

## ACARIZAX<sup>MC</sup> – Rhinite allergique associée aux acariens de la poussière de maison Avis transmis au ministre en juin 2018

**Marque de commerce :** Acarizax

**Dénomination commune :** Extrait allergénique d'acariens de la poussière de maison

**Fabricant :** ALK-Abello

**Forme :** Comprimé sublingual

**Teneur :** 12 SQ-HDM

### Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

---

#### RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Acarizax<sup>MC</sup> aux listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la rhinite allergique associée aux acariens de la poussière de maison.

## Évaluation

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Acarizax<sup>MC</sup> est une immunothérapie allergénique sublinguale dont l'ingrédient actif est un extrait d'allergène standardisé d'acariens de la poussière de maison. Ce produit est indiqué « comme immunothérapie contre l'allergie chez les adultes âgés de 18 à 65 ans, qui ont reçu un diagnostic de rhinite allergique modérée ou grave, avec ou sans conjonctivite, causée par les acariens de la poussière de maison, confirmé par des résultats positifs à un test cutané par piqûre et/ou à un dosage *in vitro* des anticorps IgE spécifiques des allergènes *D. farinae* ou *D. pteronyssinus* ». Des allergènes spécifiques aux acariens de la poussière de maison, s'administrant par voie sous-cutanée, sont inscrits aux listes. Il s'agit de la première évaluation d'Acarizax<sup>MC</sup> par l'INESSS.

#### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études de Demoly (2016) et de Nolte (2015 et 2016) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

D'une durée de 52 semaines, l'essai de Demoly est une étude de phase III, à répartition aléatoire et à double insu. Elle a pour but de comparer, l'efficacité et l'innocuité d'Acarizax<sup>MC</sup>, aux teneurs de 6 SQ-HDM et 12 SQ-HDM, à celles du placebo. L'étude regroupe 992 adultes atteints d'une rhinite allergique modérée à grave malgré l'usage d'antihistaminiques ophtalmiques ou oraux ainsi que de corticostéroïdes nasaux. Les symptômes d'allergie sont évalués selon l'indice total combiné de la rhinite (*Total combined rhinitis score*, TCRS), qui correspond à la somme de l'indice des symptômes quotidiens (*Allergic rhinitis symptom score*, ARSS) et de l'indice des médicaments quotidiens (*Allergic rhinitis*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

*medication score*, ARMS). Les symptômes et la consommation de médicaments étaient évalués par les patients à l'aide d'un journal électronique. Le paramètre d'évaluation principal est la variation de la valeur moyenne du TCRS au cours des huit dernières semaines de traitement par rapport aux valeurs de base. Le critère de pertinence clinique est défini par une différence au TCRS d'une unité ou plus par rapport au placebo. Les principaux résultats obtenus, pour la teneur homologuée de 12 SQ-HDM, chez les sujets de l'ensemble de l'analyse intégrale figurent au tableau suivant.

### Principaux résultats de l'étude Demoly (2016)

Paramètre d'évaluation <sup>a</sup>	Différence absolue Acarizax <sup>MC</sup> par rapport au placebo	Différence relative Acarizax <sup>MC</sup> par rapport au placebo
TCRS (IC95 %) <sup>b</sup>	1,09 (0,35 à 1,84) p = 0,004	■ %
ARSS (IC95 %) <sup>b</sup>	0,47 (0,11 à 0,82) p = 0,001	■ %
ARMS (IC95 %) <sup>b</sup>	0,54 (0,01 à 1,07) p = 0,045	■ %
RQLQ (IC95 %)	0,19 (0,02 à 0,37) p = 0,031 <sup>b</sup>	s.o.

ARMS : *Allergy rhinitis medication score*; ARSS : *Allergy rhinitis symptoms score*; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RQLQ : *Rhinitis quality of life questionnaire with standardised activities*; TCRS : *Total combined rhinitis score*; s.o. : Sans objet.

a Différence exprimée par la moyenne ajustée.

b Analyse avec imputation multiple pour les données manquantes.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Le devis de cette étude est adéquat et sa qualité méthodologique est acceptable.
- Les critères d'inclusion sont considérés comme adéquats et permettent de bien cibler les sujets ayant une rhinite allergique associée aux acariens de la poussière de maison. Les symptômes de l'asthme devaient être légers et bien contrôlés.
- À leur inclusion, les patients étaient âgés de 32 ans en moyenne et la majorité était sensibilisée à plus d'un allergène. Environ 46 % de la population est atteinte d'asthme, cette proportion correspond à celle qui recevrait un traitement de désensibilisation aux acariens au Québec.
- Les outils d'évaluation sont des mesures reconnues et validées.
- La durée d'une année est suffisante pour évaluer la réponse à un traitement de désensibilisation aux acariens de la poussière de maison. Toutefois, un traitement d'une durée minimale de trois ans est nécessaire pour modifier en permanence la réponse immunitaire (Bachert 2015). Ainsi, une étude à plus long terme est nécessaire afin d'évaluer l'effet d'Acarizax<sup>MC</sup> sur la modification de la réponse immunitaire aux acariens de la poussière de maison.

Les résultats montrent qu'après une période de traitement d'une année, Acarizax<sup>MC</sup> serait plus efficace qu'un placebo pour diminuer les symptômes de la rhinite allergique ainsi que le recours à une médication puisque la différence au TCRS est de plus d'une unité (1,09 unité). Toutefois, cet effet est jugé très modeste puisque ce résultat exprimé en valeur relative est inférieur au seuil minimal de 20 % reconnu par le World Allergy Organization (Bachert 2015). Par ailleurs, la diminution de l'usage des antihistaminiques et des corticostéroïdes nasaux est faible. Quant à la qualité de vie, une amélioration du score RQLQ est observée dans le groupe Acarizax<sup>MC</sup> comparativement au groupe placebo. Toutefois, celle-ci est jugée non cliniquement significative.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Les principaux effets indésirables rapportés dans le groupe recevant Acarizax<sup>MC</sup> sont l'irritation de la gorge et le prurit buccal. Leur intensité tend à diminuer rapidement après les premières doses. Aucune réaction allergique systémique n'a été rapportée.

L'essai de Nolte (2016) est une étude de phase III, à répartition aléatoire et à double insu d'un devis semblable à celui de l'étude de Demoly. Elle regroupe 1 482 patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'une rhinite allergique modérée à grave malgré l'usage d'antihistaminiques ophtalmiques ou oraux ainsi que des corticostéroïdes nasaux. À un an, les résultats montrent qu'Acarizax<sup>MC</sup> est plus efficace que le placebo pour diminuer les symptômes de la rhinite allergique ainsi que le recours à la médication de secours. Toutefois, la différence au TCRS n'atteint pas le seuil minimal reconnu par le World Allergy Organization puisque la différence relative entre les deux groupes est de 17 %. Par ailleurs, la différence au score RQLQ est statistiquement en faveur d'Acarizax<sup>MC</sup>, mais elle n'est pas considérée comme cliniquement significative. Finalement, des données à plus long terme sont nécessaires pour évaluer l'effet d'Acarizax<sup>MC</sup> sur la modification de la réponse immunitaire.

L'essai de Nolte (2015) est une étude monocentrique de phase II, à répartition aléatoire et à double insu. D'une durée de 24 semaines, elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité d'un extrait allergénique d'acariens de la poussière de maison aux teneurs de 6 SQ-HDM et 12 SQ-HDM à celles du placebo. L'étude regroupe 124 patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'une rhinite allergique modérée à grave malgré l'usage d'antihistaminiques. Les patients sont restés dans leur environnement habituel à l'exception de quatre expositions d'une durée de six heures chacune, à une quantité précise d'acariens de la poussière de maison lors d'un test de provocation par exposition en chambre environnementale. Les patients devaient cesser l'utilisation des antihistaminiques et des corticostéroïdes nasaux. Le paramètre principal d'évaluation est l'indice total moyen des symptômes nasaux. Les résultats démontrent que l'usage d'Acarizax<sup>MC</sup> à la teneur de 12 SQ-HDM par rapport au placebo améliore cet indice de 48,6 %. Ainsi, l'usage d'Acarizax<sup>MC</sup> réduit la réactivité aux acariens dans un environnement très contrôlé. Toutefois, les conditions dans lesquelles cette étude a été réalisée diffèrent de celles de la vie quotidienne pour que la validité externe de cette étude soit reconnue. En effet, dans leur milieu de vie, les patients sont exposés à des quantités variables de plusieurs allergènes à la fois et la majorité utilisent un antihistaminique ou un corticostéroïde nasal. Ainsi, les résultats de cette étude ne peuvent être transposés à la population québécoise atteinte de rhinite allergique associée aux acariens de la poussière de maison.

### **Besoin de santé**

La rhinite allergique peut entraîner des symptômes désagréables qui exigent le recours à des antihistaminiques ou des corticostéroïdes nasaux. Lorsque ceux-ci s'avèrent insuffisants, il est possible d'envisager un recours à l'immunothérapie. Actuellement, seuls les allergènes spécifiques aux acariens de la poussière de maison, s'administrant par voie sous-cutanée, sont inscrits sur les listes des médicaments. L'administration de ces injections nécessite une visite hebdomadaire à la clinique médicale pendant environ six mois pour la phase de progression des doses suivie de visites mensuelles pendant au moins trois années consécutives. Elle comporte également un risque plus élevé de réactions locales importantes ou anaphylactiques. Le profil d'innocuité plus favorable d'une immunothérapie par voie orale est intéressant. Ainsi Acarizax<sup>MC</sup> pourrait combler un besoin de santé chez les patients qui souhaiteraient une option de traitement supplémentaire à l'immunothérapie par voie sous-cutanée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Toutefois, dans un contexte hors étude, il est possible que l'observance soit moindre avec un traitement sublingual puisque des patients moins symptomatiques pourraient être attirés par sa facilité d'administration.

### Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription qui se sont prévalus de leur droit de vote sont majoritairement d'avis qu'Acarizax<sup>MC</sup> ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la rhinite allergique associée aux acariens de la poussière de maison.

#### Motifs de la position majoritaire

- Bien qu'Acarizax<sup>MC</sup> soit plus efficace qu'un placebo pour diminuer les symptômes de la rhinite allergique ainsi que le recours à des antihistaminiques ou des corticostéroïdes nasaux, ces effets ne sont pas jugés cliniquement significatifs.
- Des données à plus long terme sont nécessaires pour évaluer l'effet d'Acarizax<sup>MC</sup> sur la modification de la réponse immunitaire.
- Les principaux effets indésirables sont limités à la sphère orale et ils tendent à diminuer rapidement après les premières doses. Aucune réaction allergique systémique n'a été rapportée.
- La faiblesse des résultats ainsi que le doute sur la modification de la réponse immunitaire aux acariens de la poussière de maison ne permettent pas de croire qu'Acarizax<sup>MC</sup> pourrait combler le besoin de santé identifié.

#### Motifs de la position minoritaire

- Acarizax<sup>MC</sup> est plus efficace pour diminuer les symptômes de la rhinite allergique ainsi que le recours à une médication comparativement au placebo. Ces effets sont jugés cliniquement intéressants, bien que très modestes.
- L'irritation de la gorge et le prurit buccal sont les principaux effets indésirables, mais leur intensité est légère à modérée et celle-ci tend à diminuer rapidement après les premières doses. Aucune réaction allergique systémique n'a été rapportée.
- Acarizax<sup>MC</sup> pourrait combler un besoin de santé chez les patients qui souhaiteraient une option de traitement supplémentaire à l'immunothérapie par voie sous-cutanée.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bachert C, Larché M, Bonini S et coll.** Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation-a WAO statement. World Allergy Organ J 2015;8(1):29.
- **Demoly P, Emminger W, Rehm D, et coll.** Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. J Allergy Clin Immunol 2016;137(2):444-51.
- **Nolte H, Bernstein DI, Nelson HS, et coll.** 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(6):1631-38.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Nolte H, Maloney J, Nelson HS, et coll.** Onset and dose-related efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablets in an environmental exposure chamber. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(6):1494-501.

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).