

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Extrait allergénique standardisé d'acariens de la poussière de maison *Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae*

ACARIZAX 12 SQ-HDM,

lyophilisat sublingual

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 1er avril 2026

- Rhinite allergique
- Enfant (de 5 ans à 11 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement pour les enfants (âgés de 5 à 11 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.

Place dans la stratégie thérapeutique	Chez l'enfant âgé de 5 à 11 ans, ACARIZAX est un traitement de deuxième intention de la rhinite allergique aux acariens persistante, modérée à sévère, insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques.
Service médical rendu (SMR)	FAIBLE dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte tenu : – de la démonstration dans l'essai MT-12 de la supériorité d'un extrait allergénique standardisé d'acariens de la poussière de maison 12 SQ-HDM par rapport au placebo, chez des enfants âgés de 5 à 11 ans présentant une rhinite allergique aux acariens après un an de traitement, sur la réduction de symptômes et de la prise de médicaments symptomatiques de la rhinite évaluée par le score TCRS (critère de jugement principal) : 3,4 dans le groupe traité versus 4,4 dans le groupe placebo ($p < 0,0001$) ; – de la démonstration corroborée par les résultats sur les critères de jugement secondaires, éléments du critère de jugement principal composite :

- score quotidien des symptômes de la rhinite (DSS) : 1,5 dans le groupe traité versus 1,9 dans le groupe placebo ($p < 0,0001$),
- score quotidien du traitement médicamenteux de la rhinite (DMS) : 1,4 dans le groupe traité versus 1,9 dans le groupe placebo ($p = 0,0016$),
- score total combiné de rhinoconjonctivite (TCS) : 4,0 dans le groupe traité versus 5,2 dans le groupe placebo ($p < 0,0001$) ;
- d'un profil de tolérance acceptable marqué principalement par des effets d'irritation au niveau buccal et laryngé ;
- de la démonstration de la réduction de l'impact de la rhinoconjonctivite sur la qualité de vie des patients estimée à partir du score PRQLQ : 0,8 dans le groupe traité versus 1,0 dans le groupe placebo ($p < 0,0001$) ;

mais aussi des limites suivantes :

- la faible quantité d'effet clinique estimée par les moyennes des différents scores entre le groupe Acariens 12 SQ-HDM et le groupe placebo :
 - 1 point sur une échelle de 24 pour le score TCRS,
 - 0,4 point sur une échelle de 12 pour le score DSS,
 - 0,5 point sur une échelle de 12 pour le score DMS,
 - 1,1 point sur une échelle de 38 pour le score TCS ;
- la faible quantité d'effet sur l'amélioration de la qualité de vie : 0,2 point de différence pour le score PRQLQ sur une échelle de 6 ;
- l'absence de données comparatives aux APSI ;
- des données insuffisantes pour apprécier la durée optimale de traitement ;
- l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme (au-delà d'un an) ;

la Commission considère que ACARIZAX 12 SQ-HDM, lyophilisat sublingual, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) chez les enfants (âgés de 5 à 11 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 par rapport aux comparateurs pertinents (APSI).

Population cible	La population cible est estimée à 15 277 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	7
3. Synthèse des données	7
3.1 Données disponibles	7
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Etude MT-12	8
3.3 Profil de tolérance	12
3.3.1 Données issues de l'étude MT-12	12
3.3.2 Données issues du rapport périodique de sécurité (PSUR)	13
3.3.3 Données issues du plan de gestion des risques (PGR)	13
3.4 Synthèse des données d'utilisation	13
3.5 Modification du parcours de soins	13
3.6 Programme d'études	13
4. Discussion	14
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	15
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	15
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	15
5.3 Service Médical Rendu	15
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	16
5.5 Population cible	17
5.6 Autres recommandations de la Commission	18

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Avril 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication aux enfants âgés de 5 à 11 ans
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « ACARIZAX est indiqué chez les enfants (âgés de 5 à 17 ans) qui, sur la base d'un diagnostic réunissant une histoire clinique évocatrice et la positivité d'un test de sensibilisation aux acariens de la poussière de maison (prick test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques), présentent une rhinite allergique aux acariens persistante modérée à sévère insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques. » NB : cette indication a déjà été examinée chez les adultes (âgés de 18 à 65 ans) et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) (cf. rappel des évaluations précédentes).
DCI (code ATC) Présentations concernées	Extrait allergénique standardisé d'acariens de la poussière de maison <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> et <i>Dermatophagoides farinae</i> 12 SQ-HDM (code ATC : V01AA03) ACARIZAX 12 SQ-HDM, lyophilisat sublingual – 3 plaquette(s) aluminium de 10 lyophilisat(s) (CIP : 34009 300 453 4 3) – 9 plaquette(s) aluminium de 10 lyophilisat(s) (CIP : 34009 302 864 3 2)
Liste concernée	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ALK ABELLO
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure décentralisée) : 15/01/2016 Rectificatifs et teneur : – 11/05/2017 : extension d'indication à l'adolescent – 24/12/2024 : extension d'indication chez les enfants de 5 à 11 ans dans la rhinite allergique Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	La posologie recommandée chez les enfants et les adultes (âgés de 5 à 65 ans) est d'un lyophilisat sublingual (12 SQ-HDM) par jour. Pour plus de précisions, se référer au résumé des caractéristique du produit (RCP).
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une immunothérapie allergénique.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, ACARIZAX est pris en charge dans la population de l'AMM dans certains pays européens (Allemagne, Italie, Autriche, Slovaquie, Suède, Danemark, et République Tchèque).
Rappel des évaluations précédentes	La Commission a déjà évalué ACARIZAX dans les indications suivantes : ➔ chez les adultes (âgés de 18 à 65 ans) qui présentent : « une rhinite allergique persistante modérée à sévère aux acariens, insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques. » et « un asthme allergique aux acariens insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés et associé à une rhinite allergique légère à sévère aux acariens. » et lui a

	octroyé un SMR faible et un ASMR V pour ces deux indications (Avis du 22 février 2017)¹. → chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) qui présentent : « une rhinite allergique aux acariens persistante modérée à sévère insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques. » et lui a octroyé un SMR faible et un ASMR V (Avis du 9 janvier 2019)².
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 1er avril 2026. – Expertise externe : Oui.

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La rhinite allergique (RA) est une maladie inflammatoire courante qui affecte les voies respiratoires supérieures et inférieures ainsi que les yeux des patients sensibilisés. Ce type de rhinite non infectieuse est causé par une réaction médiée par les IgE aux allergènes environnementaux (allergie type I). Selon les allergènes en cause, les symptômes peuvent être saisonniers ou perannuels avec de légères variations saisonnières.

La rhinite allergique aux acariens (RAA) est une rhinite allergique perannuelle due aux antigènes d'acariens qui sont principalement des protéines allergisantes appartenant à 24 groupes différents. Les deux espèces les plus importantes en France sont *Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae*.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les signes et symptômes caractéristiques de la RA avec ou sans conjonctivite allergique associent une congestion nasale se traduisant par une obstruction, des éternuements en salve, une rhinorrhée (antérieure et/ou postérieure), un prurit nasal et oculaire (parfois buccal ou facial), une conjonctivite avec larmoiement et un prurit oculaire.

Les prick-tests cutanés d'allergie (PT), le dosage des IgE dirigées contre les allergènes et les tests de provocation (TP) constituent la base du diagnostic allergologique. En pratique, les PT et le dosage des IgE sont suffisants dans la plupart des allergies respiratoires.

La classification des RA selon le groupe ARIA³ repose sur deux axes : la sévérité des symptômes (légère/modérée-sévère) et la fréquence des symptômes (intermittente/persistante). La forme sévère est caractérisée par au moins un des critères suivants : sommeil perturbé, activités sociales ou scolaires perturbées, symptômes gênants. Les RA persistantes sont caractérisées par une durée de symptômes supérieure à 4 jours/semaine et plus de 4 semaines/an.

¹ Haute Autorité de santé. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'inscription d'ACARIZAX en date du 22 février 2017 et disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15325_ACARIZAX_PIC_INS_Avis3_CT15325.pdf

² Haute Autorité de santé. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'extension d'indication d'ACARIZAX aux adolescents en date du 09 janvier 2019 et disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16945_ACARIZAX_PIC_EIT_adolescent_Avis3_CT16945.pdf

³ Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma group (ARIA) est un groupe faisant partie de l'académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique.

L'asthme est la principale comorbidité et complication de la RA, en particulier la rhinite perannuelle qui est un facteur de risque important pour le développement d'un asthme. Selon une étude transversale conduite en France ⁵, 42,6% des enfants de 5 à 11 ans avec une RAA ont un asthme allergique associé.

La RA chez l'enfant peut être à l'origine d'une altération de la qualité de vie avec un impact sur la qualité du sommeil, une limitation des activités sociales et une fatigue qui, par la suite, affecte la concentration et les fonctions cognitives⁴.

Épidémiologie

Selon une revue systématique évaluant l'épidémiologie de la rhinite allergique chez les enfants⁴ dans plusieurs pays, l'analyse de la prévalence de la RA au fil du temps a montré une tendance à la hausse au fil des ans allant de 8,39 % entre 2012 et 2015 à 19,87 % entre 2016 et 2022.

Selon une étude transversale⁵, 30,2% des patients atteints de RAA sont des enfants âgés de 5 à 11 ans dont 63,2% d'entre eux présentaient une RAA sévère. Environ 47,2% des enfants de 5 à 11 sensibilisés aux acariens sont aussi sensibilisés à d'autres antigènes⁵.

Par ailleurs, une étude néerlandaise (étude Génération R⁶) a montré que la sensibilisation aux allergènes d'acariens était la plus fréquente (20,2%) parmi les autres allergènes chez les enfants âgés de 10 ans.

2.2 Prise en charge actuelle

Selon les recommandations de la Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou publiées en 2020⁷ et de la Société Française d'Allergologie de 2010⁸ le traitement de la RA chez l'enfant repose sur l'éviction allergénique, les traitements symptomatiques et l'immunothérapie allergénique (ITA).

➔ L'éviction allergénique :

L'ensemble des mesures d'éviction physiques permet une diminution significative du nombre d'allergènes dans l'environnement intérieur. Cependant, leur retentissement sur la symptomatologie du patient ou sur la qualité de vie n'a pas été démontré.

➔ Les traitements symptomatiques :

En cas de rhinite allergique modérée à sévère, il est recommandé de prescrire un rhinocorticoïde en monothérapie. Aucune étude n'a montré de différence significative entre les spécialités utilisables en monothérapie nasale pour la RA⁹.

⁴ Licari A. Epidemiology of Allergic Rhinitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Allergy Clin Immunol Pract 2023;11:2547-56.

⁵ De Gabory L. Cross-sectional study to describe allergic rhinitis flare-ups and associated air-ways phenotype in house dust mite sensitization. PLoS One 2023 Mar 23;18(3):e0283246.

⁶ De Jong N. Parental and child factors associated with inhalant and food allergy in a population-based prospective cohort study: the Generation R Study. European Journal of Pediatrics (2019) 178:1507–1517.

⁷ Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou. Recommandations pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique des Rhinites Allergiques par l'ORL disponible sur : <https://www.sforl.org/wp-content/uploads/2020/07/Recommandation-SFORL-Prise-en-charge-diagnostique-et-th%C3%A9rapeutique-des-Rhinites-Allergiques-par-ORL-2020.pdf>

⁸ 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

En cas de symptômes insuffisamment contrôlés par un rhinocorticoïde en monothérapie, l'association rhinocorticoïde-antihistaminique nasal en dose fixe est recommandée.

➔ L'immunothérapie allergénique :

Les allergènes préparés spécialement pour un seul individu (APSI) sont des produits utilisés dans le cadre de l'ITA. Celle-ci consiste en une administration répétée de doses progressivement croissantes d'un extrait allergénique à un patient allergique, par voie sublinguale ou sous-cutanée, afin de réduire les symptômes résultant de son exposition à l'allergène causal. Leur composition et leur concentration, sont variables et fixées par l'allergologue selon le profil individuel du patient. Ce ne sont pas des spécialités pharmaceutiques faisant l'objet d'une AMM mais nécessitent l'octroi d'une autorisation nominative auprès de l'agence nationale de la sécurité du médicament.

Les APSI sont proposés après les médicaments à visée symptomatique, notamment les antihistaminiques et les corticoïdes nasaux⁹.

Compareurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

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 les enfants âgés de 5 à 12 ans.

Les seuls comparateurs cliniquement pertinents sont les APSI qui n'ont pas le statut de spécialité pharmaceutique.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces, bien tolérés et améliorant la qualité de vie des enfants âgés de 5 à 11 ans ayant une rhinite allergique aux acariens persistante modérée à sévère insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation d'ACARIZAX repose sur une étude multicentrique de phase III (MT-12) randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, d'une durée d'environ 12 mois, réalisée chez 1 460 patients âgés de 5 à 11 ans ayant une rhinite allergique aux acariens et dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité d'ACARIZAX par rapport au placebo en termes de réduction des symptômes de rhinite et du besoin en médicaments symptomatiques.

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une autre étude de phase III (MT-11) évaluant l'efficacité et la tolérance d'une immunothérapie sublinguale (ITS) sous forme de comprimés contre les acariens domestiques chez les enfants et adolescents (âgés de 5 à 17 ans) atteints d'asthme allergique aux acariens domestiques. Les résultats de cette étude ne seront pas présentés car ils ne concernent

⁹Haute Autorité de santé. Recommandations sur les allergènes préparés spécialement pour un individu (APSI) en date du 21 février 2018 disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/recommandation_apsi_cd_2018_02_21.pdf

pas l'indication faisant l'objet de cet avis. Pour information, cette étude n'a pas atteint son objectif principal qui était d'évaluer l'efficacité d'ACARIZAX versus placebo en tant que traitement d'appoint sur la base des exacerbations cliniquement significatives de l'asthme après au moins 4 mois de traitement.

Pour rappel chez l'adulte, la demande d'inscription dans l'indication de la RAA a été examinée par la CT le 30 novembre 2016 fondée sur une étude de phase III (MT06), comparative, 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 qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité d'extrait allergénique d'acariens comparée à un placebo sur la base du score total combiné de rhinite (TCRS, cf. paragraphe 3.2.1) au cours des 8 dernières semaines d'un traitement de 12 mois. Le score TCRS moyen 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** (IC95% = [0,35 ; 1,84], $p = 0,004$) à la limite du seuil de pertinence clinique (≥ 1 point).

Pour rappel chez l'adolescent, la demande d'inscription dans l'indication de la RAA a été examinée par la CT le 7 novembre 2018 fondée sur des analyses a posteriori réalisées dans le sous-groupe des patients adolescents dans deux études multicentriques randomisées, en double aveugle, comparatives versus placebo (étude P00112 et étude TO-203-3-213) dont l'objectif était de démontrer la supériorité d'ACARIZAX chez les patients ayant une RAA modérée à sévère. Dans les deux études, le score TCRS moyen a été évalué au cours des 8 dernières semaines de la période de traitement de 52 semaines chez les patients adolescents. Dans l'étude P001, il a été en moyenne 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** (IC95% = [2,3 ; 0,1], $p < 0,05$). Dans l'étude TO-203-3-2, il a été en moyenne de 4,12 points dans le groupe ACARIZAX et de 5,08 points dans le groupe placebo, soit une **différence moyenne ajustée de 0,96 points** (IC95% = [1,86 ; 0,06], $p = 0,04$).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

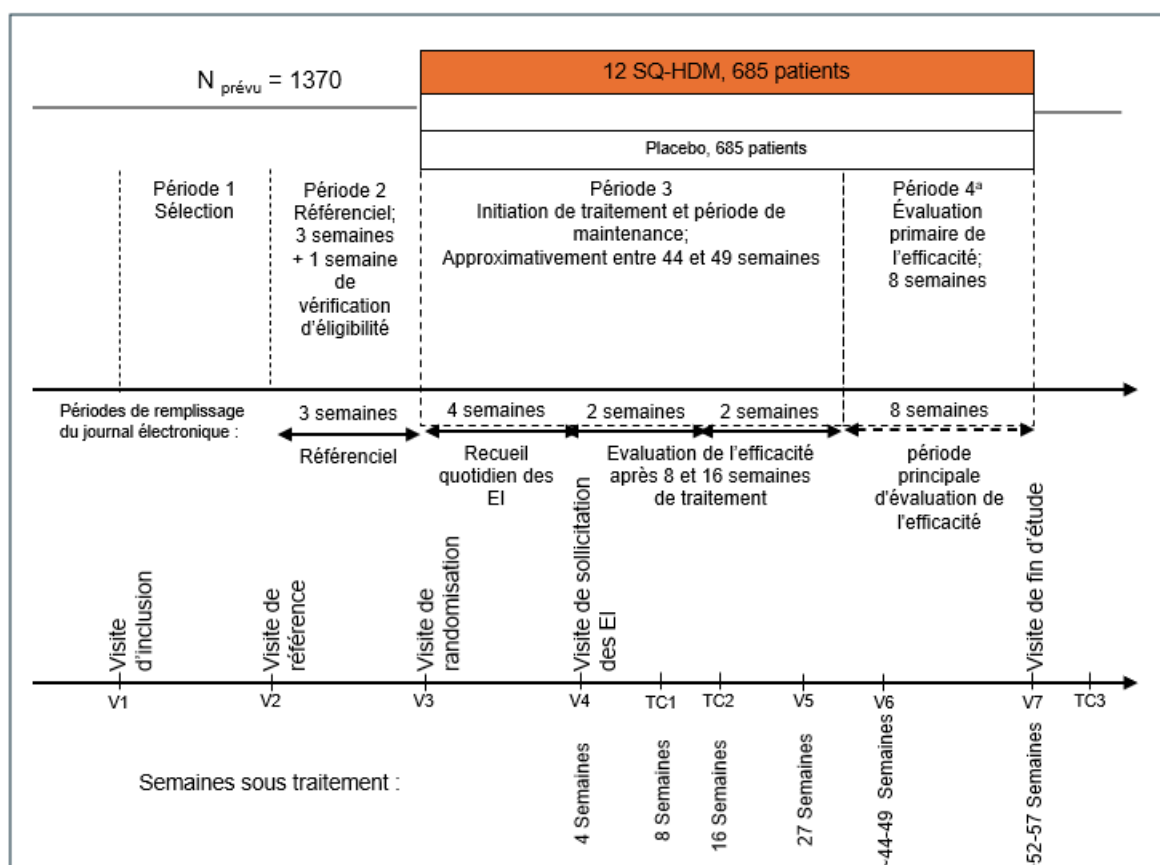
3.2.1 Etude MT-12

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer, la supériorité d'un extrait allergénique standardisé d'acariens de la poussière de maison (Acariens 12 SQ-HDM) par rapport au placebo en termes de réduction des symptômes de rhinite et du besoin en médicaments symptomatiques de rhinite chez des enfants de 5 à 11 ans présentant une rhinite allergique aux acariens après un an de traitement.

L'étude a débuté le 12 octobre 2019 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 25 mai 2023.

L'étude MT-12 s'est déroulée en 4 périodes : la période de sélection (période 1), la période de référence (période 2), la période d'instauration et de maintien du traitement (période 3) et la période d'évaluation de l'efficacité au cours des 8 dernières semaines (période 4) d'un traitement d'environ 12 mois. Le schéma de l'étude est présenté dans la Figure 1 ci-dessous.



a : entre le 1^{er} septembre et le 1^{er} avril ; devait inclure la période initiale de référence ; devait être en dehors de la période d'exposition d'une éventuelle allergie pollinique associée

Figure 1 : Schéma de l'étude MT-12

Traitements reçus

Un total de 1460 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- Groupe Acariens 12 SQ-HDM (n = 729) : 1 comprimé par jour
- Groupe placebo (n = 731) : 1 comprimé de placebo par jour

Les patients recevaient le traitement pendant 44 à 49 semaines durant la période 3, puis 8 semaines de plus durant la période 4 d'évaluation principale de l'efficacité. La randomisation a été stratifiée selon la région géographique.

Le nombre de patients ayant une observance au traitement inférieure à 80% était de 15 dans le groupe traitement et 11 dans le groupe placebo.

Population de l'étude

Les groupes de traitement étaient similaires en moyenne sur les caractéristiques démographiques, l'historique de la maladie, le profil de sensibilisation et la fonction respiratoire. Tous les patients inclus étaient des enfants âgés de 5 à 11 ans atteints de RAA modérée à sévère insuffisamment contrôlée par les médicaments symptomatiques.

Il est noté qu'environ la moitié des patients de chaque groupe avait une polysensibilisation aux acariens et à d'autres allergènes.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'essai MT-12

	Groupe Placebo (N = 731)	Groupe Acariens 12 SQ-HDM (N =727)
Age, ans		
Moyenne (ET)	8,0 (1,9)	8,0 (1,9)
Médiane	8,0	8,0
Allergies, n (%)		
RA seule ou rhinoconjonctivite aux acariens	731 (100)	726 (99)
RA aux acariens seule	440 (60,2)	453 (62,3)
RA et conjonctivite aux acariens	291 (39,8)	273 (37,6)
Durée moyenne, années (ET)	2,8 (1,8)	2,7 (1,8)
Sensibilisation à l'inclusion, n (%)		
Monosensibilisation (acariens seuls)	360 (49,2)	337 (46,4)
Polysensibilisation (acariens et autres)	371 (50,8)	390 (53,6)
Sensibilisation pollinique (graminées/ambroisie/bou-leau ou chêne)	247 (33,8)	267 (36,7)
Statut de l'asthme à l'inclusion, n (%)		
Asthme	290 (39,7)	267 (36,7)
Asthme allergique aux acariens	260/290 (89,7)	236/267 (88,4)
Utilisation des corticostéroïdes inhalés	160 (55,2)	148 (55,4)

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le **score combiné moyen quotidien de symptômes de rhinite et de prise de médicaments symptomatiques de rhinite (total combined rhinitis score ou TCRS)**, évalué durant la période principale. Cette période correspond aux 8 dernières semaines de traitement allant de la visite 6 (après 44 à 49 semaines de traitement) jusqu'à visite 7 (fin de l'essai).

Le TCRS, d'amplitude de 0 à 24 points, est la somme des deux scores :

- **Le score quotidien des symptômes de la rhinite (rhinitis daily symptom score ou DSS)** coté de 0 à 12 : [4 symptômes : obstruction nasale, rhinorrhée, prurit et éternuements chacun coté de 0 – rien à 3 – intensité maximale] ;
- **Le score quotidien du traitement médicamenteux de la rhinite (rhinitis daily medication score ou DMS)** coté de 0 à 12 : [4 points maximum pour la prise d'antihistaminique oral (correspondant à la prise d'un comprimé de loratadine) et 8 points maximum pour la prise de furoate de mométasone (correspondant à 2 bouffées par narine avant 12 ans et 4 bouffées par narine à partir de 12 ans)].

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés sont, dans l'ordre :

1. **Score DSS** quotidien moyen durant la période principale d'évaluation de l'efficacité.
2. **Score DMS** quotidien moyen durant la période principale d'évaluation de l'efficacité.
3. **Score total combiné (Total combined score ou TCS)** quotidien moyen durant la période d'évaluation principale de l'efficacité. Le TCS a une amplitude de 0 à 38 points. Il représente la somme du score de symptômes de rhinoconjonctivite d'amplitude de 0 à 18 points, qui compte en plus du DSS l'évaluation de deux symptômes oculaires cotés de 0 à 6 (œil sec ou rouge ou

prurigineux coté de 0 à 3 et le larmoiement coté de 0 à 3), et du score de médicaments de la rhinoconjonctivite qui ajoute au DMS la prise d'olopatadine à visée oculaire, cotée de 0 à 8 (au maximum 2 gouttes par jour dans chaque œil).

4. **Score du questionnaire sur la qualité de vie des enfants atteints de rhinoconjonctivite (Paediatric Rhinoconjonctivitis Quality of life Questionnaire ou PRQLQ)** mesuré à partir des réponses fournies par l'enfant à une série de 23 questions explorant 5 domaines (symptômes nasals, symptômes oculaires, gêne dans les activités quotidiennes, problèmes pratiques, autres symptômes). Chaque question est cotée de 0 (pas d'atteinte) à 6 (atteinte maximale). Le score est défini par la moyenne des réponses et a donc une amplitude de 0 à 6 (atteinte maximale de la qualité de vie). Ce score a été évalué à la fin de l'essai, lors de la visite 7.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement principal

La moyenne du score TCRS, après un an de traitement et évaluée durant 8 semaines dans la population FAS¹⁰ a été plus faible dans le groupe Acariens 12 SQ-HDM que dans le groupe placebo, respectivement **3,45 versus 4,42**, soit une différence absolue de 0,97 point statistiquement significative (IC 95 % [0,49 ; 1,44], $p < 0,0001$).

Tableau 2 : Analyse de la moyenne quotidienne du TCRS pendant la période d'efficacité primaire – cas observés

	Amplitude du score	Moyenne ajustée (ET)	Différence absolue	IC 95%	p-value
Placebo (n=731)	0-24	4,42 (0,34)			
12 SQ-HDM (n=727)		3,45 (0,30)			
Placebo - 12 SQ-HDM			0,97	[0,49, 1,44]	<0,0001

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Les moyennes de DSS, DMS, TCS et du PRQLQ étaient plus faibles dans le groupe 12 SQ-HDM que dans le groupe placebo avec des différences statistiquement significatives (voir Tableau 3).

Tableau 3 : Synthèse des critères secondaires hiérarchisés d'efficacité

Critères secondaires	Amplitude du score	Moyennes ajustées (ET)	Différence absolue	IC95%	Valeur du p
DSS Rhinite	0-12	A 1,5 (0,1) P 1,9 (0,1)	0,4	0,2 - 0,6	< 0,0001
DMS Rhinite	0-12	A 1,4 (0,2) P 1,9 (0,2)	0,5	0,2 - 0,8	= 0,0016
TCS Rhinoconjonctivite	0-36	A 4,0 (0,4) P 5,2 (0,4)	1,1	0,6 - 1,7	< 0,0001
PRQLQ (visite 7)	0-6	A 0,8 (0,1) P 1,0 (0,1)	0,2	0,1 - 0,2	< 0,0001

(A) Acariens 12 SQ-HDM et (P) placebo

¹⁰ FASobs « full analysis set » : correspond à l'ensemble des patients pour lesquels au moins un enregistrement dans leur journal électronique était disponible durant la période d'évaluation du critère principal (les 8 dernières semaines).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude MT-12 dans des analyses hiérarchisées à l'aide du questionnaire PRQLQ. Une différence statistiquement significative de 0,2 point entre les groupes (IC95 % = 0,1-0,2), $p < 0,0001$ en faveur du groupe Acariens 12 SQ-HDM (moyenne ajustée de 0,8) par rapport groupe placebo (moyenne ajustée de 0,8).

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues de l'étude MT-12

Evénements indésirables :

Au total, dans l'étude MT-12, 86,9 % des patients dans le groupe Acariens 12 SQ-HDM ont eu au moins un événement indésirable (EI) et 80 % des patients dans le groupe placebo. La plupart de ces événements étaient de sévérité légère à modérée. Parmi ces événements, 6,02 % étaient d'intensité modérée et 0,23 % d'intensité sévère dans le groupe Acariens 12 SQ-HDM et 5,18 % de modérés et 0,09 % de sévères dans le groupe placebo.

Les plus fréquemment rapportés étaient : prurit oral (57,6 % versus 25,3 %), irritation de gorge (55,2 % versus 32,3 %), douleurs abdominales (33,4 % versus 22,4 %), prurit auriculaire (33,3 % versus 18,5 %), œdème des lèvres (20,8 % versus 5,2 %), glossodynies (19,5 % versus 5,6 %) et œdème de langue (13,6 % versus 2,7 %).

Evénements indésirables liés au traitement :

Les événements indésirables liés au traitement étaient plus fréquents dans le groupe Acariens 12 SQ-HDM ($n=548$, soit un EI chez 75,4 % des patients) en comparaison au groupe placebo ($n=391$, soit un EI chez 53,5 % des patients).

Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents, avec une fréquence plus élevée dans le groupe Acariens 12 SQ-HDM (différence ≥ 10 points de pourcentage), étaient le prurit oral (56,9 % versus 23,9 %) et l'irritation de la gorge (54,6 % versus 31,1 %).

Evénements indésirables graves :

La proportion des patients ayant des événements indésirables graves était près de trois fois plus importante dans le groupe Acariens 12 SQ-HDM ($n=16$) que dans le groupe placebo ($n=6$). Aucun de ces événements n'a été considéré comme lié au traitement.

Evénements d'intérêt particulier :

Dans le groupe 12 SQ-HDM, deux patients ont eu une réaction anaphylactique possiblement imputable au traitement et deux autres ont eu un gonflement sévère de la bouche et/ou de la gorge possiblement liés au traitement.

Aucune administration d'adrénaline ni de cas d'œsophagite à éosinophiles n'a été rapporté au cours de l'essai.

3.3.2 Données issues du rapport périodique de sécurité (PSUR)

Selon la dernière version du rapport périodique de sécurité PSUR du 14 novembre 2025, au cours de la période couverte par le rapport PSUR (du 24 avril 2024 au 23 octobre 2025), l'exposition post-commercialisation estimée était de 172 171 années-patients.

Trois nouveaux signaux ont été évalués comme représentant de nouveaux risques durant cette période : éruption cutanée, vertige, malaise.

Quinze nouveaux cas d'utilisation hors AMM ont été signalés sur un total de 388. La plupart des cas concernaient une utilisation chez des groupes d'âge ne relevant pas de l'indication (enfants ou personnes âgées) ou une administration de doses fractionnées obtenues en divisant les comprimés.

3.3.3 Données issues du plan de gestion des risques (PGR)

Selon le plan de gestion des risques, version 4.0 du 26 août 2016, les principaux risques identifiés et potentiels sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Aggravation aiguë des symptômes de l'asthme (exacerbation) – Réactions laryngopharyngées graves – Réactions allergiques systémiques graves, y compris des réactions anaphylactiques
Risques importants potentiels	– Choc anaphylactique – Œsophagite à éosinophiles

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

➔ Enfant et adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude PAPA « preventing Childhood Asthma Using Prophylactic House Dust Mite allergen Immunotherapy »	Phase III randomisée en double aveugle comparant l'effet d'ACARIZAX au placebo chez des nourrissons de 6 à 12 mois à haut risque d'asthme allergique du fait d'antécédents familiaux et de comorbidités atopiques traités trois ans et suivis après arrêt du traitement pendant 18 mois.	Fin d'étude : 2032

4. Discussion

La demande d'extension d'ACARIZAX aux enfants (âgés de 5 à 11 ans) qui présentent une rhinite allergique aux acariens persistante modérée à sévère insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques est fondée sur les données de l'étude MT12. C'est une étude de phase III, comparative, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif était de démontrer la supériorité d'ACARIZAX par rapport au placebo sur la réduction des symptômes de rhinite et du besoin en médicaments symptomatiques de rhinite dans l'indication revendiquée.

Cette étude a démontré :

- la supériorité du groupe Acariens 12 SQ-HDM par rapport au groupe placebo sur la moyenne du score combiné TCRS (variant de 0 à 24), après un an de traitement et évaluée durant 8 semaines : 3,4 versus 4,4 respectivement, soit une différence absolue de 1,0 point statistiquement significative (IC 95 % [0,5 ; 1,4], $p < 0,0001$) ;
- la pertinence clinique du critère de jugement principal TCRS qui est similaire au score combiné des symptômes et des médicaments (CSMS)¹⁴ recommandé par l'académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (à la différence que ce dernier accorde la valeur de 3 points (score maximal) à la prise de corticoïdes oraux qui ne faisaient pas partie des médicaments mis à disposition dans l'essai MT-12 et que les symptômes oculaires ont été évalués séparément avec le score TCS) ;
- la réduction des symptômes liés à la rhinite dans le groupe Acariens 12 SQ-HDM par rapport au groupe placebo évalués par le score DSS : en moyenne respectivement 1,5 versus 1,9, soit une différence absolue moyenne de 0,4 point et statistiquement significative (IC 95 % [0,2 ; 0,6], $p < 0,0001$) ;
- la réduction de l'utilisation des médicaments symptomatiques dans le groupe Acariens 12 SQ-HDM versus le groupe placebo évaluée par le score DMS : en moyenne respectivement 1,4 versus 1,9, soit une différence absolue moyenne de 0,5 point, et statistiquement significative (IC 95 % [0,2 ; 0,8], $p = 0,0016$) ;
- la réduction des symptômes oculaires associés à la rhinoconjonctivite dans le groupe Acariens versus le groupe placebo évalués par le score TCS : en moyenne respectivement 4,0 versus 5,2, soit une différence absolue moyenne de 1,1 point et statistiquement significative (IC 95 % [0,6 ; 1,7], $p < 0,0001$) ;
- la réduction de l'impact de la rhinoconjonctivite sur la qualité de vie des patients estimée à partir du score PRQLQ, en moyenne 0,8 dans le groupe traité versus 1,0 dans le groupe placebo, soit une différence moyenne entre les groupes de 0,2 point (IC95 % = [0,1 ; 0,2], $p < 0,0001$) ;
- la pertinence correcte des critères de jugement secondaires hiérarchisés (DSS, DMS) qui sont liés au score TCRS et la validité du score PRQLQ chez les enfants¹¹.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- la faible quantité d'effet estimée par les moyennes des différents scores entre le groupe Acariens 12 SQ-HDM et le groupe placebo :
 - 1 point sur une échelle de 24 pour le score TCRS,
 - 0,4 point sur une échelle de 12 pour le score DSS,
 - 0,5 point sur une échelle de 12 pour le score DMS,

¹¹ Juniper EF, Howland WC, Roberts NB, Thompson AK, King DR. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol. 1998 Feb;101(2 Pt 1):163-70.

- 1,1 point sur une échelle de 38 pour le score TCS,
- 0,2 point sur une échelle de 6 pour le score PRQLQ ;
- l'absence de données comparatives aux APSI ;
- des données insuffisantes pour apprécier la durée optimale de traitement ;
- l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme (au-delà d'un an).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'ACARIZAX sur la morbi-mortalité et un impact faible sur la symptomatologie et la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Chez l'enfant âgé de 5 à 11 ans, ACARIZAX est un traitement de deuxième intention de la rhinite allergique aux acariens persistante, modérée à sévère, insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les APSI.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Les rhinites allergiques représentent des affections fréquentes qui peuvent dégrader la qualité de vie des patients par les perturbations qu'elles entraînent.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de deuxième intention de la rhinite allergique aux acariens persistante modérée à sévère, insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques chez les enfants âgés de 5 à 11 ans.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de l'absence de gravité de la maladie et de sa prévalence ;
- du besoin médical partiellement couvert par les médicaments disponibles (préparations allergéniques standardisées d'acariens) ;
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :

- de l'absence d'impact sur la morbidité,
- de la faible quantité d'effet en termes de réduction des symptômes, de consommation des traitements et de l'amélioration de la qualité de vie,
- de l'absence d'impact sur l'organisation des soins et de vie pour le patient ou son entourage ;

ACARIZAX n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ACARIZAX est faible dans l'indication de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 15 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration dans l'essai MT-12 de la supériorité d'un extrait allergénique standardisé d'acariens de la poussière de maison 12 SQ-HDM par rapport au placebo, chez des enfants âgés de 5 à 11 ans présentant une rhinite allergique aux acariens après un an de traitement, sur la réduction de symptômes et de la prise de médicaments symptomatiques de la rhinite évaluée par le score TCRS (critère de jugement principal) : 3,4 dans le groupe traité versus 4,4 dans le groupe placebo ($p < 0,0001$) ;
- de la démonstration corroborée par les résultats sur les critères de jugement secondaires, éléments du critère de jugement principal composite :
 - score quotidien des symptômes de la rhinite (DSS) : 1,5 dans le groupe traité versus 1,9 dans le groupe placebo ($p < 0,0001$),
 - score quotidien du traitement médicamenteux de la rhinite (DMS) : 1,4 dans le groupe traité versus 1,9 dans le groupe placebo ($p = 0,0016$),
 - score total combiné de rhinoconjonctivite (TCS) : 4,0 dans le groupe traité versus 5,2 dans le groupe placebo ($p < 0,0001$),
- d'un profil de tolérance acceptable marqué principalement par des effets d'irritation buccale et laryngée ;
- de la démonstration de la réduction de l'impact de la rhinoconjonctivite sur la qualité de vie des patients estimée à partir du score PRQLQ : 0,8 dans le groupe traité versus 1,0 dans le groupe placebo ($p < 0,0001$) ;

mais aussi des limites suivantes :

- la faible quantité d'effet clinique estimée par les moyennes des différents scores entre le groupe Acariens 12 SQ-HDM et le groupe placebo :
 - 1 point sur une échelle de 24 pour le score TCRS,
 - 0,4 point sur une échelle de 12 pour le score DSS,
 - 0,5 point sur une échelle de 12 pour le score DMS,
 - 1,1 point sur une échelle de 38 pour le score TCS ;
- la faible quantité d'effet sur l'amélioration de la qualité de vie : 0,2 point de différence pour le score PRQLQ sur une échelle de 6 ;
- l'absence de données comparatives aux APSI ;

- des données insuffisantes pour apprécier la durée optimale de traitement ;
- l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme (au-delà d'un an) ;

la Commission considère que ACARIZAX 12 SQ-HDM, lyophilisat oral, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) chez les enfants (âgés de 5 à 11 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 par rapport aux comparateurs pertinents (APSI).

5.5 Population cible

La population cible d'ACARIZAX correspond aux enfants âgés de 5 à 11 ans ayant une rhinite allergique aux acariens persistante modérée à sévère insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques. Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer la prévalence de cette population n'a été retrouvée.

La prévalence des patients avec RA chez les enfants de moins de 18 ans peut être approchée à l'aide des données issues d'une revue systématique⁴ ayant évalué la moyenne de prévalence de la RA chez les enfants dans plusieurs pays. Selon cette étude, elle était de 19,87 % entre 2016 et 2022.

Après extrapolation à la population française au regard d'un nombre d'enfants âgés de 5 à 11 ans de 5,5 millions¹², et malgré les limites de cette revue systématique, on estime que 1,1 million d'enfants de cette tranche d'âge auraient une RA en France.

Selon une étude néerlandaise le pourcentage des RAA représenterait 8% des RA chez les enfants. Ainsi, le nombre de patients âgés entre 5 et 11 ans atteints de RAA en France serait de 88 000. Le pourcentage des RA persistantes modérées chez les enfants est estimé à 23,6% et à 63,2% pour les RA persistantes sévères⁵ (total = 86,8%) ce qui correspond à 76 384 patients âgés de 5 à 11 ans ayant une RAA persistante modérée à sévère en France. Parmi eux, 20% seraient relativement satisfaits ou pas satisfaits d'un traitement avec des rhinocorticoïdes d'après une enquête réalisée chez patients adultes atteints de RA¹³.

Ainsi, le nombre de patients âgés de 5 à 11 ans ayant une RAA persistante modérée à sévère insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques serait estimé à 15 277 patients.

La population cible est estimée à 15 277 patients.

¹² INSEE. Pyramide des âges au 1er janvier 2026. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/outil-interactif/5014911/pyramide.htm#!a=5,12&g&c=0>

¹³ 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(8):1008-1014.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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