

2018

DOSSIER DE PRESSE

ACARIZAX[®]

1^{ER} COMPRIMÉ D'IMMUNOTHÉRAPIE
ALLERGÉNIQUE AUX ACARIENS

SOMMAIRE

ACARIZAX® : POINTS CLÉS

INNOVATION EN TERMES DE RECHERCHE CLINIQUE

- Des études d'efficacité réalisées selon les critères de la Médecine Fondée sur les Preuves
- Asthme allergique
 - Essai de « preuve de concept » de phase II (MT-02)
 - Essai de phase III MITRA (MT-04)
 - Du nouveau dans le GINA
- Rhinite allergique
 - Essai de phase II en chambre d'exposition aux allergènes (P003)
 - Essai de phase III MERIT (MT-06)
- Tolérance

INNOVATIONS EN TERMES DE FABRICATION

- Une composition équilibrée en allergènes majeurs
- Une reproductibilité assurée par le procédé de fabrication
- La collaboration de centres d'expertise
- Un procédé de fabrication complexe

ACARIZAX® EN PRATIQUE

- Acarizax® dans le monde
- Acarizax® en France
 - Pour des patients bien identifiés
 - Dans deux indications (adulte)
 - Tolérance documentée
 - Simplicité d'utilisation
 - Schéma de délivrance : le rôle clé du pharmacien

POINTS-CLÉS

ACARIZAX® EST LE 1^{ER} COMPRIMÉ D'IMMUNOTHÉRAPIE AUX ACARIENS COMMERCIALISÉ EN FRANCE.

COMPOSITION ET PROCÉDÉ DE FABRICATION

- **Acarizax® contient un mélange d'extraits allergéniques d'acariens de la poussière de maison (acariens les plus fréquents en Europe : Dermatophagoides pteronyssinus et Dermatophagoides farinae)**
- Le procédé de fabrication d'Acarizax® est innovant et hautement standardisé. Il assure une composition équilibrée en allergènes majeurs des groupes 1 et 2 (Der p 1, Der f 1, Der p 2, et Der f 2)
- Acarizax® se présente sous la forme d'un lyophilisat oral à dissolution rapide (technologie Zydis®), pour administration sublinguale.

DÉVELOPPEMENT CLINIQUE

L'efficacité et la tolérance d'Acarizax® ont été évaluées dans un large programme d'études cliniques ayant inclus plus de 6.000 patients. Les études ont été menées auprès de patients adultes atteints de rhinite allergique et/ou d'asthme allergique.

Ces études ont montré qu'Acarizax® :

- Réduit le risque d'exacerbations d'asthme modérées à sévères de 31% au cours de la période de réduction des CSI (Corticostéroïdes inhalés) chez les patients souffrant d'asthme allergique aux acariens
- Réduit les symptômes, le besoin en traitement symptomatique et améliore la qualité de vie des patients souffrant de rhinite allergique aux acariens
- Agit précocement et son action se maintient tout au long du traitement

TOLÉRANCE D'ACARIZAX®

La majorité des événements indésirables liés au traitement par Acarizax® sont à type de réactions locales d'intensité légère à modérée au niveau de la cavité buccale et de la gorge, tendant à s'atténuer lors de la poursuite du traitement.

Aucune réaction anaphylactique n'a été rapportée au cours des essais cliniques européens avec Acarizax®.

L'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE GINA GRÂCE AUX NOUVELLES DONNÉES DES ÉTUDES RÉALISÉES AVEC ACARIZAX®

Les preuves d'efficacité et le profil de tolérance d'Acarizax® chez l'asthmatique insuffisamment contrôlé par des CSI à dose moyenne ou forte ont permis d'inscrire pour la première fois l'immunothérapie allergénique sublinguale aux acariens dans les recommandations internationales de prise en charge de l'asthme (Consensus GINA : [www. http://ginasthma.org/](http://ginasthma.org/)).

ACARIZAX® EN PRATIQUE

- **1 lyophilisat oral par jour, 1 seul dosage**
- Disponible en officine, pas de chaîne du froid
- 1^{re} prise au cabinet médical (surveillance ≥30 mn pour évaluer la tolérance)

ACARIZAX® : POUR QUELS PATIENTS ?

Acarizax® est indiqué chez les patients adultes âgés de 18 à 65 ans présentant :

- **Une rhinite allergique aux acariens** persistante modérée à sévère, insuffisamment contrôlée par la prise de médicaments symptomatiques
- **et/ou un asthme allergique aux acariens**, insuffisamment contrôlé par les corticoïdes inhalés (CSI) et associé à une rhinite allergique aux acariens, légère à sévère (L'asthme du patient doit être soigneusement évalué avant l'instauration du traitement).
- Acarizax® est aussi indiqué chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans (dans l'indication rhinite allergique uniquement, non remboursable à ce jour par la Sécurité Sociale)
- Le diagnostic doit avoir été posé sur une histoire clinique évocatrice associée à la positivité des tests de sensibilisation aux acariens de la poussière de maison (prick-tests cutanés et/ou présence d'IgE spécifiques)

ACARIZAX® EST DÉJÀ COMMERCIALISÉ DANS 14 PAYS DANS LE MONDE AVEC PLUS DE 75.000 PATIENTS TRAITÉS.

Ce début d'année 2018
représente une étape importante
dans le développement de l'immunothérapie
allergénique aux acariens.

En effet, pour la 1^{re} fois
dans l'histoire centenaire de la désensibilisation,
le Laboratoire ALK propose aux allergologues
et à leurs patients le 1^{er} comprimé
de désensibilisation aux acariens domestiques.

ACARIZAX®



Innovation en termes de recherche clinique

DES ÉTUDES D'EFFICACITÉ RÉALISÉES SELON LES CRITÈRES DE LA MÉDECINE FONDÉE SUR LES PREUVES

> 6000



Patients inclus dans les études cliniques

Le développement clinique d'Acarizax® (12 SQ-HDM) est constitué d'essais cliniques menés sur **trois continents**, incluant **plus de 6 000 patients**.

Il a permis d'apporter de nouvelles données robustes, conformes aux critères de la médecine fondée sur les preuves, démontrant la valeur de l'immunothérapie allergénique aux acariens.

Le dossier d'enregistrement repose sur **4 essais cliniques** randomisés, en double aveugle, contrôlés versus placebo : deux essais portaient sur l'**asthme allergique** et les deux autres sur la **rhinite allergique**.



Asthme allergique

ESSAI DE « PREUVE DE CONCEPT » DE PHASE II (MT-02)

604 patients répartis dans **8 pays** ont été inclus dans un essai de preuve de concept, multicentrique, randomisé, en double aveugle contrôlé versus placebo, destiné à étudier l'efficacité de trois doses de SQ-HDM (1, 3 ou 6 SQ-HDM) dans le traitement de l'asthme allergique aux acariens.

Etaient éligibles, **les patients âgés de plus de 14 ans**, avec une histoire clinique **d'asthme persistant léger à modéré** (classe 2 et 3 selon les critères de la classification GINA 2002 depuis plus d'un an, contrôlé par des CSI (corticostéroïdes inhalés) à la dose de 100–800 µg/jour pendant une période de 6 mois au cours de l'année précédente **et une histoire clinique évoquant une rhinite légère à sévère** (selon les directives ARIA sur la rhinite allergique et son impact sur l'asthme).

Le critère principal d'efficacité était la réduction des doses de CSI par rapport aux doses initiales après un an de traitement.

Résultats :

Après un an, un effet statistiquement significatif a été observé sur le critère principal d'efficacité à la dose de 6 SQ-HDM; la diminution moyenne par rapport aux doses initiales de la dose quotidienne de CSI a été de 208 µg (42%) dans le groupe recevant 6 SQ-HDM (diminution médiane de 50%) comparativement à 126 µg (15%) dans le groupe placebo (diminution médiane de 25%), avec une différence moyenne de 81 µg (IC 95%: 27, 136; p=0,004).

Un profil risque-bénéfice favorable ayant été observé dans cet essai à la dose de 6 SQ-HDM, cette dose ainsi que la dose supérieure à savoir, 12 SQ-HDM (Acarizax®), ont été évaluées dans les essais de Phases II/III suivants.



ESSAI DE PHASE III MITRA (MT-04)

Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo mené dans 13 pays incluant **834 adultes souffrant d'asthme allergique aux acariens mal contrôlé malgré une utilisation quotidienne de CSI moyenne à importante et associé à une rhinite allergique aux acariens**. Ces patients ont été traités avec une des deux doses des comprimés d'immunothérapie sublinguale aux acariens — 12 SQ-HDM (Acarizax®), 6 SQ-HDM— ou un placebo pendant une durée de 13 à 18 mois 26-28.

Le critère principal d'efficacité était le délai de survenue de la première exacerbation d'asthme modérée ou sévère, mesuré depuis le début de la période de réduction des CSI.

Résultats :

Au cours de cet essai il y a été observé une réduction significative du risque de survenue de la première exacerbation modérée ou sévère par rapport au placebo lors de la réduction des CSI dans le groupe Acarizax® de 31 % [IC95% = 0,50-0,96]) $p = 0,027$. La réduction absolue du risque de première exacerbation modérée ou sévère vs placebo en fin d'essai était de 10% (IC 95% = 1,91-15,77).

L'analyse préspecifiée au protocole des composantes du critère principal a montré une réduction relative de 42% des exacerbations avec détérioration de la fonction respiratoire ($p=0,022$) ; une réduction relative de 48 % du risque d'exacerbation associé à une augmentation de la consommation de BDCA ($p=0,029$) ; une réduction relative de 36% du risque d'exacerbation associé à une augmentation des symptômes diurnes ou aux réveils nocturnes nécessitant l'utilisation de BDCA ($p=0,031$) et une réduction relative non significative de 51% ($p=0,076$) des exacerbations sévères.

DU NOUVEAU DANS LES RECOMMANDATIONS GINA (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA)

Après que l'étude MITRA a été publiée dans la revue du JAMA en 2016, les recommandations de prise en charge de l'asthme émises chaque année par le GINA ont évolué. Ainsi, dans sa version 2017, **le GINA indique pour la première fois que la désensibilisation par voie sublinguale représente une option de traitement en addition aux traitements de fond dans la stratégie de prise en charge de l'asthme allergique aux acariens.**

Rhinite allergique

ESSAI DE PHASE II EN CHAMBRE D'EXPOSITION AUX ALLERGÈNES (P003)

Il s'agit d'un essai monocentrique, en double aveugle, (en chambre d'exposition environnementale) dans lequel **124 patients présentant une rhinite allergique aux acariens associée ou non à un asthme** ou une conjonctivite ont été randomisés pour recevoir une dose de 12 SQ-HDM (Acarizax®), de 6 SQ-HDM ou un placebo pendant 24 semaines

Les patients étaient des adultes âgés de **18 à 65 ans** souffrant d'une **rhinite allergique aux acariens modérée à sévère** depuis au moins 1 an **associée ou non à de l'asthme**. Les patients étaient sevrés de tout traitement symptomatique avant chaque exposition à l'allergène.

Le critère principal d'efficacité était le score de symptômes de rhinite allergique (également appelé score total des symptômes nasals ou TNSS) au cours de la mise en contact avec les allergènes en chambre d'exposition à la semaine 24.

Résultats :

Le traitement par Acarizax® a entraîné une amélioration dose-dépendante des symptômes nasals. Après 24 semaines, l'amélioration des scores de symptômes de rhinite allergique par rapport au placebo était de 48,6% (IC 95%: 35,3 ; 60,2; $p < 0,001$) avec Acarizax®. Des améliorations significatives du score de symptômes de rhinite allergique par rapport au placebo ont également été observées à la semaine 8 et à la semaine 16 avec Acarizax®.

ESSAI DE PHASE III MERIT (MT-06)

Il s'agit d'un essai de Phase III multicentrique, en double aveugle, randomisé et contrôlé versus placebo conduit dans **12 pays européens**. Dans cet essai, **992 patients** souffrant de **rhinite allergique persistante aux acariens modérée à sévère, insuffisamment contrôlés par les médicaments symptomatiques**, ont été traités avec des doses de 12 SQ-HDM (Acarizax®), 6 SQ-HDM ou un placebo pendant une année.

Les patients éligibles étaient âgés de **18 à 65 ans** et souffraient de **rhinite allergique aux acariens modérée à sévère**, malgré la prise de médicaments, **± associée à un asthme léger à modéré contrôlé**. L'ancienneté moyenne de la rhinite allergique était de 10 ± 9 ans et pratiquement la moitié de ces patients (46%) souffrait d'asthme concomitant. Environ deux tiers des patients (68%) étaient polysensibilisés. Une analyse a posteriori (post hoc) des patients, selon la classification modifiée ARIA, a montré qu'au départ 42% des patients présentaient une maladie sévère et 58% une maladie modérée au début de l'essai.

Le critère principal d'efficacité était le score total combiné de rhinite (TCRS), c'est à dire, la somme des scores de symptômes de rhinite et des scores médicamenteux, au cours de 8 dernières semaines de la période de traitement. Le critère de pertinence clinique a été défini comme une différence ≥ 1 dans le TCRS.

Résultats :

Des réductions en valeur absolue statistiquement significatives ont été observées pour le critère principal d'efficacité, à savoir le score total combiné de rhinite (TCRS) par rapport au placebo: elles ont été de 1,09 dans le groupe Acarizax® ($p=0,004$). Acarizax® a montré des différences statistiquement significatives par rapport au placebo ≥ 1 (critère pré-déterminé de pertinence clinique) visible dès la semaine 14. Un effet stable et durable, cliniquement pertinent, du traitement s'est maintenu pendant toute la durée de l'essai.

De plus, une analyse *post hoc* a révélé que les patients traités par Acarizax® avaient deux fois moins de jours avec exacerbation de rhinite que ceux sous placebo.

Acarizax®

- Réduit le risque d'exacerbations d'asthme modérées à sévères de 31% au cours de la période de réduction des CSI chez les patients souffrant d'asthme allergique aux acariens.
- Réduit les symptômes, le besoin en traitement symptomatique et améliore la qualité de vie des patients souffrant de rhinite allergique aux acariens.
- Agit précocement et son action se maintient tout au long du traitement.

Tolérance

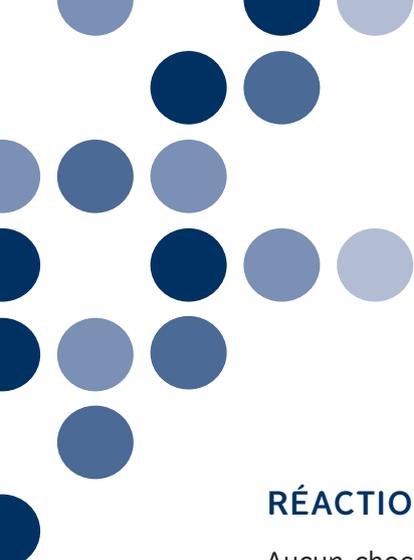
La tolérance d'Acarizax® chez les patients adultes souffrant d'allergie respiratoire a été évaluée **dans tous les essais de Phase II-III**.

Une des problématiques qui se pose au médecin devant la prescription d'une ITA chez un patient asthmatique est sa tolérance respiratoire. L'ITA est habituellement prescrite lorsque l'asthme est léger à modéré et bien contrôlé par le traitement de fond. Dès lors, une manière de faire progresser la connaissance est d'évaluer la tolérance de l'ITA chez des patients asthmatiques dont l'asthme est moins bien contrôlé. C'est ce que ALK a cherché à établir dans l'essai MITRA (MT-04) en incluant des patients présentant un asthme insuffisamment contrôlé (défini par un score ACQ compris entre 1 et 1,5) avec une fonction respiratoire conservée (VEMS > 70 %). Il a été ainsi possible de montrer que la tolérance d'Acarizax® est similaire chez les patients asthmatiques contrôlés ou insuffisamment contrôlés.

Les événements indésirables considérés comme ayant un lien avec le traitement étaient dose-dépendants et sont survenus globalement chez 51% des patients traités par Acarizax®, et chez 15% des patients recevant un placebo.

RÉACTIONS ALLERGIQUES LOCALES

Les plus fréquemment observés étaient à type de réactions allergiques locales, effet de classe connu de l'immunothérapie par voie sublinguale. Ils étaient à type de prurit buccal, irritation de la gorge et œdème buccal. Globalement, le prurit buccal a été l'événement indésirable lié au traitement le plus fréquent, survenant chez environ 20% des patients traités par Acarizax®. Ces réactions locales sont généralement apparues au cours du premier ou deuxième jour d'exposition à Acarizax® et dans la plupart des cas au cours de 5 minutes suivant la prise. La majorité de ces événements étaient légers à modérés, et la plupart du temps transitoires (de quelques minutes à quelques heures). Ils se sont atténués avec la poursuite du traitement, pour disparaître en 1 à 3 mois.



RÉACTIONS ALLERGIQUES SYSTÉMIQUES

Aucun choc anaphylactique ou autres réactions allergiques systémiques n'ont été rapportés chez les patients traités par Acarizax® (ou à aucune autre dose de SQ-HDM) dans les 4 essais de Phase II-III.

EVÉNEMENTS INDÉSIRABLES GRAVES LIÉS AU TRAITEMENT

Les événements indésirables graves liés au traitement ont été peu fréquents et n'ont pas été dose-dépendants. Sur les six réactions indésirables graves rapportées, deux d'entre elles figuraient dans les effets de classe connus de l'immunothérapie par voie sublinguale (œdème laryngé d'intensité modérée chez un patient traité avec une dose de 6 SQ-HDM et exacerbation d'asthme modérée sous Acarizax®). Les quatre autres événements indésirables graves liés au traitement étaient à type de migraine, étourdissements/vertiges, purpura thrombopénique et arthralgie de faible intensité. Aucun décès n'a été rapporté.

ACARIZAX® ET TOLÉRANCE

- La majorité des événements indésirables liés au traitement par Acarizax® sont de type réactions locales d'intensité légère à modérée au niveau de la cavité buccale et de la gorge, tendant à s'atténuer lors de la poursuite du traitement.
- Aucune réaction anaphylactique n'a été rapportée au cours des essais cliniques européens avec Acarizax®.
- Le profil de tolérance d'Acarizax® chez les patients souffrant d'asthme non contrôlé a été comparable à celui de l'ensemble de la population de l'essai clinique.
- La tolérance Acarizax® est bien documentée et adaptée à une administration au domicile des patients (après une 1^{re} prise au cabinet médical) sous réserve que leur fonction respiratoire (VEMS) soit $\geq 70\%$ de la valeur théorique et que leur asthme soit soigneusement évalué et les contre-indications respectées.

Innovation en termes de fabrication

Une composition équilibrée en allergènes majeurs

En France, *D. pteronyssinus* et *D. farinae* sont les acariens les plus fréquents.

Les données épidémiologiques et biologiques portant sur les homologies de séquences d'acides aminés rendent compte de la fréquence des doubles sensibilisations à *D. pteronyssinus* et *D. farinae* qui justifient le choix d'un extrait de mélange de ces deux espèces.

24 allergènes d'acariens ont été caractérisés et reconnus par le sous-comité de l'UISI (International Union of Immunological Societies) pour la nomenclature des allergènes (www.allergen.org). Néanmoins, les allergènes du groupe 1 (Der f 1, Der p 1) et du groupe 2 (Der f 2, Der p 2) ont une importance particulière en termes de production d'IgE et de puissance biologique.

Les allergènes des groupes 1 et 2 étant les allergènes majeurs et dominants des acariens domestiques, ALK a fait le choix de « standardiser » Acarizax® sur ces deux groupes d'allergènes, aussi bien pour *D. pteronyssinus* que pour *D. farinae*. Ceci a pour conséquence d'assurer la reproductibilité de la teneur en allergènes majeurs d'Acarizax®, tout en conservant, bien évidemment, l'intégralité de tous les allergènes des autres groupes.





Une reproductibilité assurée par le procédé de fabrication

DES CENTRES D'EXPERTISE DÉDIÉS

Le laboratoire ALK possède quatre unités spécialisées

- **Post Falls – Idaho (USA)** : culture des acariens
- **Horsholm (Danemark)** : extraction, purification et stabilisation des allergènes d'intérêt
- **Swindon (UK)** : lyophilisation (technologie Zydys®)
- **Madrid (Espagne)** : conditionnement secondaire et distribution vers l'Europe.

UN PROCÉDÉ DE FABRICATION COMPLEXE

Le procédé de fabrication d'Acarizax® permet de garantir **une composition équilibrée et maîtrisée de la teneur en allergènes majeurs (Der f 1, Der f 2, Der p 1 and Der p 2) et une faible variabilité interlot.**

Au cours du procédé de fabrication, les espèces d'acariens, *D. pteronyssinus* et *D. farinae* sont cultivées séparément avant d'être séparées en 4 fractions différentes (fractions de corps d'acariens et de particules fécales pour *D. pteronyssinus* et *D. farinae*), chacune d'elles contenant de grandes quantités de l'un des 4 allergènes majeurs. Chacune de ces 4 fractions est ensuite traitée (par extraction, centrifugation et ultrafiltration) pour devenir un produit intermédiaire qui est stabilisé sous forme de gouttelettes congelées.

Pour chaque espèce d'acariens, une substance active est produite en mélangeant les produits intermédiaires selon un rapport 1:1. Les deux substances actives obtenues de *D. farinae* et *D. pteronyssinus* sont mélangées aux excipients (gélatine, hydroxyde de sodium et mannitol) et versées directement dans les blisters avant de subir l'étape de la **lyophilisation, qui consiste à éliminer progressivement l'eau d'un produit. Le lyophilisat ainsi obtenu contient une quantité des 4 allergènes majeurs** selon un rapport 1:1 :1 :1.

Les contrôles qualité des lots, tout au long du procédé de fabrication, comprend une évaluation de la teneur en protéines, la détermination du profil des antigènes, du profil des allergènes, de l'activité allergénique totale de la teneur en allergènes majeurs ; il assure une teneur standardisée en allergènes.

Acarizax® en pratique

ACARIZAX® DANS LE MONDE

- Acarizax®, c'est **plus de 75 000 patients traités à travers le monde**
- Acarizax® **a obtenu son autorisation de mise sur le marché dans 16 pays** : Allemagne, Australie, Autriche, Canada, Espagne, Finlande, France, Hollande, Italie, Norvège, Pologne, République Tchèque, Slovaquie, Suède, Suisse, et USA.
- Acarizax® **est disponible dans 14 pays** : Allemagne, Australie, Autriche, Canada, Danemark, Espagne, Finlande, France, Hollande, Singapour, Slovaquie, Suède, Suisse, et USA.

ACARIZAX® EN FRANCE

POUR DES PATIENTS BIEN IDENTIFIÉS

- Acarizax® est indiqué chez les patients adultes âgés de 18 à 65 ans
- Acarizax® est indiqué chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans (rhinite uniquement, non remboursable à ce jour par la Sécurité Sociale)
- Le diagnostic doit avoir été posé sur une histoire clinique évocatrice associée à la positivité des tests de sensibilisation aux acariens de la poussière de maison (prick-tests cutanés et/ou présence d'IgE spécifiques)

DANS DEUX INDICATIONS (ADULTE)

- Une rhinite allergique aux acariens persistante modérée à sévère, insuffisamment contrôlée par la prise de médicaments symptomatiques
- et/ou un asthme allergique aux acariens, insuffisamment contrôlé par les corticoïdes inhalés (CSI) et associé à une rhinite allergique aux acariens, légère à sévère (l'asthme du patient doit être soigneusement évalué avant l'instauration du traitement).

TOLÉRANCE DOCUMENTÉE



SIMPLICITÉ D'UTILISATION

- Absence de chaîne du froid
- Disponibilité en officine
- 1 lyophilisat oral par jour, à 1 seul dosage

SCHÉMA DE DÉLIVRANCE : LE RÔLE CLÉ DU PHARMACIEN

Acarizax® est la 1^{re} immunothérapie allergénique aux acariens disponible directement en officine.

Jusqu'à présent, la majorité des désensibilisations aux acariens faisaient appel à la voie sublinguale liquide qui était délivrée au domicile du patient après prescription personnalisée du produit auprès du laboratoire producteur. La mise sur le marché d'Acarizax® et sa dispensation en officine place pour la première fois le pharmacien au cœur de la prise en charge du patient allergique aux acariens domestiques. Le patient dispose donc maintenant d'un interlocuteur de proximité privilégié et compétent en mesure de répondre à ses interrogations éventuelles et d'améliorer son éducation thérapeutique.



HILL+KNOWLTON STRATÉGIES PARIS

Chloé BECOT

chloe.becot@hkstrategies.com
T : 01.41.05.44.19 • M : 06 27 12 30 47

Roxane PHILIPPE

roxane.philippe@hkstrategies.com
T : 01.41.05.44.56 • M : 06 13 24 62 76

