

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
9 janvier 2019

Date d'examen par la Commission : 7 novembre 2018

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 21 novembre 2018
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 9 janvier 2019.*

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 (acariens de la poussière de maison)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« 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. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Faible
ASMR	Compte tenu : - de la faible qualité de la démonstration de la supériorité d'ACARIZAX par rapport au placebo chez l'adolescent dans la mesure où les résultats sont issus d'analyses <i>post-hoc</i> en sous-groupes sur de faibles effectifs, - de la faible quantité d'effet en termes d'amélioration de la symptomatologie et de réduction de la consommation de traitements symptomatiques, - de l'absence de démonstration d'un impact en termes de qualité de vie, - de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long termes (au-delà d'un an), - de l'absence de comparaison aux APSI, - du besoin médical, ACARIZAX 12 SQ-HDM, lyophilisat oral, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) 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.
ISP	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 la possible non observance pouvant survenir, ce traitement devant être pris au long cours pour pouvoir modifier l'évolution de la pathologie, - l'absence de démonstration d'un effet en termes de qualité de vie, - 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 chez l'adolescent.
Place dans la stratégie thérapeutique	Chez l'adolescent, ACARIZAX est un traitement de seconde intention de la rhinite allergique aux acariens persistante, modérée à sévère, insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale : 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 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). 11/05/2017 : Extension d'indication à l'adolescent.	
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 de la spécialité ACARIZAX dans une extension de l'indication chez l'adolescent (12-17 ans) qui présente une rhinite allergique aux acariens persistante modérée à sévère insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques.

Dans l'indication initiale chez l'adulte, la Commission avait considéré, dans son avis du 22 février 2017, que le service médical rendu (SMR) était :

- faible chez l'adulte ayant une rhinite allergique persistante aux acariens, modérée à sévère, insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques.
- 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.

Par ailleurs, elle a considéré que ces spécialités n'apportaient pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique pour ces deux indications.

Chez l'adolescent, contrairement à l'adulte, ACARIZAX n'est pas indiqué dans le traitement de l'asthme allergique aux acariens insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés et associé à une rhinite allergique aux acariens.

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 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 » de l'AMM).

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. »

04 POSOLOGIE

« Posologie »

La posologie recommandée chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) 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 (voir rubrique « propriétés pharmacodynamiques » de l'AMM). 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 » de l'AMM.

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 » de l'AMM). »

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 %¹. Chez les patients souffrant de rhinite allergique quelle qu'en soit la cause, la prévalence de la sensibilisation aux acariens est d'environ 50 %^{2,3}.

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 intensité⁴. Une première classification distingue la rhinite saisonnière de la rhinite perannuelle. La deuxième classification, plus récente, issue des Recommandations ARIA^{5,6}, 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.

L'impact sur la qualité de vie de la RA aux acariens chez l'adolescent est important^{7,8}. Il a été notamment observé un impact sur le sommeil⁹ sur le comportement et l'estime de soi^{7,10} sur la vie sociale et familiale¹¹.

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

Chez l'adolescent, comme chez l'adulte, 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.

¹ 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.

² Bauchau V & Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. Eur Respir J 2004;24:758-64.

³ Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. Lancet 2008;372:1049-57

⁴ 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

⁵ 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.

⁶ 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

⁷ Devillier P, Bousquet PJ, Grassin-Delyle S, et al. Comparison of outcome measures in allergic rhinitis in children, adolescents and adults. Pediatr Allergy Immunol 2016;27:375-81.

⁸ Maryam Amizadeh, Hossein Safizadeh, Nasrin Bazargan et al, Survey on the Prevalence of Allergic Rhinitis and its Effect on the Quality of High School Students' Life Iranian Journal of Otorhinolaryngology No.2, Vol.25, Serial No.71, Spring 2013

⁹ Leger et al: Poor sleep is highly associated with house dust mite allergic rhinitis in adults and children. Allergy Asthma Clin Immunol (2017) 13:36

¹⁰ Lene Hammer-Helmich, Allan Linneberg, Carsten Obel et al, Mental health associations with eczema, asthma and hay fever in children: a cross-sectional survey (BMJ Open 2016;6:e012637. doi:10.1136/bmjopen-2016-012637)

¹¹ Jane M. Garbutt, MB, ChB, Randall Sterkel, MD, Kathy B. Mullen et al. Using Parental Perceptions of Childhood Allergic Rhinitis to Inform Primary Care Management. Clin Pediatr (Phila). 2014 July ; 53: 758-763. doi:10.1177/0009922814533590

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

06 COMPARATEURS 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 chez l'adolescent. Les seuls comparateurs cliniquement pertinents 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

Néant.

► Conclusion

Les APSI utilisés dans la rhinite allergique aux acariens sont les 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
Allemagne	Oui (Janvier 2016)	100 % (pour 3 ans de traitement)
Autriche	Oui (Février 2017)	100 % (pour 3 ans de traitement)
Danemark	Oui (Mai 2016)	50 à 85 % (pour 3 ans de traitement)
Finlande	Oui (Avril 2016)	42 à 60 % (pour 3 ans de traitement)
Slovaquie	Oui (Octobre 2016)	85 % (pour 3 ans de traitement)
Suède	Oui (Mai 2016)	83 à 100 % (pour 3 ans de traitement)
Suisse	Oui (Novembre 2016)	85 % (pour 3 ans de traitement)
Pays-Bas	Oui (Octobre 2017)	100 % (pour 3 ans de traitement)
Espagne	Oui (Décembre 2017)	5 0% (pour 3 ans de traitement). La rhinite allergique chez l'adulte est prise en charge uniquement si un asthme allergique est associé)
Italie	Evaluation en cours*	-
Norvège	Evaluation en cours*	-
Pologne	Evaluation en cours*	- (le remboursement chez l'adolescent est automatique)
République Tchèque	Evaluation en cours*	-- (le remboursement chez l'adolescent est automatique)

* : avril 2018

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni deux études d'efficacité et de tolérance ayant comparé ACARIZAX au placebo chez des patients adolescents et adultes ayant une rhinite allergique aux acariens modérée à sévère : études P001¹² et TO-203-3-2¹³.

Une analyse combinée de ces deux études a également été fournie, cependant, elle ne sera pas présentée ci-après dans la mesure où les critères d'inclusion de ces études sont différents.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude P001

Etude P001 Versus placebo	
Objectif principal	Démontrer la supériorité d'ACARIZAX par rapport au placebo chez les patients souffrant de rhinite allergique aux acariens modérée à sévère.
Méthode	Etude comparative versus placebo, randomisée en double insu, multicentrique aux Etats-Unis et au Canada. La population de l'étude était stratifiée selon la présence ou non d'un asthme et selon la classe d'âge (12-17ans et ≥ 18 ans).
Principaux critères d'inclusion	▪ Age ≥ 12 ans ▪ Histoire de rhinite allergique aux acariens confirmée par une papule de plus de 5 mm au prick test et une concentration en IgE spécifiques ≥ 0,7 kU/L contre <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> et/ou <i>Dermatophagoides farinae</i>. ▪ Nécessité d'un traitement symptomatique depuis au moins 1 an avant l'inclusion. ▪ Score de symptômes quotidiens pour la rhinite ≥ 6 (ou ≥ 5 avec un symptôme sévère ; c'est à dire côté à 3 sur une échelle de 0 à 3) pendant au moins 5 des 7 jours qui précédaient la randomisation.
Principaux critères de non inclusion	▪ Asthme instable ou sévère. ▪ Antécédents d'hospitalisation pour asthme dans les trois mois précédents ou de prise de corticoïdes oraux pour asthme ou de prise importante de corticoïdes inhalés dans les six mois précédents. ▪ Exposition à un autre allergène per annuel que les acariens auquel le patient était sensibilisé pendant la période de sélection et la période d'évaluation. ▪ Histoire de rhinite allergique ± conjonctivite à un allergène pollinique présent lors de la période d'inclusion et/ou lors de la période d'évaluation prévue à la fin de l'essai. ▪ Toute pathologie nasale pouvant gêner l'évaluation du score de symptôme pour la rhinite. ▪ Antécédent d'anaphylaxie avec manifestations cardiorespiratoires lors d'une précédente ITA ou de cause inconnue après inhalation d'un allergène.
Groupes de traitement	▪ Extrait allergénique standardisé d'acariens 12 SQ-HDM (ACARIZAX) ▪ Placebo Administration sublinguale 1 x/jour pendant 52 semaines.
Déroulement de l'essai	La durée de l'étude était de 52 semaines, précédées par une période d'inclusion ayant nécessité jusqu'à 6 semaines selon les cas. Durant cette période, les patients ne prenaient pas de médicaments symptomatiques pour la rhinite.

¹² Nolte H. Efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablet in North American adolescents and adults in a randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2016;138:1631-8.

¹³ Okubo K. Efficacy and safety of the SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet in Japanese adults and adolescents with house dust mite-induced allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1840-8.

Traitements associés	Les patients avaient accès à un traitement symptomatique mais les prises étaient assujetties à l'accord de l'investigateur ; accord donné lorsque le score de symptôme pour la rhinite était ≥ 4 et/ou lorsque le patient avait des symptômes persistants de conjonctivite lors des 8 dernières semaines de l'essai (période d'évaluation). Un stylo auto-injecteur d'adrénaline était systématiquement fourni à l'entrée dans l'étude.
Critère de jugement principal	Score total combiné moyen de rhinite (TCRS¹⁴ de 0 à 24) : somme du score moyen quotidien de symptômes (DSS¹⁵ 0 à 12) et du score moyen quotidien de consommation de médicaments (DMS¹⁶ 0 à 12). Evaluation sur les 8 dernières semaines de traitement.
Critères de jugement secondaires hiérarchisés	▪ Le score moyen quotidien de symptômes (DSS). ▪ Le score moyen quotidien de consommation de médicaments (DMS). ▪ Le score moyen total combiné (TCS) : somme du score de symptômes pour la rhinoconjonctivite et du score de consommation de médicaments pour la rhinoconjonctivite. ▪ Le score total pour la rhinite et la conjonctivite évalué par une échelle visuelle analogique (EVA de 0 à 100) lors des 8 dernières semaines de l'essai.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Pour calculer l'effectif minimal de patients requis, il a été fait l'hypothèse d'un taux de sorties d'essai de 14 %. Pour une différence médiane de 1,66 points sur le TCRS et une puissance de 99 % avec un risque de première espèce bilatéral de 5 %, le nombre de patients par groupe a été estimé à 645. Par ailleurs, cet effectif garantissait avec une puissance de 85 % que l'intervalle de confiance dans l'hypothèse d'une différence de moins de 10 % ne croise pas la valeur nulle en estimant à 7,54 points le TCRS médian du groupe placebo.
Analyse statistique	L'analyse a été conduite sur l'ensemble des patients ayant reçu au moins 1 dose du médicament à l'essai et pour lesquels au moins 1 mesure d'efficacité pendant les 8 dernières semaines de l'essai était disponible. Les données à l'inclusion ont été établies à partir des données recueillies durant les 7 jours précédant la randomisation. Test non paramétrique pour l'analyse du critère de jugement principal et celle du principal critère de jugement secondaire. <u>Les principaux critères secondaires ont été analysés hiérarchiquement</u> pour tenir compte de la multiplicité des tests dans l'ordre suivant : 1. DSS pour la rhinite, 2. DMS pour la rhinite, 3. TCS 4. puis comparaison des EVA pour la rhinite ± conjonctivite. Pour la comparaison des DMS, il a été nécessaire de recourir à la technique statistique du « zero-inflated log normal model » car plus de 30 % des patients avaient un DMS = 0. Aucune analyse en sous-groupe chez les patients adolescents n'a été prévue au protocole.

¹⁴ TCRS : « Total Combined Rhinitis Score ». TCRS = DSS + DMS

¹⁵ DSS : « Daily Symptom Score »

¹⁶ DMS : « Daily Medication Score »

Résultats :

➤ Résultats en population générale

► Effectifs et caractéristiques des patients

Un total de 1 482 patients a été randomisé, 741 patients dans chaque groupe. La population d'analyse, définie par les patients ayant reçu au moins une dose de traitement était de 1481 patients : 740 dans le groupe ACARIZAX et 741 dans le groupe placebo.

Les caractéristiques démographiques et les valeurs initiales étaient similaires entre les groupes. Les patients étaient âgés de 35 ans en moyenne dont 12,8 % (n = 189) étaient âgés de 12 à 17 ans. Tous les patients, excepté 5 (violations au protocole), étaient sensibilisés à au moins une espèce acarien et 88,5 % étaient sensibilisés aux deux espèces d'acariens présents dans ACARIZAX et 76 % étaient polysensibilisés. Parmi les patients inclus, 93 % avaient une rhinite allergique perannuelle, 65 % avaient une conjunctivite allergique perannuelle, 68 % avaient une histoire d'allergie saisonnière sous forme de rhinite ± conjunctivite, 31 % étaient asthmatiques.

► Exposition au traitement

La durée médiane de traitement a été de 271 jours (38,7 semaines) et 79 % des patients ont terminé l'étude.

Pour 88,5 % des patients l'observance du traitement a été > 90 % et pour 10 % elle a été de 75 % à 90 %.

► Critère de jugement principal

Le score moyen TCRS (score moyen quotidien de symptômes + score moyen de médicaments) évalué au cours des 8 dernières semaines de la période de traitement de 52 semaines a été plus faible dans le groupe ACARIZAX que dans le groupe placebo avec une différence moyenne ajustée de -0,80 point (voir Tableau 1).

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Le score moyen quotidien de symptômes (DSS) évalué au cours des 8 dernières semaines de la période de traitement de 52 semaines a été plus faible dans le groupe ACARIZAX que dans le groupe placebo avec une différence moyen de -0,60 point (voir Tableau 1).

A noter qu'il est surprenant d'avoir les mêmes valeurs à l'inclusion en termes de score TCRS et DSS pour les deux groupes.

Tableau 1 : résultats sur le score TCRS (critère de jugement principal), le score DSS évalués au cours des 8 dernières semaines de la période de traitement de 52 semaines (étude P001)

	ACARIZAX (n = 566)	Placebo (n = 620)	Différence ACARIZAX-Placebo IC _{95%} p
Score total de rhinite (TCRS de 0 à 24 points)			
Valeur à l'inclusion ¹⁷	7,94 ± 1,72	7,94 ± 1,76	-
Valeur en fin de traitement	4,67 ± 3,55	5,49 ± 3,82	-0,80 [-1,20 ; -0,40] < 0,001
Score moyen quotidien de symptômes (DSS de 0 à 12 points)			
Valeur à l'inclusion ¹⁷	7,94 ± 1,72	7,94 ± 1,76	
Valeur en fin de traitement	3,83 ± 2,64	4,46 ± 2,80	-0,60 [-1,00 ; -0,30] < 0,001

¹⁷ Les valeurs à l'inclusion correspondent au score de symptômes moyen obtenu sur les 7 derniers jours consécutifs avant la sélection, en dehors de toute prise médicamenteuse. Par conséquent, à l'inclusion, le score TCRS est égal au score DSS.

Aucune différence significative n'a été observée entre ACARIZAX et placebo sur le score moyen quotidien de consommation de médicaments (DMS). Par conséquent, les autres critères de jugement secondaires prévus dans la hiérarchie ne peuvent être analysés.

➤ **Résultats exploratoires dans le sous-groupe des patients adolescents (analyse *post hoc*)**

Dans le sous-groupe des patients adolescents (n = 189, population randomisée), le score TCRS évalué au cours des 8 dernières semaines de la période de traitement de 52 semaines a été plus faible dans le groupe ACARIZAX (3,6 points) que dans le groupe placebo (4,8 points) soit une différence absolue de -1,2 points (IC_{95%} = [-2,3 ; -0,1], p < 0,05).

8.1.2 EtudeTO-203-3-2

EtudeTO-203-3-2 Versus placebo	
Objectif principal	Démontrer la supériorité de l'immunothérapie allergénique par ACARIZAX versus placebo chez les patients ayant une rhinite allergique aux acariens modérée à sévère.
Méthode	Etude randomisée multicentrique en double aveugle ayant comparé deux doses d'allergènes d'acariens 12 SQ-HDM (ACARIZAX) et 6 SQ-HDM au placebo, réalisée au Japon.
Critères d'inclusion	▪ Patients âgés de 12 à 64 ans ▪ Histoire clinique compatible avec une rhinite allergique aux acariens modérée à sévère ayant nécessité des médicaments symptomatiques pendant au moins 1 an. ▪ Confirmation du diagnostic par un test de provocation nasal positif et des IgE spécifiques $\geq 0,35$ KU/L. ▪ Score de symptômes pour la rhinite > 7 pendant au moins 7 des 14 jours de la période d'inclusion précédant la randomisation pendant laquelle les patients n'avaient pas accès aux traitements symptomatiques.
Critères de non-inclusion	▪ IgE spécifiques > 0,50 KU/L pour les allergènes suivants : cèdre du japon, aulne, dactyle, ambrosie, blatte, candida, aspergillus, alternaria, phanères de chat et de chien. ▪ Absence d'allergie aux allergènes ci-dessus à l'exception du cèdre du japon et de l'aulne si les niveaux d'IgE spécifiques n'excédaient pas 0,50 KU/L. ▪ Asthme, prise de médicaments pour l'asthme ou antécédent d'exacerbation d'asthme dans les deux ans.
Groupes de traitement	▪ Extrait allergénique standardisé d'acariens 12 SQ-HDM (ACARIZAX) ▪ Extrait allergénique standardisé d'acariens 6 SQ-HDM (hors AMM) ▪ Placebo <u>Note</u> : seuls les résultats de la dose 12 SQ-HDM, conforme à l'AMM, seront présentés.
Déroulement de l'étude	Après une période d'inclusion destinée à mesurer les valeurs de base et s'assurer des critères d'inclusion, les patients étaient randomisés en trois groupes pour une durée de 52 semaines. Les deux premières semaines permettaient une titration progressive des doses avec maintien de l'insu. Les 8 dernières semaines étaient utilisées pour comparer l'efficacité des traitements.
Traitements associés	Des médicaments symptomatiques pour la rhinite et la conjonctivite (antihistaminiques en comprimé et en gouttes, corticoïde nasal) étaient fournis au patient avec instruction de ne les utiliser que si les symptômes étaient intolérables et en aucune manière à titre préventif.
Critère de jugement principal	Score total combiné moyen de rhinite (TCRS = DSS + DMS) évalué les 8 dernières semaines de la période de traitement de 52 semaines.
Principal critère de jugement secondaire	Score de rhinite DSS évalué les 8 dernières semaines de la période de traitement de 52 semaines.

Calcul du nombre de sujets nécessaires	Le calcul du nombre de sujets nécessaire était fondé sur une anticipation de 10 % de sorties d'essais et sur les résultats de l'essai MT-06 réalisé en Europe ¹⁸ : 300 patients par groupe soit 900 patients au total permettaient de rejeter l'hypothèse nulle au risque de première espèce bilatéral de 5 % avec une puissance de 92 % en formulant l'hypothèse d'une différence de 20 % entre 6 SQ-HDM et le placebo et 25 % entre les groupes 12 SQ-HDM et placebo.
Analyse statistique	L'analyse sur le critère de jugement principal et le principal critère de jugement secondaire a été effectuée sur la population des patients qui avaient recueilli au moins 80 % des données quotidiennes d'efficacité dans le logpad pendant les 8 dernières semaines de l'essai. <u>La multiplicité des tests a été prise en compte</u> pour le critère de jugement principal et le principal critère de jugement secondaire en utilisant le test de la plus petite différence significative (LSD) de Fisher.

Résultats :

➤ **Résultats en population générale**

▮ **Effectifs et caractéristiques des patients**

Un total de 946 patients a été randomisé, dont 314 dans le groupe acariens 12 SQ-HDM, 313 dans le groupe acariens 6 SQ-HDM et 319 dans le groupe placebo. La population d'analyse, définie par les patients ayant reçu au moins une dose de traitement était de 851 patients (90 % des patients randomisés) : 281 dans le groupe 12 SQ-HDM, 285 dans le groupe 6 SQ-HDM et 285 dans le groupe placebo.

Les caractéristiques démographiques et les valeurs initiales étaient similaires entre les groupes. Les patients étaient âgés de 27 ans en moyenne dont 32,7 % étaient âgés de 12 à 17 ans. L'ancienneté de la rhinite était d'environ 10 ans en moyenne.

Tous les patients étaient sensibilisés à au moins une espèce acarien et 77,8 % étaient polysensibilisés. Le score de rhinite moyen quotidien (score de 0 à 12 points)¹⁹ à l'inclusion était de $8,48 \pm 1,29$ points et le score de rhino-conjonctivite moyen quotidien (score de 0 à 24 points)²⁰ était de $11,14 \pm 2,27$ points.

▮ **Critère de jugement principal**

Le score moyen ajusté total combiné de rhinite (TCRS = DSS + DMS) évalué les 8 dernières semaines de la période de traitement de 52 semaines a été plus faible dans le groupe ACARIZAX (4,14 points) que dans le groupe placebo (5,14 points), soit une différence moyenne ajustée de - 0,99 point ($IC_{95\%} = [-1,50 ; -0,48]$, $p = 0,0001$).

▮ **Critère de jugement secondaire principal (analyse hiérarchisée)**

Le score moyen ajusté de rhinite DSS évalué les 8 dernières semaines de la période de traitement de 52 semaines a été plus faible dans le groupe ACARIZAX (3,87 points) que dans le groupe placebo (4,75 points), soit une différence moyenne ajustée de -0,87 point ($IC_{95\%} = [-1,32 ; -0,43]$, $p = 0,0001$).

¹⁸ Demoly et al. Evaluation of patients' expectations and benefits in the treatment of allergic rhinitis with a new tool: the patient benefit index – the benefica study. Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2015;11:8.

¹⁹ Score de rhinite moyen quotidien : somme des scores d'écoulement nasal, de congestion nasale, d'éternuement et de prurit, chacun évalué sur une échelle de 0 à 3 points soit un score total coté de 0 à 12 points.

²⁰ Score de rhino-conjonctivite moyen quotidien : somme des scores de symptômes de rhinite (voir ci-dessus) et des scores de symptômes de conjonctivite (sensation de corps étranger, hyperémie, prurit et larmoiement, chacun évalué sur une échelle de 0 à 3 points soit un score total coté de 0 à 12 points), soit un score total de rhino-conjonctivite coté de 0 à 24 points.

➤ **Résultats exploratoires sur le sous-groupe des patients adolescents (analyse post-hoc)**

Dans le sous-groupe des patients adolescents (n = 278, population d'analyse), le score TCRS moyen ajusté évalué au cours des 8 dernières semaines de la période de traitement de 52 semaines a été plus faible dans le groupe ACARIZAX (4,12 points) que dans le groupe placebo (5,08 points) soit une différence moyenne ajustée de -0,96 point (IC_{95%} = [-1,86 ; -0,06], p = 0,04).

08.2 Qualité de vie

Dans les études P001 et TO-203-2-3, la qualité de vie n'a pas été évaluée spécifiquement chez les adolescents.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

► Etude P001

Au moins un événement indésirable (EI) a été rapporté chez 91 % des patients prenant des allergènes acariens et chez 73 % des patients du groupe placebo. Les EI ont été reliés au traitement chez 84 % des patients prenant les allergènes d'acariens et chez 41 % des patients du groupe placebo.

La plupart de ces EI ont été d'intensité légères à modérées et les plus fréquents correspondaient aux effets attendus d'irritation de la gorge ou de prurit de la bouche et des oreilles. La plupart de ces EI sont apparus à l'instauration du traitement.

Aucun EI grave relié au traitement n'a été signalé.

Sept (7) patients ont reçu de l'adrénaline en raison d'EI, dont 3 pour des EI reliés au traitement actif :

- Un EI systémique non grave relié au traitement actif a été observé. Il s'agissait d'une réaction vasomotrice du visage accompagnée d'un prurit palmaire et d'un sentiment de gonflement de la langue. Le patient a reçu une injection d'adrénaline et arrêté le traitement.
- Deux autres patients ont reçu de l'adrénaline et arrêté le traitement. Il s'agissait pour le premier d'un EI d'intensité sévère à type de gonflement de la gorge et pour le second d'une sensation de gêne modérée au niveau de la gorge et du thorax.

Les EI de nature potentiellement asthmatique ont été rapportés avec une fréquence de 1,3 % pour le traitement actif et 2,4 % sous placebo.

► Etude TO-203-3-2

Au moins un EI a été rapporté chez 90,0 % des patients recevant des allergènes d'acariens et chez 80,3 % des patients du groupe placebo. Les EI ont été reliés au traitement pour 63,6 % des patients recevant des allergènes d'acariens et pour 16,9 % des patients sous placebo.

Les principaux EI reliés au traitement ont été un œdème de la bouche (16,9 % des patients sous allergènes d'acariens vs 0,0 % dans le groupe placebo), un prurit oral (14,5 % vs 1,3 %), une irritation de la gorge (12,9 % vs 0,9 %), un inconfort buccal (10,2 % vs 0,9 %), un inconfort oropharyngé (10,7 % vs 1,3 %) et un prurit auriculaire (7,0 % vs 0,3 %).

Aucun EI grave relié au traitement n'a été rapporté.

Deux patients dans le groupe ACARIZAX 12 SQ-HDM, 3 dans le groupe 6 SQ-HDM et 3 dans le groupe placebo ont eu un asthme diagnostiqué au cours de l'essai.

8.3.2 Données issues du RCP

« 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 4.4²¹). 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 oro-pharyngées plus sévères peuvent apparaître (voir rubrique 4.4²¹).

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 4.3²¹). »

Les effets indésirables les plus fréquents mentionnés dans le RCP sont :

- très fréquents (≥ 1/10) : rhinopharyngite, prurit auriculaire, irritation de la gorge, œdème labial, œdème buccal et prurit oral ;
- fréquents (≥1/100 à <1/10) : bronchite, pharyngite, rhinite, sinusite, dysgueusie, prurit oculaire, asthme, dysphonie, dyspnée, douleur oro-pharyngée, œdème pharyngé, troubles gastro-intestinaux, prurit, urticaire, gêne thoracique et fatigue.

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, incluant des réactions anaphylactiques, ont été rapportés depuis la commercialisation et sont considérés comme un effet de classe. La première administration du lyophilisat oral doit donc être réalisée sous surveillance médicale (voir rubrique 4.2²¹). Dans certains cas, la réaction allergique systémique grave s'est produite 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 4.4²¹).

Population pédiatrique

ACARIZAX n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 12 ans (voir rubrique 4.2²¹). 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. »

08.4 Résumé & discussion

L'évaluation chez l'adolescent (12 à 17 ans) de l'immunothérapie allergénique à base d'extrait allergénique standardisé d'acariens *Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae* à la dose de 12 SQ-HDM (ACARIZAX) repose sur deux études cliniques randomisées en double aveugle versus placebo.

Ces études ont inclus des adolescents et des adultes ayant une histoire d'allergie à *Dermatophagoides pteronyssinus* et/ou *Dermatophagoides farinae* confirmée par prick test et par un taux d'IgE spécifiques ≥ 0,7 kU/L dans l'étude P001 (réalisée aux USA et Canada) ou par un test de provocation nasal et un taux d'IgE spécifiques ≥ 0,35 kU/L dans l'étude TO-203-3-2 (réalisée au Japon).

²¹ Du RCP

Les patients ayant un asthme instable ou sévère et les patients ayant une allergie pollinique (étude P001) ou une allergie à différentes pollens (excepté le pollen de cèdre du Japon et d'aulne si IgE spécifiques $\leq 0,50$ kU/l) et aux phanères de chat et de chiens (étude TO-203-3-2) ne pouvaient pas être inclus dans les études. Seuls les résultats relatifs à la dose 12 SQ-HDM validée par l'AMM ont été retenus.

Dans l'étude P001 (n = 1 482), le score TCRS moyen (critère de jugement principal composite associant le score moyen quotidien de symptômes de rhinite et le score moyen de médicaments) évalué au cours des 8 dernières semaines de la période de traitement de 52 semaines a été plus faible dans le groupe ACARIZAX (4,67 points versus 7,94 à l'inclusion) que dans le groupe placebo (5,49 points versus 7,94 à l'inclusion) avec une différence moyenne ajustée de -0,80 point ($p < 0,001$). Dans une analyse *a posteriori* chez les patients adolescents (12,8 % de l'effectif), le score TCRS moyen a été de 3,6 points dans le groupe ACARIZAX et de 4,8 points dans le groupe placebo, soit une différence moyenne de -1,2 point ($p < 0,05$).

Dans l'étude TO-203-3-2, le score de rhinite moyen quotidien (score de 0 à 12 points) à l'inclusion était de $8,48 \pm 1,29$ et le score de rhino-conjonctivite moyen quotidien (score de 0 à 24 points) était de $11,14 \pm 2,27$. Le score TCRS moyen ajusté évalué les 8 dernières semaines de la période de traitement de 52 semaines a été plus faible dans le groupe acariciens 12 SQ-HDM (4,14 points) que dans le groupe placebo (5,14 points), soit une différence moyenne ajustée de -0,99 point ($p = 0,0001$). Dans une analyse *a posteriori* réalisée dans le sous-groupe des patients adolescents (32,7 % de l'effectif), le score TCRS moyen ajusté évalué au cours des 8 dernières semaines de la période de traitement de 52 semaines a été 4,12 points dans le groupe ACARIZAX et de 5,08 points dans le groupe placebo, soit une différence moyenne ajustée de -0,96 point ($p = 0,04$).

Le profil de tolérance d'ACARIZAX chez l'adolescent a été similaire à celui observé chez l'adulte. Il convient de rappeler qu'en raison d'un risque de réactions anaphylactiques voire de choc anaphylactique, la première administration du lyophilisat oral doit être réalisée sous surveillance médicale. Cependant, dans certains cas, la réaction allergique systémique grave s'est produite à des prises ultérieures à la première prise.

Discussion :

L'efficacité d'ACARIZAX chez l'adolescent repose sur des analyses en sous-groupes réalisées *a posteriori* et sur de faibles effectifs (12,8 % et 32,7 % de l'effectif total respectivement dans les études P001 et TO-203-3-2) et les différences observées en termes de score moyen total de rhinite entre ACARIZAX et placebo, bien que statistiquement significatives sont peu cliniquement pertinentes (variations d'environ 1 point sur une échelle qui en compte 24). Par ailleurs, on ne dispose pas de données sur la qualité de vie chez l'adolescent, ni de données d'efficacité et de tolérance à long termes au-delà d'un an or l'immunothérapie allergénique nécessite un traitement de longue durée (3 ans). Par conséquent, il existe un doute sur la transposabilité des résultats à la pratique réelle.

Aucune comparaison directe d'ACARIZAX aux APSI, comparateur cliniquement pertinent, n'a été réalisée.

En l'état actuel des données, ACARIZAX apporte une réponse partielle au besoin de santé médical en cas d'allergie sévère en échec à la corticothérapie dans la mesure où son impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie ne peut être apprécié en l'absence de données robustes.

08.5 Programme d'études

Afin de répondre aux engagements du Plan d'Investigation Pédiatrique, une étude a été mise en place chez l'enfant de 5 à 17 ans ayant un asthme modéré à sévère insuffisamment contrôlé par les corticoïdes inhalés à doses moyenne ou forte ou par une association de corticoïdes inhalés et de bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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)²².

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.

²² 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

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

Contrairement à l'adulte, ACARIZAX n'est pas indiqué chez l'adolescent dans le traitement de l'asthme allergique aux acariens insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés et associé à une rhinite allergique aux acariens.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

► 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.

► Chez l'adolescent, le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

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

► Il existe des alternatives thérapeutiques (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 la possible non observance pouvant survenir, ce traitement devant être pris au long cours pour pouvoir modifier l'évolution de la pathologie,
- l'absence de démonstration d'un effet en termes de qualité de vie,
- 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 chez l'adolescent.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ACARIZAX 12 SQ-HDM, lyophilisat oral, est faible 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.

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 l'indication « 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 » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 15 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la faible qualité de la démonstration de la supériorité d'ACARIZAX par rapport au placebo chez l'adolescent dans la mesure où les résultats sont issus d'analyses *post-hoc* en sous-groupes sur de faibles effectifs,
- de la faible quantité d'effet en termes d'amélioration de la symptomatologie et de réduction de la consommation de traitements symptomatiques,
- de l'absence de démonstration d'un impact en termes de qualité de vie,
- de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long termes (au-delà d'un an),
- de l'absence de comparaison aux APSI,
- du besoin médical,

ACARIZAX 12 SQ-HDM, lyophilisat oral, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) 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.

010.3 Population cible

Dans cette extension d'indication, la population cible d'ACARIZAX est définie par les adolescents (12 à 17 ans) ayant une rhinite allergique aux acariens persistante modérée à sévère insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques.

La population des adolescents de 12 à 17 ans est estimée à 6,4 millions²³.

Dans une enquête réalisée en Europe, dont la France, en 2004, 24,5 % des français souffraient de rhinite allergique, dont 55,4 % étaient perannuelles²⁴, 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 perannuelle²⁵.

Par conséquent, il peut être considéré qu'environ 13 % de la population générale souffre de rhinite allergique perannuelle, soit environ 832 000 adolescents.

En considérant les résultats d'une enquête réalisée en France en 2010²⁶, la sensibilisation aux acariens compte pour 69 % des sensibilisations aux allergènes perannuels. De ce fait, le nombre d'adolescents souffrant de rhinite allergique perannuelle aux acariens peut être estimé à 574 000.

²³ INED 2018

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

²⁵ 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

²⁶ Didier A, Chartier A, Demonet G. Immunothérapie sublinguale : pour quel profil de patients en pratique ? Analyses intermédiaires d'Odissee (observatoire de l'indication, du choix de prise en charge par immunothérapie spécifique

Environ 90 % des rhinite allergiques aux acariens sont persistantes²⁷, soit, 516 600 adolescents souffrant de rhinite allergique perannuelle persistante.

Environ 74 % des rhinites allergiques perannuelles sont modérées à sévères²⁸ soit 382 000 adolescents.

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 42 000 adolescents.

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 en extrapolant à la population des adolescents, environ **26 500 adolescents**.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

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

²⁷ 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.

²⁸ 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