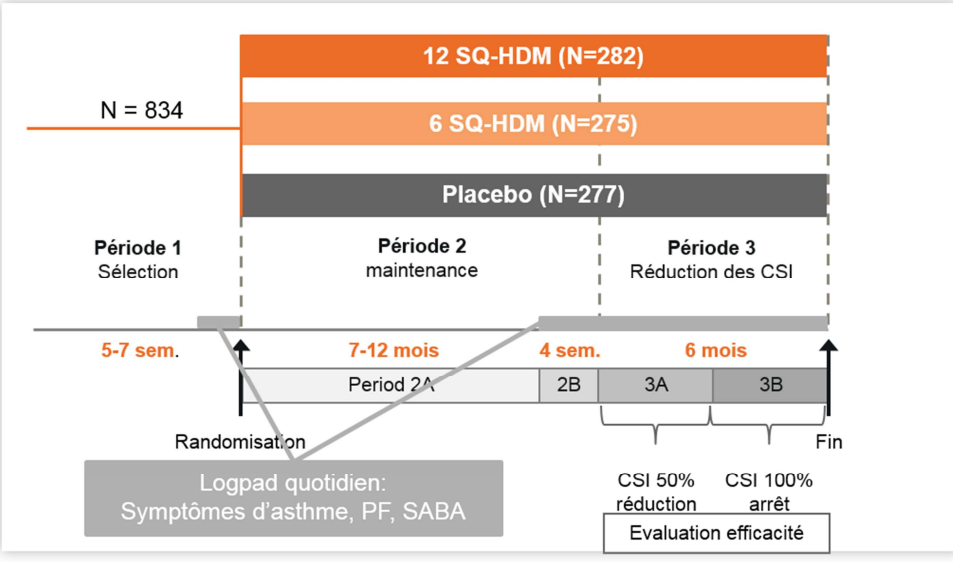
Après 24 semaines de traitement, le score total des symptômes nasaux (TNSS) moyen évalué en chambre d'exposition a été de 3,83 points dans le groupe acariens 12 SQ-HDM et de 7,45 points dans le groupe placebo soit une différence de -3,62 points (IC_{95%} = [-4,85 : -2,39], p < 0,001).

8.1.2 Asthme allergique aux acariens

Etude MT04 ¹⁸ Versus placebo	
Objectif de l'étude	Mesurer l'efficacité, sur la base de la réduction du risque de survenue d'exacerbation d'asthme, de 2 doses du comprimé acarien (6SQ-HDM et 12 SQ-HDM) en une prise quotidienne versus placebo chez des patients souffrant d'asthme induit par les acariens.
Méthode	Etude comparative, randomisée en double aveugle, de supériorité vs placebo
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 18 ans ▪ Histoire clinique ≥ 1 an d'asthme allergique aux acariens ▪ Utilisation de CSI selon les recommandations GINA stade 2-4¹⁹ pour contrôler les symptômes de l'asthme pendant au moins 6 mois au cours de l'année passée ▪ Posologie de budésonide après le switch de 400 à 1200µg à la randomisation ▪ Obstruction bronchique réversible documentée ▪ Score ACQ ≥1 à la sélection et de 1 à 1,5 (asthme partiellement contrôlé) à la randomisation (V3) ▪ Observance ≥80% selon le calendrier électronique à V3 (randomisation) ▪ VEMS ≥ 70% de la valeur théorique ▪ Histoire clinique évocatrice d'une rhinite allergique aux acariens légère à sévère depuis au moins 1 an ▪ Prick test positif (≥ 3mm) et IgE spécifiques positives (>0,70kU/L) pour <i>D. pteronyssinus</i> et/ou <i>D. farinae</i> ▪ Absence d'antécédent d'asthme allergique persistant ou de rhinite allergique persistante causés par un allergène auquel le sujet est régulièrement exposé et sensibilisé à l'exception des acariens ▪ Absence d'antécédent d'asthme allergique intermittent ou de rhinite allergique intermittente si l'allergène saisonnier en cause est présent lors de la période de l'année correspondant à la période de diminution de la dose de CSI (octobre à avril) ▪ Absence d'antécédent d'immunothérapie aux acariens de plus d'un mois au cours des 5 dernières années ▪ Absence d'antécédent de sinusite chronique (>3 mois) ▪ Absence d'hospitalisation de plus de 12 h pour exacerbation de l'asthme au cours des 3 mois précédant la visite de sélection
Groupes de traitements	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acarien 12 SQ-HDM ▪ Acariens 6 SQ-HDM ▪ Placebo Durée de traitement : 13 à 18 mois
Déroulement de l'étude	<p><u>Période 1</u> : remplacement du traitement habituel de l'asthme par des doses équivalentes de budésonide et de bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action à la demande.</p> <p><u>Période 2 (période de maintenance du traitement)</u> : traitement à l'étude + budésonide et bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action.</p> <p><u>Période 3 (période de diminution et arrêt du budésonide)</u> : pendant période 3A, diminution de 50 % du budésonide, puis arrêt complet pendant période 3B.</p> <p>Poursuite du traitement à l'étude pendant toute la période.</p> <p>Si exacerbation de l'asthme pendant la période 3A, ajustement de la dose de budésonide et poursuite à la même dose jusqu'à la fin de l'étude (pas d'arrêt obligatoire jusqu'à n = 3 exacerbations modérées).</p>

¹⁸ Virchow et al, Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma : A Randomized Clinical Trial JAMA. 2016;315(16):1715-1725. doi:10.1001/jama.2016.3964

¹⁹ GINA 2010

	<p>Si exacerbation de l'asthme pendant la période 3B, atteinte du critère principal et sortie d'étude.</p> 
<p>Traitements associés</p>	<p><u>Traitements de l'asthme</u> :</p> <p>Budésonide Salbutamol inhalé</p> <p><u>Autres traitements de secours</u> :</p> <p>Prednisone/prednisolone</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Délai de survenue de la première exacerbation de l'asthme modérée ou sévère²⁰ au cours de la période 3 (période de diminution et d'arrêt du budésonide).</p>
<p>Parmi les critères de jugement secondaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Réponse immunologique mesurée à la fin de l'essai (IgG4 contre <i>D. pteronyssinus</i> and <i>D. farinae</i>) ▪ Délai de survenue de la première exacerbation de l'asthme avec détérioration des symptômes au cours de la période 3 ▪ Pourcentage de patients avec une évolution cliniquement significative (définie par le <i>minimal important difference</i> = MID= 0,5) du score ACQ contrôlé pour les modifications de traitement par corticoïde inhalé (évaluation à la fin de l'essai) ▪ Pourcentage de patients avec une évolution cliniquement significative (MID) du score AQLQ(s) = 0,5 contrôlé pour les modifications de traitement par corticoïde inhalé (évaluation à la fin de l'étude).

²⁰ **Exacerbation modérée** : au moins 1 des critères ci-dessous :

- Réveil nocturne dû à l'asthme nécessitant l'utilisation d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action, au moins 2 nuits consécutives, ou augmentation du score symptomatique journalier par rapport à l'inclusion d'au moins 0,75 point au moins 2 jours consécutifs.
- Augmentation de la consommation de bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action (d'au moins 4 bouffées par jour) par rapport aux données d'inclusion au moins 2 jours consécutifs.
- Diminution par rapport aux données de pré-randomisation :
 - $\geq 20\%$ du DEP au moins 2 matins consécutifs ou 2 soirs consécutifs.
 - Ou $\geq 20\%$ du VEMS.
- Nécessité de visite aux urgences ou de visite supplémentaire au centre investigateur pour traiter l'asthme, sans recours à une corticothérapie systémique.

Exacerbation sévère : au moins 1 des critères ci-dessous :

- Nécessité de corticothérapie systémique pour traiter l'asthme pendant au moins 3 jours.
- Nécessité de visite aux urgences pour l'asthme, avec corticothérapie systémique ou hospitalisation > 12 heures.

Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Un effectif total de 798 patients a été estimé nécessaire sur la base des hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - survenue d'une exacerbation de l'asthme chez 65 % des patients du groupe placebo - réduction du hazard ratio considéré comme cliniquement significatif pour le délai de survenue de la première exacerbation de l'asthme = 30 % (HR = 0,70) - puissance de l'étude = 80 % - risque alpha = 5 % - estimation des sorties d'essai = 10 %
Analyse statistique	<p>Analyse du critère de jugement principal sur la population en ITT et la population ITT avec prise en compte des données manquantes par imputation multiple (ITT-IM) pour la prise en compte des arrêts d'étude au cours de la période 2. Pour les patients avec données manquantes, la méthode d'imputation des données a utilisé les valeurs moyennes correspondantes du groupe placebo.</p> <p>Multiplicité des tests : l'inflation du risque α due à la multiplicité des tests pour le critère de jugement principal a été gérée par une procédure d'analyse hiérarchisée des hypothèses selon la séquence suivante :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Acariens 12 SQ-HDM versus placebo 2. Acariens 6 SQ-HDM versus placebo <p>De même, l'inflation du risque α a été contrôlée par une procédure d'analyse hiérarchisée pour les critères de jugement secondaire selon la séquence suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Hiérarchie dans les comparaisons 2 à 2 : <ol style="list-style-type: none"> 1. Acariens 12 SQ-HDM versus placebo 2. Acariens 6 SQ-HDM versus placebo ■ Hiérarchie pour chaque comparaison 2 à 2 : <ol style="list-style-type: none"> 1. Variation du $\log_{10}(\text{IgG4})$ en fin d'étude par rapport à l'inclusion 2. Délai de survenue de la première exacerbation de l'asthme avec détérioration des symptômes au cours de la période 3 3. Pourcentage de patients avec une évolution cliniquement significative (définie par le « minimal important difference » = MID = 0,5) du score ACQ contrôlé pour les modifications de traitement par corticoïde inhalé (évaluation à la fin de l'essai) 4. Pourcentage de patients avec une évolution cliniquement significative (MID) du score AQLQ(s) = 0,5 contrôlé pour les modifications de traitement par corticoïde inhalé (évaluation à la fin de l'étude).

Résultats :

► Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Un total de 834 patients a été randomisé dont 282 dans le groupe acariens 12 SQ-HDM, 275 dans le groupe 6 SQ-HDM et 277 dans le groupe placebo.

Le pourcentage d'arrêts prématurés de l'étude a été de 20 % dans le groupe acariens 12 SQ-HDM, 17 % dans le groupe acariens 6 SQ-HDM et 14 % dans le groupe placebo. Les principaux motifs d'arrêt prématuré de l'étude ont été principalement :

- la survenue d'une exacerbation d'asthme (7 % dans le groupe acariens 12 SQ-HDM, 8 % dans le groupe acariens 6 SQ-HDM et 9 % dans le groupe placebo),
- un événement indésirable (9 % dans le groupe acariens 12 SQ-HDM, 4 % dans le groupe 6 SQ-HDM et 3 % dans le groupe placebo) et
- le retrait de consentement (5 % dans le groupe acariens 12 SQ-HDM et placebo et 6 % dans le groupe acariens 6 SQ-HDM).

La durée moyenne de traitement a été de 405 ± 125 jours dans le groupe acariens 6 SQ-HDM, 407 ± 130 jours dans le groupe acariens 12 SQ-HDM et 425 ± 98 jours dans le groupe placebo.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes.

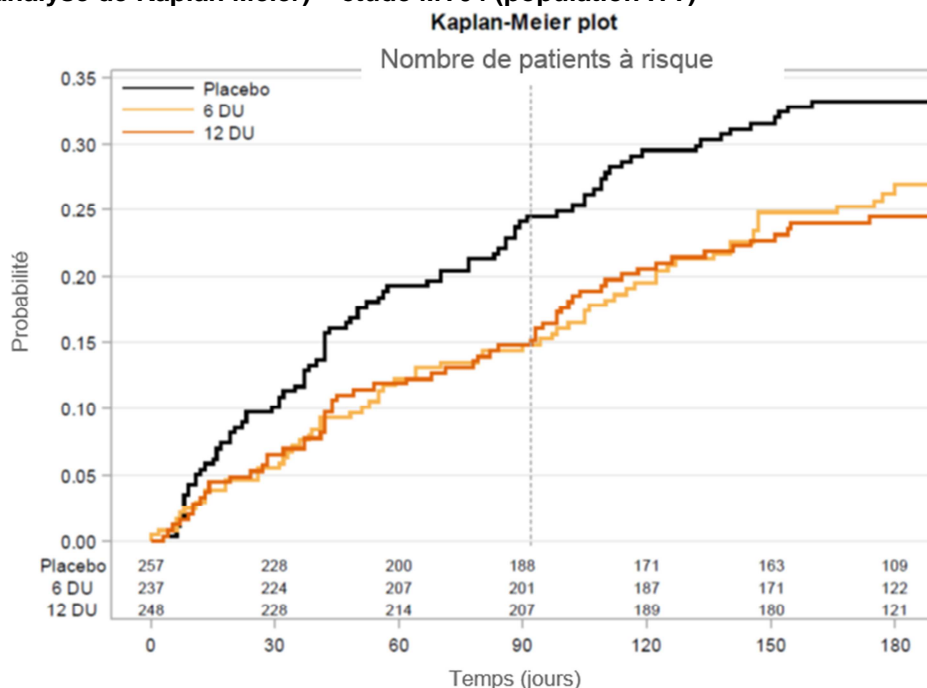
Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 33,4 ans, majoritairement des hommes (52 %). Ils avaient un VEMS moyen de 92,7 % en pourcentage de la valeur théorique, un score total des symptômes d'asthme diurne²¹ de 2,64 points, un score total de symptômes d'asthme nocturne²² moyen de 0,61. Le nombre moyen de réveils nocturnes nécessitant la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action était de 0,12 et le nombre moyen de prises de bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action de 1,32/24 heures.

Bien qu'un score ACQ < 1,5 soit exigé pour l'inclusion dans l'étude, 28 % des patients avaient un asthme non contrôlé selon les critères du GINA (2014) et 72 % un asthme partiellement contrôlé.

► Résultats sur le critère de jugement principal

Dans la population ITT, le pourcentage de patients ayant eu une première exacerbation modérée ou sévère de l'asthme au cours de la période 3 a été de 21 % dans le groupe acariens 12 SQ-HDM et 30 % dans le groupe placebo avec une réduction du risque absolue de 10 % (IC_{95%} = [1,91 ; 15,77]). La réduction du risque relatif de première exacerbation par rapport au placebo a été de 34 % (HR = 0,66 ; p = 0,0170) (voir Figure 1).

Figure 1 : Probabilité de survenue d'une exacerbation modérée ou sévère au cours de la période 3 (analyse de Kaplan Meier) – étude MT04 (population ITT)



Temps : 0 = V9 (diminution des corticoïdes) ; 90 = V11 (arrêt des corticoïdes)

Dans la population ITT-IM, l'analyse du délai de survenue de la première exacerbation modérée ou sévère a montré une réduction du risque de 31 % pour le groupe acariens 12 SQ-HDM par rapport au groupe placebo avec un HR = 0,69 (IC_{95%} = [0,50 ; 0,96] ; p = 0,0271). La dose 12 SQ-HDM a rempli la condition pré-spécifiée de réduction du risque de 30 % (HR ≤ 0,70) considérée comme cliniquement significative pour le délai de survenue de la première exacerbation de l'asthme.

²¹ **Score total des symptômes d'asthme diurne** : évaluation de 4 symptômes (sifflement, toux, respiration courte et oppression thoracique) au cours de la journée, chacun coté de 0 = pas de symptôme à 3 = symptôme sévère, soit un score total allant de 0 à 12 points.

²² **Score total des symptômes d'asthme nocturne** : évaluation de 4 symptômes (sifflement, toux, respiration courte et oppression thoracique) au cours de la nuit, chacun coté de 0 = pas de symptôme à 3 = symptôme sévère, soit un score total allant de 0 à 12 points.

► Critères de jugement secondaires

1. Variation du $\log_{10}(\text{IgG4})$ en fin d'étude par rapport à l'inclusion :

La différence entre le groupe acariens 12 SQ-HDM et le groupe placebo a été statistiquement significative pour les IgG4 spécifiques de *D. pteronyssinus* ($p < 0,0001$) et celles spécifiques de *D. farinae* ($p < 0,0001$).

2. Délai de survenue de la première exacerbation de l'asthme avec détérioration des symptômes au cours de la période 3 :

Réduction significative du risque de survenue de de la première exacerbation de l'asthme avec détérioration des symptômes au cours de la période 3 de 36 % dans le groupe acariens 12 SQ-HDM par rapport au groupe placebo (HR = 0,64 ; IC_{95%} = [0,42 ; 0,96] ; $p = 0,0312$; population ITT).

3. Pourcentage de patients avec une évolution cliniquement significative (soit une différence cliniquement pertinente minimale = 0,5) du score ACQ contrôlé pour les modifications de traitement par corticoïde inhalé (évaluation à la fin de l'essai) :

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes acariens 12 SQ-HDM et placebo.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

► Etude MT06

La survenue d'au moins un événement indésirable (EI) a été rapportée chez 67 % des patients du groupe acariens 12 SQ-HDM et 46 % des patients du groupe placebo (respectivement 53 % et 15 % pour les EI considérés comme liés au traitement). Moins de 5 % des patients ont rapporté des EI ayant entraîné un arrêt du traitement.

Les événements indésirables les plus fréquemment rencontrés ont été des réactions locales, avec prurit oral et/ou irritation de la gorge chez plus de 10 % des patients du groupe acarien 12 SQ-HDM. Ces EI sont survenus le plus souvent au cours des deux premiers jours après l'instauration du traitement. Ils étaient essentiellement légers à modérés et transitoires.

Douze EI graves ont été rapportés au cours de l'étude. Parmi les 4 EI graves (EIG) sous 6 SQ-HDM (amygdalite chronique, lithiase biliaire, infection localisée, tachycardie), tous ont guéri, et seul le cas avec tachycardie a nécessité l'arrêt définitif du traitement. Parmi les 8 EIG rapportés sous placebo (épilepsie, dépression, occlusion de l'artère rétinienne, lymphome non Hodgkinien, lésion par écrasement d'un membre inférieur, fracture d'un membre inférieur, infarctus du myocarde, blessure de l'œsophage), 2 n'étaient pas guéris (dépression et lymphome), et 1 a guéri avec séquelle (infarctus du myocarde). Aucun EI grave n'a été observé dans le groupe acariens 12 SQ-HDM.

Trois EI sévères reliés au traitement ont été observés à la dose de 6 SQ-HDM (asthme ayant entraîné l'arrêt du traitement, toux et gonflement des lèvres guéris sans nécessité d'arrêt du traitement). Cinq EI sévères (deux irritations de gorge, un prurit oral, un œdème des lèvres et un œdème buccal douloureux) ont été observés dans le groupe acariens 12 SQ-HDM. Tous ont guéris. Deux patients ont interrompu le traitement définitivement (un cas pour irritation de la gorge et un autre pour œdème buccal douloureux).

Aucune modification significative des données de biologie, de l'examen clinique ou du VEMS n'a été rapportée.

► Etude MT04

La survenue d'au moins un EI a été rapportée chez 79 % dans le groupe acariciens 12 SQ-HDM et 63 % des patients du groupe placebo (respectivement 46 % et 17 % pour les EI considérés comme liés au traitement).

Un EI ayant entraîné un arrêt du traitement a été observé chez 6 % des patients (10 % des EI) du groupe 12 SQ-HDM versus 1 patient (6 % des EI) du groupe placebo.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des réactions locales, avec prurit oral (20 % des patients dans le groupe acariciens 12 SQ-HDM versus 3 % dans le groupe placebo), irritation de la gorge (10 % versus 1 %), œdème buccal (10 % versus 0 %), prurit de la langue 5 % versus <1 %). Pour la grande majorité des événements les plus fréquents, l'événement survenait dans les 20 minutes suivant la première prise du produit.

Un total de 5 EI graves considérés comme liés au traitement a été rapporté par 5 patients : 2 dans le groupe placebo (1 œsophagite érosive, 1 atteinte hépatocellulaire) ; 2 dans le groupe 6 SQ-HDM (1 œdème laryngé, 1 épisode d'arthralgies) et 1 dans le groupe 12 SQ-HDM (asthme).

Un événement indésirable considéré comme lié a été responsable de l'arrêt prématuré du traitement pour 30 patients :

- groupe acariciens 12 SQ-HDM (n = 17) pour signes oropharyngés (n =11), diarrhée (n = 1), nausées (n = 1), vomissements (n = 1), constipation (n = 1), asthme (n = 2)
- groupe acariciens 6 SQ-HDM (n = 9) pour signes oropharyngés (n = 6), congestion nasale (n =1), conjonctivite allergique (n =1), et syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (n = 1)
- Groupe placebo (n = 4) pour rash (n = 1), atteinte hépatocellulaire (n = 1), urticaire (n = 1) et œsophagite érosive (n = 1).

► Données issues du RCP

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté.

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. 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.

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- fréquence $\geq 1/10$: rhinopharyngite, œdème buccal, prurit oral, irritation de la gorge ;
- fréquence $\geq 1/100$ à $< 1/10$: infections (bronchite, laryngite, pharyngite, rhinite, sinusite), prurit oculaire, prurit auriculaire, troubles respiratoires (dysphonie, dyspnée, douleur oropharyngée, œdème pharyngé), troubles gastrointestinaux (douleur abdominale, diarrhée, sécheresse buccale, dysphagie, dyspepsie, glossodynie, œdème labial, prurit labial, prurit lingual, nausées, gêne buccale, paresthésie buccale, stomatite, œdème lingual), gêne thoracique.

Des cas de réactions allergiques systémiques ont été rapportés avec un comprimé sublingual similaire destiné au traitement de l'allergie aux pollens de graminées et sont considérés comme un effet de classe. La première administration du lyophilisat oral doit donc être réalisée sous surveillance médicale.

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. Le traitement doit être interrompu définitivement ou jusqu'à avis contraire du médecin.

Des cas isolés d'œsophagite à éosinophiles ont été rapportés.

Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi concernant l'asthme, les réactions allergiques systémiques sévères, l'inflammation de la muqueuse buccale, les réactions allergiques locales, l'oesophagite à éosinophiles, les maladies auto-immunes en rémission et l'allergie alimentaire : voir RCP.

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.

08.3 Résumé & discussion

Dans l'indication rhinite allergique, une étude de phase III, randomisée en double aveugle a comparé le traitement d'immunothérapie allergénique à base d'extrait allergénique standardisé d'acariens (*Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae*) aux doses de 12 SQ-HDM et de 6 SQ-HDM (dose non validée par l'AMM) *versus* placebo chez 992 adultes atteints de rhinite allergique aux acariens persistante modérée à sévère, associé ou non à un asthme, en échec des traitements symptomatiques. Les patients ont été traités pendant 12 mois et évalués les 8 dernières semaines du traitement.

Le score total des symptômes TCRS (score de symptômes de rhinite et de consommation des médicaments de secours variant de 0 à 24 points, critère de jugement principal) moyen évalué au cours des 8 dernières semaines de traitement a été plus faible dans le groupe acariens 12 SQ-HDM que dans le groupe placebo : 5,71 points *versus* 6,81 points, soit une différence absolue de 1,09 points (IC_{95%} = [0,35 ; 1,84], p = 0,004) à la limite du seuil de pertinence clinique (≥ 1 point) (population ITT avec imputation multiple).

Une différence significative en faveur du groupe acariens 12 SQ-HDM par rapport au placebo a été mise en évidence sur l'ensemble des principaux critères de jugement secondaires (score des symptômes de rhinite, score de consommation des médicaments de secours, score de qualité de vie RQLQ et score combiné de rhinoconjonctivite), toutefois, les différences observées sont peu cliniquement pertinentes.

Dans une deuxième étude réalisée en chambre d'exposition aux allergènes, chez 124 patients atteints de rhinite allergique associée ou non à un asthme ou une conjonctivite, le score total des symptômes nasaux (TNSS variant de 0 à 12 points) moyen après 24 semaines de traitement a été plus faible dans le groupe acariens 12 SQ-HDM que dans le groupe placebo : 3,83 points *versus* 7,45 points, soit une différence cliniquement pertinente de -3,62 points (IC_{95%} = [-4,85 ; -2,39], p < 0,001).

Dans l'asthme allergique aux acariens, une étude randomisée en double aveugle a comparé les extraits allergéniques standardisés d'acariens aux doses de 6 SQ-HDM et de 12 SQ-HDM au placebo chez 834 adultes atteints asthme allergique aux acariens caractérisé par un VEMS ≥ 70 % de la valeur théorique, un score ACQ de 1,0 à 1,5 partiellement contrôlé par un traitement de fond par corticoïde inhalé selon les paliers 2-4 du GINA. Les patients ont été traités pendant 13 à 18 mois, ils devaient réduire la dose de corticoïde inhalé et l'arrêter pendant les 6 derniers mois.

Le pourcentage de patients ayant eu une première exacerbation modérée ou sévère de l'asthme au cours de la période 3 a été de 21 % dans le groupe acariens 12 SQ-HDM et 30 % dans le groupe placebo, avec une réduction du risque absolue de 10 % (IC_{95%} = [1,91 ; 15,77], population ITT).

Le risque de survenue de la première exacerbation modérée ou sévère au cours de la période de réduction et d'arrêt des corticoïdes inhalés (critère de jugement principal) a été plus faible dans le groupe acariens 12 SQ-HDM que dans le groupe placebo avec une diminution du risque de 31 % (*hazard ratio* = 0,69 ; $IC_{95\%}$ = [0,50 ; 0,96] ; $p = 0,0271$, population ITT avec gestion des données manquantes par imputation multiple), supérieure au seuil pré-spécifié de 30 % considéré comme cliniquement pertinent.

Le groupe acariens 12 SQ-HDM a également été supérieur au placebo en termes de diminution du risque de survenue de la première exacerbation de l'asthme avec détérioration des symptômes au cours de la période de réduction et d'arrêt du corticoïde inhalé mais pas de pourcentage de patients avec une diminution du score ACQ d'au moins 0,5 points après modification du traitement corticoïde inhalé.

Les effets indésirables les plus fréquents avec le traitement par extrait allergénique standardisé d'acariens sont des réactions locales de type allergique. En raison du risque d'exacerbation de l'asthme, le traitement d'immunothérapie allergénique ne doit s'envisager chez les patients asthmatiques que si le VEMS est ≥ 70 % de la valeur théorique et en l'absence d'exacerbation sévère d'asthme au cours des 3 derniers mois. Par ailleurs, en raison d'un risque de réactions allergiques systémiques (des réactions allergiques ont été rapportées avec un comprimé sublingual destiné au traitement de l'allergie aux pollens de graminées), la première administration du lyophilisat oral doit être réalisée sous surveillance médicale.

Au total, l'immunothérapie allergénique à base d'extrait allergénique standardisé d'acariens à la dose de 12 SQ-HDM (ACARIZAX) a montré une faible efficacité par rapport au placebo dans la rhinite allergique aux acariens sur la base d'un score composite associant les symptômes et la consommation de médicaments de secours évalué après 12 mois de traitement en conditions réelles d'exposition aux allergènes. Dans une étude en chambre d'exposition où les traitements de secours devaient être arrêtés 3 jours avant l'exposition, la quantité d'effet est apparue plus importante en termes de diminution des symptômes par rapport au placebo. Par conséquent, l'impact en termes de morbi-mortalité peut être considéré comme faible.

Dans l'asthme allergique aux acariens non sévère (VEMS ≥ 70 % de la valeur théorique), insuffisamment contrôlé par un traitement de fond par corticoïde inhalé, la diminution du risque de survenue de la première exacerbation modérée à sévère de 31 % après 18 mois de traitement est susceptible d'avoir un impact en termes de morbi-mortalité qui peut être considéré comme faible.

Toutefois, il persiste un doute sur la transposabilité des résultats de ces études dans la mesure où l'immunothérapie allergénique nécessite un traitement long (3 ans) alors que l'on dispose de données avec un recul de 18 mois au maximum. Par conséquent, ces données ne permettent pas d'évaluer le succès de l'immunothérapie en fin de traitement.

En conséquence, ACARIZAX ne répond que partiellement au besoin de santé médical.

Ce traitement n'est pas susceptible d'avoir un impact sur l'organisation des soins.

08.4 Programme d'études

Une étude dans la rhinite modérée à sévère et une étude dans l'asthme partiellement contrôlé chez l'enfant sont prévues à court terme afin de répondre aux engagements du Plan d'Investigation Pédiatrique.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

09.1 Rhinite allergique aux acariens

La stratégie thérapeutique dans la rhinite allergique a été précisée dans le cadre d'un consensus d'experts regroupant différentes sociétés savantes françaises (Société Française d'Allergologie, Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou, Société

Française de Documentation et de Recherche en Médecine Générale et Société Française de Pédiatrie)²³.

Il est recommandé de mettre en place, chaque fois que cela est possible, une éviction allergénique ciblée pour un patient donné, et particulièrement chez l'enfant (accord professionnel).

Pour le traitement médicamenteux :

▪ Antihistaminiques :

- L'efficacité des antihistaminiques est démontrée sur tous les symptômes nasaux, y compris, mais à un moindre degré, l'obstruction nasale (grade A)
- Il est impossible de différencier ces médicaments en termes d'efficacité sur les symptômes de rhinite (grade C).
- Ceux de première génération sont sédatifs (grade A). Seuls les anti-H1 de deuxième génération doivent être prescrits dans une rhinite allergique (accord professionnel).

▪ Corticoïdes :

- L'efficacité des glucocorticoïdes locaux est démontrée sur l'ensemble des symptômes de la rhinite allergique (grade A)
- Leur efficacité est globalement supérieure à celle des anti-H1 sur les symptômes nasals (grade A)
- Il n'y a pas de démonstration probante d'une différence d'efficacité clinique entre les corticoïdes locaux (grade C).
- La tolérance locale et générale est excellente, aux posologies recommandées dans la rhinite (grade A).
- Les glucocorticoïdes locaux sont indiqués en première intention en cas de RA sévère et en seconde intention en cas d'échec des anti-H1 (accord professionnel).
- Dans tous les cas, et particulièrement chez l'enfant, la dose minimale efficace de glucocorticoïdes nasals doit être recherchée (accord professionnel).
- Les glucocorticoïdes systémiques IM sont à proscrire (grade C). Les glucocorticoïdes per os sont à éviter. Ils ne seront prescrits que sur de courtes durées du fait de leurs effets indésirables (accord professionnel).

▪ Immunothérapie allergénique :

- L'immunothérapie allergénique réduit l'inflammation induite par l'allergène en agissant de façon étiologique sur le système immunitaire (accord professionnel).
- La voie sous-cutanée est efficace, mais non dénuée de risques (anaphylaxie, exacerbation d'asthme) (grade A). La voie sublinguale est efficace et beaucoup plus sûre (grade A).
- Seuls certains allergènes ont bénéficié des études permettant des recommandations (accord professionnel). Pour ces allergènes, l'immunothérapie spécifique est efficace (grade A).
- Aucune immunothérapie ne peut être démarrée en l'absence de diagnostic précis de sensibilisation allergénique et de poids de cette sensibilisation dans les symptômes du patient (accord professionnel). Il faut respecter les règles strictes de sécurité si la voie sous-cutanée est utilisée (accord professionnel).
- Dans la rhinite perannuelle, la désensibilisation est indiquée lorsque la rhinite est sévère et/ou prolongée, surtout lorsqu'il existe un asthme léger ou modéré associé. Les allergènes principaux sont les acariens de la poussière de maison pour lesquels les extraits allergéniques sont de bonne qualité.

²³ Braun J-J, Devillier P, Wallaert B, et al. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et physiopathologie exclues) – texte long. Rev Mal Respir 2010 ; 27 : S79-S105

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

ACARIZAX est un traitement de seconde intention, chez l'adulte, de la rhinite allergique persistante aux acariens, modérée à sévère, insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques.

09.2 Asthme allergique aux acariens

La prise en charge thérapeutique de l'asthme est fondée sur l'escalade des moyens thérapeutiques avec principalement deux types de médicaments à visée symptomatique :

- les traitements de la crise : les bronchodilatateurs de courte durée d'action ;
- les traitements de fond : les corticoïdes inhalés en monothérapie ou associés à un bronchodilatateur de longue durée d'action bêta-2 agoniste ou anticholinergique (tiotropium), et/ou la téophylline. Le montélukast peut être utilisé dans certaines conditions en monothérapie ou en association aux corticoïdes inhalés. Dans les asthmes persistants sévères, en cas d'échec de ces traitements, un corticoïde oral en cure courte ou continue peut être ajouté, de même que l'omalizumab (anti-IgE), dans les asthmes sévères allergiques, et le mépolizumab (anti IL-5), dans les asthmes à éosinophiles.

Selon la SPLF (2007)²⁴, l'immunothérapie allergénique ne peut être proposée qu'à des patients ayant un asthme contrôlé avec une fonction ventilatoire proche de la normale (VEMS > 70 % de la valeur théorique) du fait du risque de bronchospasme. Cette recommandation s'appuyait essentiellement sur les résultats observés avec l'immunothérapie allergénique sous-cutanée. Actuellement, les médecins compétents dans la prise en charge des maladies allergiques utilisent surtout l'immunothérapie allergénique par voie sublinguale et l'utilisent en pratique, non seulement pour les asthmes contrôlés mais également pour les asthmes partiellement contrôlés avec un VEMS \geq 70 % de la valeur théorique^{25,26}.

Selon le GINA (2016)²⁷, l'immunothérapie allergénique peut être une option de traitement lorsque l'allergie joue un rôle prédominant dans l'asthme et notamment lorsqu'il est associé à une rhinoconjonctivite.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

ACARIZAX est un traitement de seconde intention des formes non sévères d'asthme allergique aux acariens de l'adulte, avec un VEMS \geq 70 % de la valeur théorique, insuffisamment contrôlé malgré des posologies moyennes à importantes de corticoïdes inhalés, et associé à une rhinite allergique aux acariens légère à sévère.

²⁴ Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandations sur « asthme et allergie ». Rev Mal Respir 2007 ; 24 : S1-S67

²⁵ Gayraud J, Refabert L, Chartier A. Modalités et motivations dans la prise en charge par immunothérapie spécifique d'une allergie aux acariens. Conséquences de la présence d'un asthme associé. Enquête observationnelle AdArA. Revue française d'allergologie 2013 ; 53 : 458-67.

²⁶ Demoly P, Broué-Chabbert A, Wessel F, et al. Severity and disease control before house dust mite immunotherapy initiation: ANTARES a French observational survey. Allergy Asthma Clin Immunol 2016 ;12:13

²⁷ Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2016. Accédé le 4 mai 2016 à <http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Rhinite allergique aux acariens

▮ Les rhinites allergiques représentent des affections fréquentes qui peuvent dégrader la qualité de vie par les perturbations qu'elles entraînent.

▮ ACARIZAX 12 SQ-HDM est un traitement à visée préventive.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

▮ Cette spécialité est un traitement de seconde intention, chez l'adulte, de la rhinite allergique persistante aux acariens, modérée à sévère, insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques qui n'ont pas fait l'objet d'une évaluation (APSI).

▮ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- l'absence de gravité de la rhinite allergique mais de l'altération de la qualité de vie qu'elle engendre et de l'aspect persistant de la rhinite allergique aux acariens,
- sa forte prévalence,
- un besoin médical partiellement couvert en raison de formes insuffisamment contrôlées par les médicaments disponibles (anti-histaminiques et corticoïdes) et de l'absence de préparations allergéniques standardisées d'acariens ayant été évaluées.
- une faible quantité d'effet en termes de réduction des symptômes et de consommation des traitements de secours,
- la transposabilité des résultats à la pratique courante qui n'est pas garantie du fait notamment de problèmes d'observance pouvant survenir, ce traitement devant être pris au long cours pour pouvoir modifier l'évolution de la pathologie,
- un faible impact en termes de qualité de vie (score RQLQ),
- l'absence d'impact en termes d'organisation de soins,

ACARIZAX 12 SQ-HDM n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ACARIZAX 12 SQ-HDM, lyophilisat oral, est faible chez l'adulte ayant une rhinite allergique persistante aux acariens, modérée à sévère, insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques.

10.1.2 Asthme allergique aux acariens

▮ L'asthme persistant se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation de la qualité de vie. Il peut exceptionnellement engager le pronostic vital du patient.

▮ ACARIZAX 12 SQ-HDM est un traitement à visée préventive.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques qui n'ont pas fait l'objet d'une évaluation (APSI).

► Cette spécialité est un traitement de seconde intention des formes non sévères d'asthme allergique aux acariens de l'adulte, avec un VEMS ≥ 70 % de la valeur théorique, insuffisamment contrôlé malgré des posologies moyennes à importantes de corticoïdes inhalés, et associé à une rhinite allergique aux acariens légère à sévère.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de l'asthme mal contrôlé pouvant engager le pronostic vital lors d'une exacerbation sévère,
 - la prévalence importante des asthmes allergiques aux acariens et du caractère persistant des acariens dans l'environnement,
 - d'un besoin médical partiellement couvert en raison de formes insuffisamment contrôlées par des doses moyennes à importantes de corticoïdes inhalés et de l'absence de préparations allergéniques standardisées d'acariens ayant été évaluées,
 - la faible quantité d'effet en termes de diminution de la survenue des exacerbations après diminution et arrêt des corticoïdes inhalés et de l'absence de démonstration d'un impact en termes de qualité de vie,
 - l'absence d'impact sur l'organisation des soins,
 - la transposabilité des résultats à la pratique courante qui n'est pas complètement garantie du fait des nombreux critères d'inclusion des patients dans l'essai de phase III (un possible biais de sélection ne peut être écarté) et des problèmes d'observance pouvant survenir, ce traitement devant être pris au long cours pour pouvoir modifier l'évolution de la pathologie
- ACARIZAX 12 SQ-HDM n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ACARIZAX 12 SQ-HDM, lyophilisat oral, est faible chez l'adulte ayant un asthme allergique aux acariens, insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés et associé à une rhinite allergique légère à sévère aux acariens.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 15 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

ACARIZAX 12 SQ-HDM, lyophilisat oral, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge, chez l'adulte, de la rhinite allergique persistante aux acariens, modérée à sévère, insuffisamment contrôlée par les médicaments symptomatiques.

ACARIZAX 12 SQ-HDM, lyophilisat oral, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge, chez l'adulte, de l'asthme allergique aux acariens, insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés et associé à une rhinite allergique légère à sévère aux acariens.

010.3 Population cible

► Rhinite allergique aux acariens

Dans cette indication, la population cible d'ACARIZAX est définie par les adultes (18 à 65 ans) ayant une rhinite allergique persistante modérée à sévère aux acariens insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques.

La population adulte de 18 à 65 ans est estimée à 38 millions²⁸.

Dans une enquête réalisée en Europe, dont la France, en 2004, 24,5 % des français souffraient de rhinite allergique, dont 55,4 % étaient perannuelles²⁹, permettant d'évaluer le pourcentage de la population française atteinte de rhinite perannuelle à environ 13,6 %.

Dans une autre enquête, réalisée également en population générale, 33 % des français avaient une rhinite allergique. Dans 37 % des cas, cette rhinite n'était pas rattachable à une exposition pollinique, ce qui permettait d'évaluer à environ 12,2% le pourcentage de la population générale atteinte de rhinite allergique perannuelle³⁰.

Par conséquent, il peut être considéré qu'environ 13 % de la population générale souffre de rhinite allergique perannuelle, soit environ 4 940 000 patients.

En considérant les résultats d'une enquête réalisée en France en 2010³¹, la sensibilisation aux acariens compte pour 69 % des sensibilisations aux allergènes perannuels. De ce fait, le nombre de patients souffrant de rhinite allergique perannuelle aux acariens peut être estimé à 3 408 600.

Environ 90 % des rhinite allergiques aux acariens sont persistantes³², soit, 3 067 740 patients souffrant de rhinite allergique perannuelle persistante.

Environ 74 % des rhinites allergiques perannuelles sont modérées à sévères³³ soit 2 270 128 patients.

Le pourcentage de patients insuffisamment contrôlés par les médicaments symptomatiques (efficacité insuffisante, mauvaise observance du traitement à long terme ou effets indésirables) peut être estimé à 11 %, soit 249 714 patients

L'immunothérapie allergénique n'est instaurée qu'après prise en compte par le praticien compétent en allergologie de l'ensemble des facteurs liés au patient et à son environnement. En pratique, environ 63 % des patients adultes vus en consultation par un allergologue pour instauration d'une immunothérapie reçoivent effectivement une immunothérapie³¹, soit environ **160 000 patients**.

²⁸ INSEE. Population totale par sexe et âge au 1^{er} janvier 2015, France. Accédé le 05/01/2016 à http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo®_id=0&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age2b.htm

²⁹ Bauchau V & Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004;24:758–64.

³⁰ Demoly P, Didier A, Mathelier-Fusade P, et al. Physician and patient survey of allergic rhinitis in France : perceptions on prevalence, severity of symptoms, care management and specific immunotherapy. *Allergy*. 2008 ;63:1008-1014

³¹ Didier A, Chartier A, Demonet G. Immunothérapie sublinguale : pour quel profil de patients en pratique ? Analyses intermédiaires d'Odyssey (observatoire de l'indication, du choix de prise en charge par immunothérapie spécifique sublinguale ainsi que de l'adhésion et de l'observance au traitement chez les patients souffrant d'allergie respiratoire [rhinite et/ou conjonctivite et/ou asthme allergique]). *Revue française d'allergologie* 2010 ; 50 : 426-33

³² Gayraud J, Refabert L, Chartier A. Modalités et motivations dans la prise en charge par immunothérapie spécifique d'une allergie aux acariens. Conséquences de la présence d'un asthme associé. Enquête observationnelle AdArA. *Revue française d'allergologie* 2013 ; 53 : 458-67.

³³ Valorvita E, Myrseth SE, Palkonen S. The voice of the patients: allergic rhinitis is not a trivial disease. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2008; 8: 1-9

► Asthme allergique aux acariens

Dans cette indication, la population cible d'ACARIZAX est définie par les adultes (18 à 65 ans) ayant un asthme allergique aux acariens insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés avec un VEMS > 70 % et associé à une rhinite allergique légère à sévère aux acariens.

La population adulte de 18 à 65 ans est estimée à 38 millions²⁸.

Dans la population générale, environ 5,8 % à 6,7 % des sujets ont un asthme déclaré dans l'année précédente³⁴. Cette proportion dépend de l'âge avec en règle un taux plus élevé chez l'enfant et après 65 ans. Ce pourcentage peut être estimé à 6 % de la population adulte de 18 à 65 ans, soit 2 280 000 patients.

Selon l'IRDES, 2,9 % des 6,7 % d'asthmatiques sont en palier 2 à 4 de traitement du GINA³⁴. Selon l'étude ESPS 2006, ce pourcentage serait de 3 %³⁵. Au total, il peut être estimé qu'environ la moitié des asthmatiques sont en palier 2 à 4 du GINA, soit 1 140 000 patients.

Le pourcentage de patients avec un asthme partiellement contrôlé varie de 37 %³⁶ à 46 %³⁴ selon les sources. Sur la base d'un pourcentage moyen de 40 %, la population des adultes asthmatiques en palier 2 à 4 du GINA partiellement contrôlés serait de 456 000 patients.

L'étude EUCOAST a estimé à 80 % le nombre de patients partiellement contrôlés ayant un VEMS \geq 70 %³⁶, soit 364 800 patients.

Parmi ces asthmes, la « fraction attribuable » à une allergie aux acariens peut être estimée à 25 %³⁷. Tous ces patients ont une rhinite allergique aux acariens ; hypothèse légitime car indispensable au diagnostic clinique d'asthme allergique aux acariens, soit 91 200 patients. En tenant compte des patients ayant une rhinite allergique modérée à sévère présente chez l'asthmatique allergique et donc déjà comptabilisés dans la population cible de la rhinite (46 % des patients³⁸), la population cible dans l'asthme sans rhinite allergique associée est de **49 248 patients**.

► Conclusion

Au total, la population cible d'ACARIZAX, est de 160 000 + 49 248 patients, soit environ 210 000 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements :

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

³⁴ Institut de recherche et documentation en économie de santé (IRDES). L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. Accédé le 5 mai 2015 à <http://www.irdes.fr/Publications/Rapports2011/rap1820.pdf>

³⁵ Delmas MC, & Fuhrman C. L'asthme en France : synthèse des données épidémiologiques descriptives. Rev Mal Resp 2010 ; 27 : 151-159

³⁶ Doz M, Chouaid C, Com-Ruelle L, et al. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. BMC Pulm Med 2013;13:15

³⁷ Sunyer J, Jarvis D, Pekkanen J, et al. Geographic variations in the effect of atopy on asthma in the European Community Respiratory Health Study. J Allergy Clin Immunol 2004;114:1033-9

³⁸ Magnan A, Meunier JP, Sagnac C, et al. Frequency and impact of allergic rhinitis in asthma patients in everyday general medical practice: a French observational cross-sectional study. Allergy 2008;63:292-298