| FACHINFORMATION | ORIFARM GmbH |
|---|---|

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ACARIZAX 12 SQ-HDM Lyophilisat zur sublingualen Anwendung.

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Standardisierter Allergenextrakt aus Hausstaubmilben (*Dermatophagoides pteronyssinus* und *Dermatophagoides farinae*) 12 SQ-HDM* pro Lyo-Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

* [SQ-HDM ist die Dosiseinheit für ACARIZAX. SQ ist eine Methode zur Standardisierung in Bezug auf die biologische Gesamtaktivität, den Majorallergengehalt und die Komplexität des Allergenextraktes. HDM ist eine englische Abkürzung für Hausstaubmilben.]

## 3. DARREICHUNGSFORM

Lyophilisat zur sublingualen Anwendung, im Text bezeichnet als Lyo-Tablette.

Weiße bis cremefarbene runde Lyo-Tablette mit einer Prägung auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

ACARIZAX ist indiziert bei erwachsenen Patienten (18-65 Jahre), bei denen auf Basis von Anamnese und Nachweis einer Sensibilisierung (Prick-Test und/oder spezifisches IgE) eine Hausstaubmilbenallergie diagnostiziert wurde, wenn mindestens eine der folgenden Bedingungen besteht:

- Hausstaubmilben-induzierte anhaltende mittelschwere bis schwere allergische Rhinitis trotz Verwendung symptomlindernder Medikamente.
- Hausstaubmilben-induziertes allergisches Asthma, welches mit inhalativen Kortikosteroiden nicht gut kontrolliert ist und welches mit milder bis schwerer allergischer Rhinitis auf Hausstaubmilben assoziiert ist. Der Asthma-Status des Patienten sollte vor dem Beginn der Behandlung sorgfältig geprüft werden (siehe Abschnitt 4.3).

ACARIZAX ist indiziert bei Kindern (5 - 17 Jahre), bei denen auf Basis von Anamnese und Nachweis einer Sensibilisierung (Prick-Test und/oder spezifisches IgE) eine Hausstaubmilbenallergie diagnostiziert wurde und bei denen eine Hausstaubmilben-induzierte anhaltende mittelschwere bis schwere allergische Rhinitis trotz Verwendung symptomlindernder Medikamente besteht.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung bei Kindern und Erwachsenen (5 - 65 Jahre) beträgt eine Lyo-Tablette (12 SQ-HDM) täglich.

Eine klinische Wirksamkeit kann 8 - 14 Wochen nach Behandlungsbeginn erwartet werden. Internationale Behandlungsleitlinien empfehlen eine 3-jährige Behandlungsdauer für die Allergie-Immuntherapie (auch spezifische Immuntherapie oder Hyposensibilisierung genannt), um eine nachhaltige Verbesserung zu erreichen. Wirksamkeitsdaten sind für eine 18-monatige Behandlung mit ACARIZAX bei Erwachsenen vorhanden; es sind keine Daten für eine 3-jährige Behandlung verfügbar (siehe Abschnitt 5.1). Wenn im ersten Behandlungsjahr mit ACARIZAX keine Verbesserung der Beschwerden beobachtet wird, gibt es keine Indikation, die Behandlung fortzuführen.

*Kinder und Jugendliche*

Allergische Rhinitis: Die Dosierung für Kinder (5 - 17 Jahre) ist die gleiche wie für Erwachsene. Klinische Erfahrungen zur Behandlung der allergischen Rhinitis mit ACARIZAX bei Kindern unter 5 Jahren liegen nicht vor. ACARIZAX ist nicht für die Behandlung der allergischen Rhinitis bei Kindern unter 5 Jahren zugelassen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben.

Allergisches Asthma: Die Wirksamkeit bei der Behandlung von allergischem Asthma mit ACARIZAX bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. ACARIZAX ist nicht für die Behandlung von allergischem Asthma bei Kindern unter 18 Jahren zugelassen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben.

*Ältere Menschen*

Klinische Erfahrungen zur Allergie-Immuntherapie mit ACARIZAX bei Erwachsenen über 65 Jahren liegen nicht vor. ACARIZAX ist nicht für die Behandlung von Erwachsenen über 65 Jahren zugelassen (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Die Therapie mit ACARIZAX sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Therapie allergischer Erkrankungen eingeleitet werden. Die erste Dosis sollte unter ärztlicher Aufsicht eingenommen und der Patient anschließend mindestens 30 Minuten ärztlich überwacht werden, damit mögliche unmittelbar auftretende Nebenwirkungen besprochen werden können und deren etwaige Behandlung festgelegt werden kann.

ACARIZAX ist ein Lyophilisat zur sublingualen Anwendung. Die Lyo-Tablette ist unmittelbar vor Gebrauch mit trockenen Fingern vorsichtig aus dem Blister zu entnehmen und unter die Zunge zu legen, wo sie sich auflöst. Schlucken ist für etwa 1 Minute zu vermeiden. Während der folgenden 5 Minuten darf nichts gegessen oder getrunken werden.

Wenn die Behandlung mit ACARIZAX für einen Zeitraum von bis zu sieben Tagen unterbrochen wird, kann die Behandlung durch den Patienten wieder aufgenommen werden. Wenn die Behandlung länger als sieben Tage unterbrochen wurde, wird empfohlen, vor der Wiederaufnahme der Behandlung einen Arzt zu konsultieren.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (für eine vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1).

Patienten mit einem FEV1 < 70 % des Vorhersagewertes (nach adäquater pharmakologischer Therapie) bei Beginn der Behandlung.

Patienten, die in den letzten 3 Monaten eine schwere Asthma-Exazerbation hatten.

Bei Patienten mit Asthma, die eine akute Infektion des Respirationstraktes haben, soll der Beginn der Behandlung mit ACARIZAX verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Patienten mit aktiven oder schlecht kontrollierten Autoimmunerkrankungen, Immundefekten, Immunschwäche, Immunsuppression oder bösartigen Tumorerkrankungen mit aktuellem Krankheitswert.

Patienten mit akuter schwerer Entzündung in der Mundhöhle oder Wunden im Mund (siehe Abschnitt 4.4).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Asthma

Asthma ist ein bekannter Risikofaktor für schwere systemische allergische Reaktionen.

Patienten sollen darauf hingewiesen werden, dass ACARIZAX nicht zur Behandlung akuter Asthma-Exazerbationen vorgesehen ist. Im Falle einer akuten Asthma-Exazerbation sollte ein kurzwirksamer Bronchodilatator verwendet werden. Wenn Patienten merken, dass die Behandlung mit ihrem kurzwirksamen Bronchodilatator unwirksam ist oder sie mehr Hübe als üblich benötigen, muss ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden.

Patienten müssen über die Notwendigkeit informiert werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn sich ihr Asthma plötzlich verschlechtert.

ACARIZAX soll zunächst als Zusatztherapie und nicht als Ersatz von bereits bestehenden Asthma-Medikamenten genutzt werden. Ein plötzliches Absetzen von Asthma-Controller-Medikamenten nach Beginn der Behandlung mit ACARIZAX wird nicht empfohlen. Eine Reduktion der Asthma-Dauermedikation sollte nur schrittweise unter Aufsicht eines Arztes entsprechend der Asthma Behandlungsleitlinien durchgeführt werden.

Schwere systemische allergische Reaktionen

Im Fall von schweren systemischen allergischen Reaktionen, schweren Asthma-Exazerbationen, Angioödem, Schwierigkeiten beim Schlucken, Schwierigkeiten beim Atmen, Veränderungen der Stimme, Blutdruckabfall oder Engegefühl im Hals soll die Therapie unterbrochen und sofort ein Arzt konsultiert werden. Flushing, Pruritus, Hitzegefühl, allgemeines Unwohlsein und Unruhe/Angst können auf eine beginnende systemische Reaktion hinweisen.

Schwere systemische allergische Reaktionen können mit Adrenalin behandelt werden. Die Wirkung von Adrenalin kann bei Patienten, die mit trizyklischen Antidepressiva, Monoaminooxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) und/oder COMT-Inhibitoren behandelt werden, verstärkt werden, was möglicherweise lebensbedrohliche Folgen haben kann. Die Wirkung von Adrenalin kann bei Patienten, die mit Betablockern behandelt werden, reduziert sein.

Patienten mit Herzerkrankungen können im Falle von systemischen allergischen Reaktionen möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben. Klinische Erfahrungen mit ACARIZAX bei Patienten mit Herzerkrankungen sind begrenzt.

Dies sollte vor Beginn einer Allergie-Immuntherapie in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten, die bereits früher eine systemische allergische Reaktion auf eine subkutane Immuntherapie mit Hausstaubmilben entwickelt haben, soll der Beginn einer Behandlung mit ACARIZAX sorgfältig geprüft werden. Außerdem sollen Maßnahmen zur Verfügung stehen, um eventuelle Reaktionen zu behandeln. Diese Empfehlung basiert auf Erfahrungen nach der Markteinführung einer entsprechenden sublingualen Tablette zur Gräserpollen-Immuntherapie. Diese Erfahrungen zeigen, dass das Risiko einer schweren allergischen Reaktion bei Patienten, die zuvor eine systemische allergische Reaktion auf eine subkutane Immuntherapie gegen Gräserpollen hatten, erhöht sein kann.

Entzündungen in der Mundhöhle

Bei Patienten mit schweren Entzündungen in der Mundhöhle (z. B. oraler Lichen planus, Ulzerationen im Mund oder Soor), Wunden im Mund oder nach chirurgischen Eingriffen in der Mundhöhle einschließlich Zahnextraktionen oder nach dem Verlust eines Zahns sollte der Beginn der Behandlung mit ACARIZAX verschoben werden und eine begonnene Behandlung mit ACARIZAX vorübergehend unterbrochen werden, damit die Mundhöhle abheilen kann.

Lokale allergische Reaktionen

Während der Behandlung mit ACARIZAX ist der Patient dem Allergen ausgesetzt, auf das er allergisch ist. Daher sind während der Behandlung lokale allergische Reaktionen zu erwarten. Diese Reaktionen sind normalerweise leicht bis mittelschwer, trotzdem können schwerere oropharyngeale Reaktionen auftreten. Wenn der Patient während der Behandlung erhebliche lokale Nebenwirkungen hat, sollte eine Therapie mit Antiallergika (z. B. Antihistaminika) in Betracht gezogen werden.

Eosinophile Ösophagitis

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit ACARIZAX wurden Fälle von eosinophiler Ösophagitis berichtet. Bei schweren oder anhaltenden gastroösophagealen Symptomen, wie Dysphagie oder Dyspepsie, ist die Behandlung mit ACARIZAX zu unterbrechen und ein Arzt zu konsultieren.

Autoimmunerkrankungen in Remission

Es gibt nur begrenzte Daten zur Allergie-Immuntherapie bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen in Remission. ACARIZAX sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht verschrieben werden.

Nahrungsmittelallergie

ACARIZAX kann Spuren von Fischproteinen enthalten. Die verfügbaren Daten weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für allergische Reaktionen bei Patienten mit Fischallergie hin.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen beim Menschen durchgeführt und es wurden keine möglichen Arzneimittelinteraktionen aus weiteren Quellen identifiziert. Eine gleichzeitige Behandlung mit symptomatisch wirkenden Antiallergika kann die Toleranzschwelle des Patienten erhöhen. Dies sollte beim Absetzen solcher Medikamente beachtet werden.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Es gibt keine Daten zu klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von ACARIZAX bei Schwangeren. Tierexperimentelle Studien weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für den Feten hin. Die Therapie mit ACARIZAX sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Kommt es während der Therapie zu einer Schwangerschaft, kann die Behandlung nach sorgfältiger Beurteilung des Allgemeinzustandes der Patientin (einschließlich der Lungenfunktion) und der Reaktionen auf die vorangegangenen Einnahmen von ACARIZAX fortgesetzt werden. Bei Patientinnen mit vorbestehendem Asthma wird eine engmaschige Überwachung während der Schwangerschaft empfohlen.

Stillzeit

Über die Anwendung von ACARIZAX während der Stillzeit liegen keine klinischen Daten vor. Es sind keine Wirkungen auf den gestillten Säugling zu erwarten.

Fertilität

Es gibt für die Anwendung von ACARIZAX keine klinischen Daten hinsichtlich der Fertilität. In einer Toxizitätsstudie wurden bei wiederholter Gabe in Mäusen keine Effekte auf die Fortpflanzungsorgane beider Geschlechter beobachtet.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Die Behandlung mit ACARIZAX hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**

*Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

Patienten, die ACARIZAX einnehmen, sollten in erster Linie mit leichten bis mittelschweren lokalen allergischen Reaktionen rechnen, die innerhalb der ersten Tage auftreten und im Laufe der weiteren Behandlung (1 - 3 Monate) zurückgehen (siehe Abschnitt 4.4). Für die überwiegende Zahl der Ereignisse sollte erwartet werden, dass die Reaktionen jeweils innerhalb von 5 Minuten nach der Einnahme von ACARIZAX beginnen und innerhalb von Minuten bis Stunden wieder abklingen. Schwerere oropharyngeale allergische Reaktionen können vorkommen (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden vereinzelt Fälle von schwerer akuter Verschlechterung der Asthmasymptome berichtet.

Patienten mit bekannten Risikofaktoren sollten eine Behandlung mit ACARIZAX nicht beginnen (siehe Abschnitt 4.3).

*Auflistung der Nebenwirkungen in Tabellenform*

Tabelle 1 zeigt die Nebenwirkungen basierend auf Daten aus placebokontrollierten klinischen Studien mit ACARIZAX, in denen Erwachsene und Jugendliche (mehr als 2100 Patienten, die mit ACARIZAX behandelt wurden) mit Hausstaubmilben-induzierter allergischer Rhinitis und/oder allergischem Asthma untersucht wurden, sowie auf Spontanberichten.

Die Nebenwirkungen werden in Gruppen nach der MedDRA-Konvention in Häufigkeiten unterteilt: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000).

**Tabelle 1: Nebenwirkungen**

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkung |
|---|---|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Sehr häufig | Nasopharyngitis |
| | Häufig | Bronchitis, Pharyngitis, Rhinitis, Sinusitis |
| | Gelegentlich | Laryngitis |
| Erkrankungen des Immunsystems | Gelegentlich | Anaphylaktische Reaktionen |
| Erkrankungen des Nervensystems | Häufig | Dysgeusie |
| | Gelegentlich | Schwindel, Parästhesie |
| Augenerkrankungen | Häufig | Juckreiz der Augen |
| | Gelegentlich | Allergische Konjunktivitis |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | Sehr häufig | Juckreiz der Ohren |
| | Gelegentlich | Ohrenbeschwerden |
| Herzerkrankungen | Gelegentlich | Herzklopfen |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Sehr häufig | Rachenirritationen |
| | Häufig | Asthmatische Reaktionen, Husten*, Dysphonie, Dyspnoe, oropharyngealer Schmerz, Pharynxödem |
| | Gelegentlich | Nasenverstopfung, Nasenbeschwerden, Nasenödeme, Pharynxerythem, Rhinorrhö, Niesen, Engegefühl im Hals, vergrößerte Mandeln |
| | Selten | Kehlkopfödem, Nasenobstruktion, Ödem der Luftröhre |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Sehr häufig | Lippenödem, Mundödem, Juckreiz im Mund |
| | Häufig | Bauchschmerzen, Diarrhö, Dysphagie, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxerkrankung, Glossodynie, Glossitis, Juckreiz der Lippen, Ulzerationen im Mund, Schmerzen im Mund, Juckreiz der Zunge, Übelkeit, Mundbeschwerden, Rötung der Mundschleimhaut, orale Parästhesie, Stomatitis, Zungenschwellung, Erbrechen |
| | Gelegentlich | Mundtrockenheit, Lippenschmerzen, Lippenulzeration, Reizung der Speiseröhre, Blasen an der Mundschleimhaut, Vergrößerung der Speicheldrüsen, Hypersalivation |
| | Selten | Eosinophile Ösophagitis |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | Häufig | Pruritus, Urtikaria |
| | Gelegentlich | Erythem |
| | Selten | Angioödem |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Häufig | Beschwerden im Brustraum, Müdigkeit |
| | Gelegentlich | Unwohlsein, Fremdkörpergefühl |

*Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*

Wenn es zu bedeutenden unerwünschten Reaktionen durch die Behandlung kommt, ist die Anwendung von Antiallergika zu erwägen.

Fälle von schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen, einschließlich Anaphylaxien, wurden nach Markteinführung berichtet. Die medizinische Überwachung bei der ersten Einnahme der Lyo-Tablette ist daher eine wichtige Vorsichtsmaßnahme (siehe Abschnitt 4.2). Allerdings traten auch Fälle einer schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktion erst bei einer späteren Einnahme und nicht bei der Ersteinnahme auf.

Im Fall einer akuten Verschlechterung der Asthmasymptome oder von schweren systemischen allergischen Reaktionen, Angioödem, Schwierigkeiten beim Schlucken, Schwierigkeiten beim Atmen, Veränderungen der Stimme, Blutdruckabfall oder Engegefühl im Hals soll sofort ein Arzt konsultiert werden. Es wurde über eine hypertensive Krise berichtet, die auf eine Atemnot folgte, welche kurz nach der Einnahme von ACARIZAX auftrat. In derartigen Fällen soll die Therapie abgebrochen oder so lange ausgesetzt werden, bis der behandelnde Arzt über die Fortsetzung der Therapie entschieden hat.

*In klinischen Studien wurde Husten mit der gleichen Häufigkeit für ACARIZAX und Placebo beobachtet.

*Kinder und Jugendliche*

*Jugendliche im Alter von 12 - 17 Jahren*

Nebenwirkungen, die bei Jugendlichen beobachtet wurden, waren in ihrer Häufigkeit, Art und ihrem Schweregrad denen bei Erwachsenen ähnlich.

*Kinder im Alter von 5 - 11 Jahren*

Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei Kindern, die mit ACARIZAX behandelt wurden, vergleichbar mit dem, welches bei Erwachsenen und Jugendlichen beobachtet wurde. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen war von leichtem bis mittlerem Schweregrad, und die Häufigkeitskategorien bei Kindern waren vergleichbar mit denen bei Jugendlichen und Erwachsenen. Das Sicherheitsprofil bei Kindern mit Asthma war insgesamt vergleichbar mit dem bei Kindern ohne Asthma. Das Sicherheitsprofil von ACARIZAX bei Kindern basiert überwiegend auf Daten aus doppelblinden, placebokontrollierten, multinationalen klinischen Studien (ungefähr 900 Kinder, die mit ACARIZAX behandelt wurden), in denen in den ersten 28 Behandlungstagen vordefinierte lokale Nebenwirkungen aktiv abgefragt wurden.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden häufiger in den Studien, an denen Kinder teilnahmen, beobachtet als in den Studien, an denen Erwachsene und Jugendliche teilnahmen:

Zur Häufigkeitskategorie „sehr häufig“ (≥ 1/10) gehörten Bauchschmerzen, Diarrhö, Dysgeusie, Glossodynie, Ulzerationen im Mund, Übelkeit, Pharynxödem und Zungenschwellung. All diese Symptome waren unter den vordefinierten, abgefragten Nebenwirkungen.

Symptome einer allergischen Konjunktivitis wurden häufig (≥ 1/100, < 1/10) berichtet.

Angioödem und eosinophile Ösophagitis wurden gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100) berichtet.

*Kinder unter 5 Jahren*

Es liegen keine Daten zur Behandlung mit ACARIZAX bei Kindern unter 5 Jahren vor.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51 - 59, 63225 Langen, Telefon +49 6103 77 0, Telefax +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

In Phase-I-Studien erhielten erwachsene Patienten mit Hausstaubmilbenallergie Dosen bis zu 32 SQ-HDM. Für Kinder (5 - 17 Jahre) liegen keine Daten bezüglich der Anwendung von höheren Dosierungen als der empfohlenen täglichen Dosis von 12 SQ-HDM vor.

Wenn höhere Dosen als die empfohlene Tagesdosis eingenommen werden, steigt das Risiko für Nebenwirkungen, einschließlich des Risikos systemischer allergischer Reaktionen oder schwerer lokaler allergischer Reaktionen. Im Fall von schweren Reaktionen wie Angioödem, Schwierigkeiten beim Schlucken, Schwierigkeiten beim Atmen, Veränderungen der Stimme oder Engegefühl im Hals sollte zur Beurteilung sofort ein

Arzt konsultiert werden. Diese Reaktionen sollten mit einer entsprechenden symptomatischen Therapie behandelt werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allergenextrakt, Hausstaubmilben

ATC Code: V01AA03

Wirkmechanismus

ACARIZAX ist eine Allergie-Immuntherapie. Bei der Allergie-Immuntherapie wird allergischen Personen wiederholt das entsprechende Allergen mit dem Ziel verabreicht, die Immunantwort auf das Allergen zu verändern.

Die pharmakodynamische Wirkung einer Allergie-Immuntherapie zielt auf das Immunsystem, wobei der vollständige und genaue Mechanismus der klinischen Wirkung noch nicht völlig geklärt ist. Für die Behandlung mit ACARIZAX wurde gezeigt, dass das Hausstaubmilben-spezifische IgG4 ansteigt und eine systemische Antikörperantwort induziert wird, die mit IgE um die Bindung von Hausstaubmilbenallergenen konkurriert. Dieser Effekt wird bereits nach 4 Wochen der Behandlung beobachtet.

ACARIZAX wirkt auf die Ursache der allergischen Atemwegserkrankung. Der klinische Effekt wurde während der Behandlung für die oberen und unteren Atemwege nachgewiesen. Der zugrundeliegende Schutz durch ACARIZAX ermöglicht eine bessere Kontrolle der Erkrankung und führt zu einer erhöhten Lebensqualität, nachgewiesen durch Linderung der Symptome, einen reduzierten Bedarf an anderen Medikamenten und ein geringeres Risiko von Exazerbationen.

Klinische Wirksamkeit bei Erwachsenen

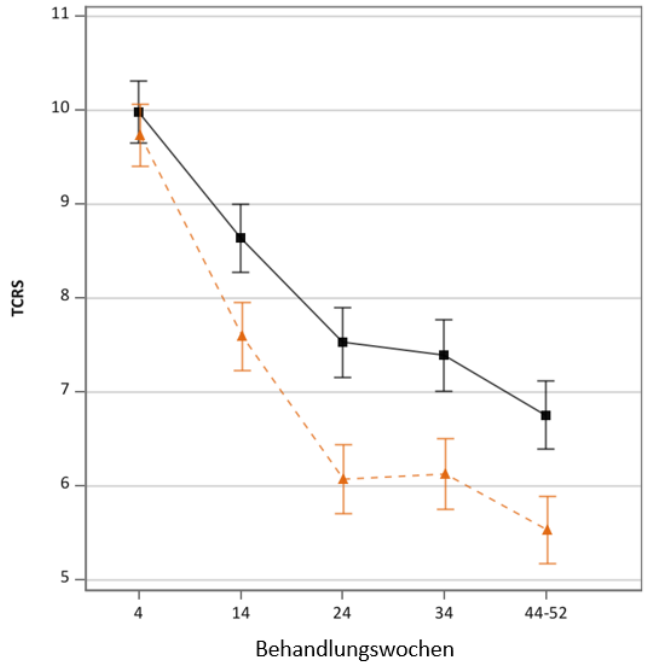
Die Wirksamkeit der Behandlung mit ACARIZAX 12 SQ-HDM bei Hausstaubmilben-induzierten allergischen Erkrankungen der Atemwege wurde in zwei doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studien mit verschiedenen Endpunkten und bei unterschiedlichen Patientengruppen untersucht. Zwei Drittel der Studienteilnehmer waren auch auf andere Allergene als Hausstaubmilben sensibilisiert. Es hatte keine Auswirkungen auf die Studienergebnisse, ob nur eine Sensibilisierung auf Hausstaubmilben oder auch eine Sensibilisierung auf weitere Allergene vorlag. Unterstützende Daten einer Studie in einer Allergenexpositionskammer sowie einer Studie mit niedrigeren Dosierungen werden ebenfalls vorgestellt.

***Allergische Rhinitis:***

*MERIT-Studie (MT-06)*

- In die MERIT-Studie wurden 992 Erwachsene eingeschlossen, die trotz symptomatischer Pharmakotherapie eine mittelschwere bis schwere Hausstaubmilben-induzierte allergische Rhinitis hatten. Die Probanden wurden randomisiert und etwa 1 Jahr täglich mit 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM oder Placebo behandelt. Sie hatten freien Zugang zu einer einheitlichen Rhinitis Pharmakotherapie. Die Probanden wurden während der gesamten Studie etwa alle zwei Monate von einem Facharzt untersucht.
- Der primäre Endpunkt war der durchschnittliche tägliche kombinierte Gesamt-Rhinitisscore (Total combined rhinitis score, TCRS), der während der letzten 8 Wochen der Behandlung ermittelt wurde.
  - Der TCRS war die Summe des Rhinitis-Symptom- und des Rhinitis-Medikamentenscores. Der Rhinitis-Symptomscore bewertete 4 nasale Symptome (laufende Nase, verstopfte Nase, juckende Nase, Niesen) täglich auf einer Skala von 0 - 3 (keine, leichte, mittlere, schwere Symptome), entsprechend einer Gesamtskala von 0 - 12. Der Rhinitis-Medikamentenscore war die Summe der Scores für die nasale Steroid-Einnahme (2 Punkte pro Hub, max. 4 Hübe/Tag) und die Einnahme eines oralen Antihistaminikums (4 Punkte/Tablette, max. 1 Tablette/Tag), entsprechend einer Gesamtskala von 0- 12. Die TCRS-Gesamtskala ist demzufolge 0 - 24.
- Zusätzliche vordefinierte sekundäre Schlüsselendpunkte waren der kombinierte Rhinokonjunktivitisscore (gesamt) und die Rhinokonjunktivitis-Lebensqualität (Rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire, RQLQ).
- Weiterhin wurden Post-hoc-Analysen der Tage mit Rhinitis-Exazerbationen durchgeführt, um die klinische Relevanz der Ergebnisse zu veranschaulichen.
  - Eine Rhinitis-Exazerbation wurde als Tag definiert, an dem der Proband wieder so starke Symptome hatte, wie sie für den Einschluss in die Studie erforderlich waren: einen

Rhinitis-Symptomscore von mindestens 6 oder ein Score von mindestens 5 mit einem Symptom, das als „schwer“ bewertet wurde.




**MERIT-Studie: zeitliche Entwicklung des kombinierten Gesamt-Rhinitisscores**

TCRS: kombinierter Gesamt-Rhinitisscore (Symptom- und Medikamentenscore).

Der primäre Endpunkt ist der durchschnittliche TCRS während der letzten etwa 8 Wochen der Behandlung (Woche ~44 - 52).

Der adjustierte Mittelwert des durchschnittlichen TCRS über die Zeit mit Fehlerbalken für den adjustierten Mittelwert. Nicht-überlappende Intervalle zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied.

**Tabelle 2: Ergebnisse der MERIT-Studie (MT-06)**

| | 12 SQ-HDM | | Placebo | | Behandlungseffekt | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Primärer Endpunkt** | **N** | **Score** | **N** | **Score** | **Absoluter Unterschied[c]** | **Relativer Unterschied[d]** | **p-Wert** |
| ***kombinierter Rhinitisscore (gesamt)*** | | | | | | | |
| FAS-MI [a] (adjustierter Mittelwert) | 318 | 5,71 | 338 | 6,81 | 1,09 [0,35;1,84] | - | **0,004** |
| FAS [b] (adjustierter Mittelwert) | 284 | 5,53 | 298 | 6,76 | 1,22 [0,49;1,96] | 18 % | **0,001** |
| FAS [b] (Median) | 284 | 5,88 | 298 | 7,54 | 1,66 | 22 % | - |
| **vordefinierte sekundäre Schlüssel-endpunkte** | **N** | **Score** | **N** | **Score** | **Absoluter Unterschied[c]** | **Relativer Unterschied[d]** | **p-Wert** |
| ***Rhinitis-Symptomscore*** | | | | | | | |
| FAS [b] (adjustierter Mittelwert) | 284 | 2,76 | 298 | 3,30 | 0,54 [0,18;0,89] | 16 % | **0,003** |
| FAS [b] (Median) | 284 | 2,98 | 298 | 3,98 | 1,00 | 25 % | - |
| ***Rhinitis-Medikamentenscore*** | | | | | | | |
| FAS [b] (adjustierter Mittelwert) | 284 | 2,22 | 298 | 2,83 | 0,60 [0,08;1,13] | 21 % | **0,024** |
| FAS[b] (Median) | 284 | 2,83 | 298 | 4,00 | 1,17 | 29 % | - |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ***kombinierter Rhinokonjunktivitisscore (gesamt)*** | | | | | | | |
| FAS [b] (adjustierter Mittelwert) | 241 | 7,91 | 257 | 9,12 | 1,21 [0,13;2,28] | 13 % | **0,029** |
| FAS [b] (Median) | 241 | 8,38 | 257 | 10,05 | 1,67 | 17 % | **-** |
| ***Fragebogen zur Lebensqualität bei Rhinokonjunktivitis (RQLQ(S)) Score*** | | | | | | | |
| FAS [b] (adjustierter Mittelwert) | 229 | 1,38 | 240 | 1,58 | 0,19 [e] [0,02;0,37] | 12 % | **0,031** |
| FAS [b] (Median) | 229 | 1,25 | 240 | 1,46 | 0,21 | 14 % | **-** |
| **Post-hoc-Endpunkte** | **N** | **Anteil** | **N** | **Anteil** | **Chancenverhältnis (Odds ratio) [f] [95 % CL]** | | **p-Wert** |
| ***Wahrscheinlichkeit, einen Tag mit einer Rhinitis-Exazerbation zu haben*** | | | | | | | |
| FAS (Schätzung) [b] | 284 | 5,33 % | 298 | 11,14 % | 0,45 [0,28;0,72] | | **0,001** |
| ***Wahrscheinlichkeit, einen Tag mit einer Rhinitis-Exazerbation trotz der Anwendung von Pharmakotherapie zu haben*** | | | | | | | |
| FAS (Schätzung) [b] | 284 | 3,43 % | 298 | 6,50 % | 0,51 [0,32;0,81] | | **0,005** |

N: Zahl der Probanden in der Behandlungsgruppe mit auswertbaren Daten für die Analyse. CL: Grenzen des Konfidenzintervalls

[a] FAS-MI: Full Analysis Set mit multiplen Zuweisungen. Die Analyse behandelt Probanden, die die Studie vor der Wirksamkeitsanalyse abgebrochen haben, als zur Placebogruppe gehörend. Für die Primäranalyse (FAS-MI) war nur der absolute Unterschied vorher spezifiziert.

[b] FAS: Full Analysis Set. Alle verfügbaren Daten wurden komplett ausgewertet, d. h. die Probanden, die ihre Daten während der Wirksamkeitsanalyse zur Verfügung stellten.

[c] Absoluter Unterschied: Placebo minus 12 SQ-HDM, 95 % innerhalb Grenzen des Konfidenzintervalls.

[d] Relativer Unterschied zu Placebo: Placebo minus 12 SQ-HDM geteilt durch Placebo.

[e] Der Unterschied zwischen 12 SQ-HDM und Placebo wurde hauptsächlich bestimmt durch die Unterschiede in den drei Bereichen: Schlafprobleme, praktische Probleme und Nasensymptome.

[f] Odds Ratio (Chancenverhältnis) für Rhinitis-Exazerbationen: 12 SQ-HDM im Vergleich zu Placebo.

*Unterstützende Daten - allergische Rhinitis*

Eine randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Phase-II-Studie wurde in einer Allergenexpositionskammer mit 124 Erwachsenen mit Hausstaubmilben-induzierter allergischer Rhinitis durchgeführt. Vor jeder Allergenprovokation wurde die zur Behandlung der Allergie verwendete Pharmakotherapie der Probanden ausgewaschen. Bei der Allergenprovokation nach 24-wöchiger Behandlung mit 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM oder Placebo betrug der mittlere Rhinitis Symptomscore der Probanden in der Placebo-Gruppe 7,45 [6,57; 8,33] und in der 12 SQ-HDM-Gruppe 3,83 [2,94; 4,72]; dies entspricht einer absoluten Differenz von 3,62 und einer relativen Differenz von 49 % (95 % Konfidenzintervall [35 %; 60 %], p < 0,001). Der Unterschied zwischen 12 SQ-HDM und Placebo war ebenfalls statistisch signifikant nach 16 Wochen (Mittelwerte von 4,82 und 6,90, Differenz von 2,08, entsprechend 30 %, 95 % CI [17 %; 42 %], p < 0,001) und nach 8 Wochen (Mittelwerte von 5,34 und 6,71, Differenz von 1,37, entsprechend 20 %, 95 % CI [7 %, 33 %], p = 0,007).

***Allergisches Asthma:***

*MITRA-Studie (MT-04)*

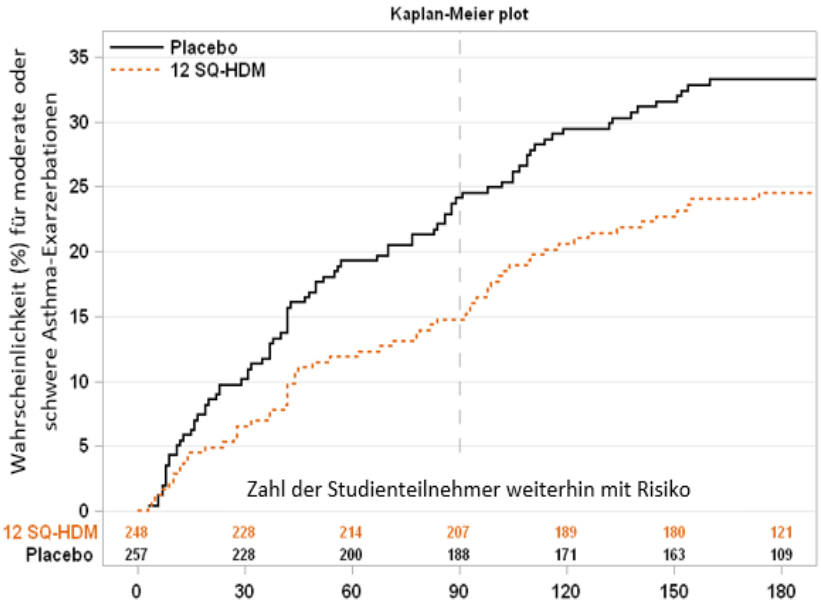
In die MITRA-Studie wurden 834 Erwachsene mit Hausstaubmilben-induziertem allergischen Asthma eingeschlossen, deren Asthma trotz täglicher Verwendung von inhalativen Kortikosteroiden (ICS) von 400 – 1.200 Mikrogramm Budesonid nicht gut kontrolliert war. Alle Patienten erhielten 7-12 Monate 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM oder Placebo zusätzlich zu ICS und kurzwirksamen Beta-Agonisten, bevor die ICS-Dosis reduziert wurde. Vor der Randomisierung wurde keine Titrationsphase durchgeführt, um die niedrigste Erhaltungsdosis von ICS zu bestimmen. In den letzten 6 Monaten der insgesamt 13- bis 18-monatigen Behandlung wurde die Wirksamkeit anhand der Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Asthma-Exazerbation unter der Reduktion von ICS beurteilt.

- Die Definition einer mittelschweren Asthma-Exazerbation wurde erfüllt, wenn der Studienteilnehmer eines oder mehrere der folgenden vier Kriterien erfüllte und dies zu einer Änderung der Behandlung führte:
  - Nächtliches Erwachen oder Zunahme der Symptome: nächtliches Erwachen aufgrund von Asthma mit Anwendung von kurzwirksamen Beta-Agonisten (SABA) in zwei aufeinanderfolgenden Nächten oder Anstieg

des täglichen Symptomscores von ≥ 0,75 über den Ausgangswert an zwei aufeinanderfolgenden Tagen.

- Erhöhte SABA Verwendung: Anstieg der SABA-Anwendung gegenüber dem Ausgangswert an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (Mindesterhöhung: 4 Hübe/Tag).
- Verschlechterung der Lungenfunktion: ≥ 20%ige Abnahme des PEF gegenüber dem Ausgangswert an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Morgen/Abenden oder ≥ 20%ige Abnahme des FEV1 gegenüber dem Ausgangswert.
- Arztbesuch: Besuch in der Notaufnahme/im Prüfzentrum zur Asthma-Behandlung, die keine systemischen Kortikosteroide erforderte.

- Eine schwere Asthma-Exazerbation war durch das Auftreten mindestens eines der beiden folgenden Kriterien definiert:
  - Bedarf an systemischen Kortikosteroiden für ≥ 3 Tage
  - Besuch einer Notaufnahme mit Bedarf an systemischen Kortikosteroiden oder Krankenhausaufenthalt für ≥ 12 Stunden.




**MITRA-Studie – Darstellung der primären Wirksamkeitsdaten: zeitliche Entwicklung des Risikos für moderate bis schwere Asthma-Exazerbationen während der Reduktion/des Absetzens von ICS.**

Der Zeitpunkt t = 0 in der Grafik ist der Zeitpunkt der ICS-Reduktion auf 50 %. Nach ungefähr 3 Monaten, d. h. zum Zeitpunkt t = 90 Tage, wurde das ICS bei den Probanden, die keine Exazerbation hatten, vollständig abgesetzt.

**Tabelle 3: Ergebnisse der MITRA-Studie (MT-04)**

| | 12 SQ-HDM | | Placebo | | Wirksamkeit 12 SQ-HDM im Vergleich zu Placebo | | p-Wert |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | n (%) | N | n (%) | Risiko-Verhältnis [95 % CL] | Risiko-Reduktion[a] | |
| **Primärer Endpunkt** | | | | | | | |
| Jede Exazerbation, moderat oder schwer (FAS-MI) [b] | 282 | 59 (21 %) | 277 | 83 (30 %) | **0,69** [0,50;0,96] | 31 % | **0,027** |
| Jede Exazerbation, moderat oder schwer (FAS) [c] | 248 | 59 (24 %) | 257 | 83 (32 %) | **0,66** [0,47;0,93] | 34 % | **0,017** |

| vordefinierte Analyse der Bestandteile des primären Endpunktes | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nächtliches Erwachen oder Anstieg der Symptome [c] | 248 | 39 (16 %) | 257 | 57 (22 %) | **0,64** [0,42;0,96] | 36 % | **0,031** |
| Erhöhte SABA Anwendung [c] | 248 | 18 (7 %) | 257 | 32 (12 %) | **0,52** [0,29;0,94] | 48 % | **0,029** |
| Verschlechterung der Lungenfunktion [c] | 248 | 30 (12 %) | 257 | 45 (18 %) | **0,58** [0,36;0,93] | 42 % | **0,022** |
| Schwere Exazerbation [c] | 248 | 10 (4 %) | 257 | 18 (7 %) | **0,49** [0,23;1,08] | 51 % | **0,076** |

N: Zahl der Probanden in der Behandlungsgruppe mit auswertbaren Daten für die Analyse.

n (%): Zahl und Prozentangaben der Probanden in der Behandlungsgruppe, die die Kriterien erfüllen.

CL: Grenzen des Konfidenzintervalls

[a] abgeschätzt durch Risiko-Verhältnis

[b] FAS-MI: Full Analysis Set mit multiplen Zuweisungen. Die Analyse behandelt Probanden, die die Studie vor der Wirksamkeitsanalyse abgebrochen haben, als zur Placebogruppe gehörend.

[c] FAS: Full Analysis Set. Alle verfügbaren Daten wurden komplett ausgewertet, d. h. die Probanden, die ihre Daten während der Wirksamkeitsanalyse zur Verfügung stellten.

Zusätzlich wurden Post-hoc-Analysen der Asthmasymptome und des Gebrauchs von symptomatischen Medikamenten in den letzten 4 Behandlungswochen vor Reduktion der inhalativen Kortikosteroide durchgeführt, um die Wirkung von ACARIZAX zusätzlich zu inhalativen Kortikosteroiden zu untersuchen. Die Analyse untersuchte die Asthma-Symptomscores am Tag und in der Nacht, nächtliches Erwachen und die Anwendung von SABA. Die Post-hoc-Analysen zeigten konsistente numerische Unterschiede für 12 SQ-HDM im Vergleich zu Placebo für alle untersuchten Parameter, die während der letzten 4 Wochen vor Reduktion der inhalativen Kortikosteroide untersucht wurden. Die Unterschiede waren nur für den Asthma- Tages Symptomscore (p = 0,0450) und die Wahrscheinlichkeit für „kein nächtliches Aufwachen“ (p = 0,0409) statistisch signifikant.

*Unterstützende Evidenz - allergisches Asthma*

In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-II-Studie wurden 604 Probanden (≥ 14 Jahre alt) mit Hausstaubmilben-induziertem allergischen Asthma, das mit inhalativen Kortikosteroiden (100-800 Mikrogramm) kontrolliert war, und mit einer klinischen Vorgeschichte von Hausstaubmilben-induzierter allergischer Rhinitis, auf 1, 3 oder 6 SQ-HDM oder Placebo randomisiert und für ca. 1 Jahr behandelt. Während des 4-wöchigen Zeitraums der Wirksamkeitsanalyse am Ende der Studie betrug die mittlere Veränderung der täglichen ICS-Dosis vom Ausgangswert 207,6 Mikrogramm Budesonid in der 6 SQ-HDM-Gruppe und 126,3 Mikrogramm in der Placebo-Gruppe, was einer absoluten Differenz von 81 Mikrogramm Budesonid pro Tag entspricht (95 % Konfidenzintervall [27; 136], p = 0,004). Die relative mittlere bzw. mediane ICS-Reduktion betrug 42 % bzw. 50 % für 6 SQ-HDM und 15 % bzw. 25 % für Placebo. In einer Post-hoc-Analyse einer Subgruppe (N = 108) von Patienten mit schlechterer Asthma-Kontrolle und einer ICS-Dosis ≥ 400 Mikrogramm Budesonid pro Tag betrug die durchschnittliche Veränderung der täglichen ICS-Dosis vom Ausgangswert 384,4 Mikrogramm Budesonid in der 6 SQ-HDM-Gruppe und 57,8 Mikrogramm in der Placebo-Gruppe. Dies entspricht einer absoluten Differenz zwischen 6 SQ-HDM und Placebo von 327 Mikrogramm Budesonid pro Tag (95 % CI [182; 471], p < 0,0001, Post-hoc-Analyse).

**Kinder und Jugendliche**

**Klinische Wirksamkeit bei Kindern**

Die Wirksamkeit der Behandlung mit ACARIZAX 12 SQ-HDM bei Hausstaubmilben-induzierten allergischen Atemwegserkrankungen bei Kindern wurde in zwei doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studien untersucht. Primäres Ziel der Studien war die Untersuchung der Wirksamkeit bei allergischer Rhinitis in der Studie MT-12 und die Untersuchung der Wirksamkeit bei allergischem Asthma in der Studie MT-11.

***Allergische Rhinitis:***

*Kinder im Alter von 5 - 11 Jahren*

*MATIC-Studie (MT-12)*

Die Wirksamkeit der Behandlung von Hausstaubmilben-induzierter allergischer Rhinitis mit ACARIZAX 12 SQ-HDM bei Kindern im Alter von 5 - 11 Jahren wurde in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie (MATIC-Studie (MT-12)) untersucht.

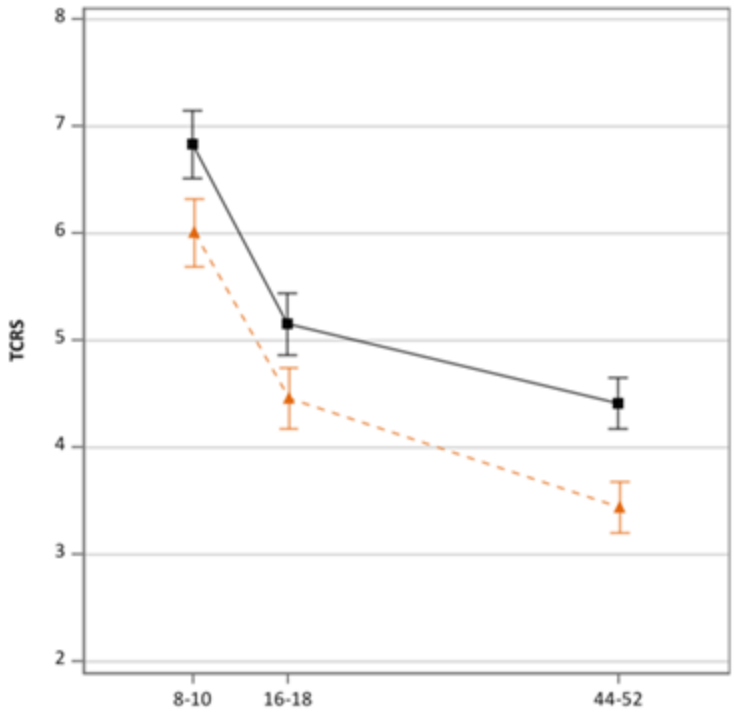
- Die MATIC-Studie (MT-12) umfasste 1458 Kinder (im Alter von 5 - 11 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer Hausstaubmilben-induzierter allergischer Rhinitis/Rhinokonjunktivitis (mittlerer kombinierter Gesamt-Rhinitisscore (TCRS) bei Baseline 18,3). Etwa 40 % der Studienpopulation gaben bei Baseline an, begleitendes Asthma zu haben. Die Probanden erhielten randomisiert eine etwa einjährige tägliche Behandlung mit 12 SQ-HDM oder Placebo und hatten freien Zugang zu standardisierter Rhinitis- und Konjunktivitis-Pharmakotherapie.

- Der primäre Endpunkt war der durchschnittliche tägliche kombinierte Gesamt-Rhinitisscore (TCRS), der während der letzten 8 Wochen der Behandlung ermittelt wurde.

  - Der tägliche TCRS ist die Summe aus dem täglichen Rhinitis-Symptomscore (DSS) und dem täglichen Rhinitis-Medikamentenscore (DMS). Der Rhinitis-Symptomscore bewertete 4 nasale Symptome (laufende Nase, verstopfte Nase, Niesen, juckende Nase) täglich auf einer Skala von 0 - 3 (keine, leichte, mittlere, schwere Symptome), entsprechend einer Gesamtskala von 0 - 12. Der Rhinitis-Medikamentenscore war die Summe der Scores für die Anwendung eines nasalen Steroids (max. 8 Punkte/Tag) und die Einnahme eines oralen Antihistaminikums (max. 4 Punkte/Tag), entsprechend einer Gesamtskala von 0 - 12. Die TCRS-Gesamtskala ist demzufolge 0 - 24.

- Nach einem Jahr Behandlung mit 12 SQ-HDM wurde ein absoluter Unterschied im adjustierten Mittelwert von 0,97 (95 % Konfidenzintervall [0,50; 1,44]) und ein relativer Unterschied von 22 % ($p < 0,0001$) im Vergleich zu Placebo festgestellt. Abhängig vom Status der allergischen Erkrankung kann der Behandlungseffekt zwischen Patienten variieren.

- Der Eintritt der klinischen Wirksamkeit wurde nach 8 Behandlungswochen beobachtet ($p = 0,01$).




**MATIC-Studie: zeitliche Entwicklung des kombinierten Gesamt-Rhinitisscores**

TCRS: kombinierter Gesamt-Rhinitisscore (Symptom- und Medikamentenscore).

TCRS wurde als Mittelwert einer 2-wöchigen Beurteilung erhoben, beginnend in Woche 8 und Woche 16.

Der primäre Endpunkt war der durchschnittliche tägliche TCRS während der letzten etwa 8 Wochen der Behandlung (Woche ~44 - 52).

Adjustierte Mittelwerte des durchschnittlichen TCRS über die Zeit mit Fehlerbalken für den Unterschied der adjustierten Mittelwerte. Nicht-überlappende Intervalle zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

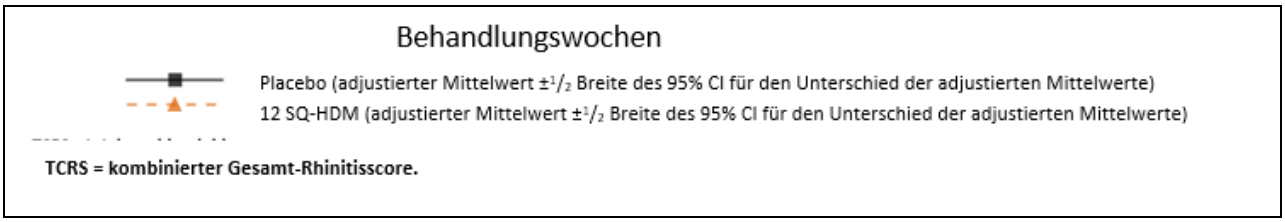



**Tabelle 4: Ergebnisse der MATIC-Studie (MT-12)**

| | 12 SQ-HDM | | Placebo | | Behandlungseffekt | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Primärer Endpunkt** | **N** | **Score** | **N** | **Score** | **absoluter Unterschied[b]** | **relativer Unterschied[c]** | **p-Wert** |
| ***kombinierter Rhinitisscore (gesamt)*** | | | | | | | |
| FAS[a] (adjustierter Mittelwert) | 693 | 3,44 | 706 | 4,41 | 0,97 [0,50; 1,44] | 22,0 % | **<0,0001** |
| Empfindlichkeits-schätzwert 1[e] | 727[f] | 3,45 | 731[f] | 4,42 | 0,97 [0,49;1,44] | 21,9 % | **<0,0001** |
| **vordefinierte sekundäre Schlüsselendpunkte** | **N** | **Score** | **N** | **Score** | **absoluter Unterschied[b]** | **relativer Unterschied[c]** | **p-Wert** |
| ***Rhinitis-Symptomscore*** | | | | | | | |
| FAS (adjustierter Mittelwert) | 693 | 1,50 | 706 | 1,92 | 0,43 [0,23; 0,62] | 22,2 % | **<0,0001** |
| ***Rhinitis-Medikamentenscore*** | | | | | | | |
| FAS (adjustierter Mittelwert) | 693 | 1,44 | 706 | 1,94 | 0,49 [0,18; 0,80] | 25,3 % | **0,0016** |
| ***kombinierter Rhinokonjunktivitisscore (gesamt)*** | | | | | | | |
| FAS (adjustierter Mittelwert) | 693 | 4,01 | 706 | 5,16 | 1,15 [0,58; 1,71] | 22,2 | **<0,0001** |
| **vordefinierte sekundäre Endpunkte** | **N** | **Score** | **N** | **Score** | **absoluter Unterschied[b]** | **relativer Unterschied[c]** | **p-Wert** |
| ***Fragebogen zur Lebensqualität bei pädiatrischer Rhinokonjunktivitis (PRQLQ)*** | | | | | | | |
| FAS (adjustierter Mittelwert) | 695 | 0,84 | 690 | 1,01 | 0,17 [0,08; 0,25] | 16,6 % | **<0,0001** |
| **vordefinierte sekundäre Endpunkte** | **N** | **Anteil** | **N** | **Anteil** | **Chancenverhältnis (Odds ratio)[d] [95 % CL]** | | **p-Wert** |
| ***Tage mit Exazerbation der Rhinitis*** | | | | | | | |
| FAS (Schätzung) | 693 | 0,025 | 706 | 0,044 | 0,56 [0,42; 0,74] | | **<0,0001** |
| ***Tage mit leichter Rhinitis*** | | | | | | | |
| FAS (Schätzung) | 693 | 0,318 | 706 | 0,209 | 1,77 [1,27 2,47] | | **0,0008** |
| **vordefinierte explorative Endpunkte** | **N** | **Anteil** | **N** | **Anteil** | **Chancenverhältnis (Odds ratio)[d] [95 % CL]** | | **p-Wert** |
| ***Tage ohne Rhinitissymptome*** | | | | | | | |
| FAS (Schätzung) | 693 | 0,200 | 706 | 0,116 | 1,90 [1,37; 2,66] | | **0,0002** |

N: Zahl der Probanden mit Beobachtungen, die zur Analyse beitragen. CL: Grenzen des Konfidenzintervalls

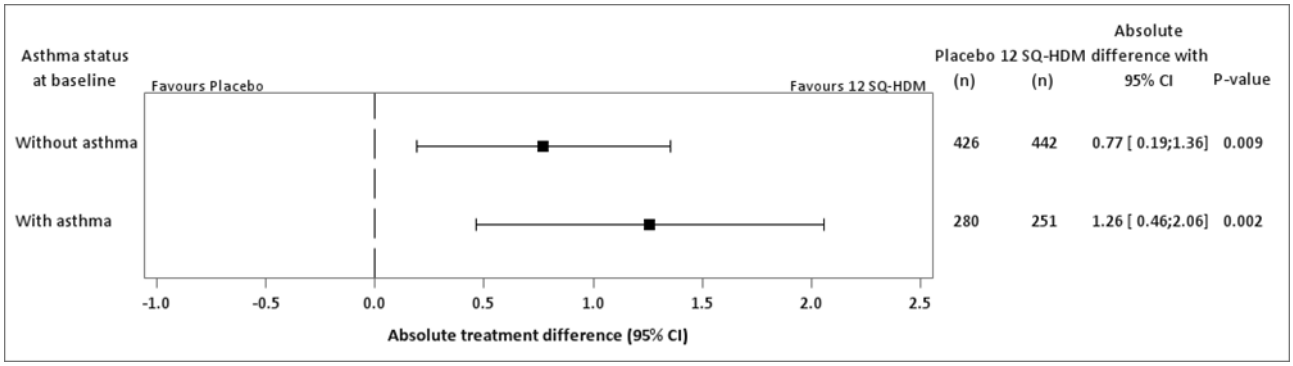
[a] FAS: Full Analysis Set. Alle verfügbaren Daten wurden vollständig verwendet, d. h. von Probanden, die während der Wirksamkeitsanalyse Daten zur Verfügung stellten.

[b] Absoluter Unterschied: Placebo minus 12 SQ-HDM, 95 % Konfidenzintervall.

[c] Relativer Unterschied zu Placebo: Placebo minus 12 SQ-HDM geteilt durch Placebo.
[d] Odds ratio (Chancenverhältnis) für Rhinitis-Exazerbationen, Tage mit leichter Rhinitis und Tage ohne Rhinitissymptome: 12 SQ-HDM im Vergleich zu Placebo. Tage mit Rhinitis-Exazerbationen: Tage mit einem Rhinitis-DSS von 6 oder von 5 mit einem einzelnen Symptom mit dem Score 3 (Symptom, das schwer zu ertragen ist: verursacht Beeinträchtigungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens und/oder des Schlafes).
[e] Schätzwert Studienmedikament: Bei Probanden, die aufgrund ausbleibender Wirksamkeit oder behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse die Behandlung abbrachen, wurden fehlende Endpunkte aus der Placebogruppe imputiert. Bei Behandlungsabbrüchen aufgrund anderer Gründe wurden fehlende Endpunkte aus der eigenen Behandlungsgruppe imputiert.
[f] Empfindlichkeitsschätzwert 1 beinhaltet N Probanden mit imputierten Beobachtungen.

Die Subgruppenanalyse des primären Endpunkts (TCRS) nach Asthmastatus bei Baseline hat bei Kindern mit gleichzeitig bestehendem Asthma beim adjustierten Mittelwert einen absoluten Unterschied von 1,26 (95 %-Konfidenzintervall [0,46; 2,06]) und bei Kindern ohne gleichzeitig bestehendes Asthma von 0,77 (95 %-Konfidenzintervall [0,19; 1,36]) ergeben. Eine gemeinsame Analyse von TCRS von 5 Studien der Phase III bei HDM-Patienten mit allergischer Rhinitis, die mit 12 SQ-HDM bzw. Placebo behandelt wurden, hat für den adjustierten Mittelwert einen absoluten Unterschied von 1,27 (95 %-Konfidenzintervall [0,82; 1,72]) bei Patienten mit gleichzeitig bestehendem Asthma (N = 1450) und von 0,81 (95 %-Konfidenzintervall [0,49; 1,13]) bei Patienten ohne gleichzeitig bestehendes Asthma (N=2595) ergeben.

**MATIC-Studie: Forest-Plot des Behandlungsunterschieds des durchschnittlichen täglichen TCRS in Subgruppen nach Asthmastatus bei Baseline – beobachteter Fall (FAS)**




CI = Konfidenzintervall, FAS = Full Analysis Set, n = Anzahl der Teilnehmer mit Werten, die zur Analyse beigetragen haben, TCRS = kombinierter Gesamt-Rhinitisscore

Vordefinierte Analysen Asthma-bezogener Endpunkte beurteilten den täglichen Asthma-Symptomscore, SABA-Anwendung, SABA-freie Tage und nächtliches Erwachen mit Anwendung von SABA. Die Ergebnisse zeigten numerische Unterschiede, die bei allen 4 Parametern 12 SQ-HDM konsistent gegenüber Placebo favorisierten. Die Unterschiede waren statistisch signifikant beim täglichen Asthma-Symptomscore (p = 0,0259) und beim nächtlichen Erwachen mit Anwendung von SABA (p = 0,0279).

*Kinder im Alter von 5 - 17 Jahren*

*MAPIT-Studie (MT-11)*

Primäres Studienziel war der Wirksamkeitsnachweis von ACARIZAX 12 SQ-HDM versus Placebo bei Kindern und Jugendlichen (5 - 17 Jahre) mit durch Hausstaubmilben ausgelöstem allergischen Asthma auf der Grundlage klinisch relevanter Asthmaexazerbationen nach mindestens viermonatiger Behandlung. ACARIZAX 12 SQ-HDM wurde als zusätzliche Therapie zur Asthma-Basistherapie (niedrig dosierte ICS plus lang wirkende β2-Agonisten [LABA] oder hoch-/mittelhoch dosierte ICS mit oder ohne LABA) verabreicht. Die Studienpopulation hatte auch eine durch Hausstaubmilben ausgelöste allergische Rhinitis beliebigen Schweregrades in der klinischen Vorgeschichte (kombinierter Gesamt-Rhinitisscore (TCRS) > 0 bei Baseline; TCRS-Mittelwert bei Baseline 9,0). MT-11 war nicht konzipiert, um die klinische Wirkung bei allergischer Rhinitis zu untersuchen. Die folgende Tabelle enthält die Ergebnisse der Rhinitis-Endpunkte TCRS, Rhinitis DSS und Rhinitis DMS.

**Tabelle 5: Ergebnisse der MAPIT-Studie (MT-11)**

| | 12 SQ-HDM | | Placebo | | Behandlungseffekt | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Vordefinierte zusätzliche sekundäre Endpunkte[a]** | **N** | **Score** | **N** | **Score** | **absoluter Unterschied[b]** | **relativer Unterschied[c]** | **p-Wert[d]** |
| ***kombinierter Rhinitisscore*** | | | | | | | |
| FAS[e] (adjustierter Mittelwert) | 253 | 2,16 | 259 | 2,46 | 0,30 [-0,22; 0,81] | 12,1 % | **0,2597** |
| ***Rhinitis-Symptomscore*** | | | | | | | |
| FAS (adjustierter Mittelwert) | 253 | 0,55 | 259 | 0,67 | 0,12 [-0,04; 0,28] | 18,2 % | **0,1349** |
| ***Rhinitis-Medikamentenscore*** | | | | | | | |
| FAS (adjustierter Mittelwert) | 253 | 1,27 | 259 | 1,40 | 0,12 [-0,24; 0,48] | 8,8 % | **0,5071** |

FAS: Full Analysis Set. N: Anzahl der Teilnehmer mit Werten, die zur Analyse beigetragen haben.
[a] Rhinitis-Endpunkte
[b] Absoluter Unterschied: Placebo minus 12 SQ-HDM, 95 % Konfidenzintervall.
[c] Relativer Unterschied zu Placebo: Placebo minus 12 SQ-HDM geteilt durch Placebo.
[d] Die p-Werte wurden nicht nach Multiplizität korrigiert. Daher sind die Analysen als explorativ zu bewerten.
[e] Alle verfügbaren Daten wurden vollständig verwendet, d. h. von Probanden, die während der Wirksamkeitsanalyse Daten zur Verfügung stellten.

*Jugendliche im Alter von 12-17 Jahren*

Die Wirksamkeit der Behandlung mit ACARIZAX 12 SQ-HDM bei durch Hausstaubmilben ausgelöster allergischer Rhinitis wurde in zwei doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien (P001 und TO-203-3-2) untersucht. In diesen Studien waren neben Erwachsenen auch jugendliche Probanden eingeschlossen.

- Die P001-Studie umfasste 189 Jugendliche (von insgesamt 1482 randomisierten Probanden) mit mittelschwerer bis schwerer Hausstaubmilben-induzierter allergischer Rhinitis/ Rhinokonjunktivitis mit oder ohne Asthma. Die Probanden erhielten randomisiert eine etwa einjährige tägliche Behandlung mit 12 SQ-HDM oder Placebo und hatten freien Zugang zur standardisierten Rhinitis-Pharmakotherapie.

  Der primäre Endpunkt war der durchschnittliche tägliche kombinierte Gesamt-Rhinitisscore (TCRS), der während der letzten 8 Wochen der Behandlung ermittelt wurde.

  Nach einem Jahr Behandlung mit 12 SQ-HDM wurde in der jugendlichen Gruppe ein absoluter Unterschied im Median von 1,0 (95 % Konfidenzintervall [0,1; 2,0]) und ein relativer Unterschied von 22 % (p = 0,024) im Vergleich zu Placebo festgestellt (Tabelle 6).

- Die TO-203-3-2-Studie umfasste 278 Jugendliche (von insgesamt 851 randomisierten Probanden) mit mittelschwerer bis schwerer Hausstaubmilben-induzierter allergischer Rhinitis. Die Probanden erhielten randomisiert eine etwa einjährige tägliche Behandlung mit 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM oder Placebo und hatten freien Zugang zur standardisierten Rhinitis-Pharmakotherapie.

  Der primäre Endpunkt war der durchschnittliche tägliche TCRS, der während der letzten 8 Wochen der Behandlung ermittelt wurde.

  Am Ende der Studie, nach einem Jahr Behandlung mit 12 SQ-HDM, wurde in der jugendlichen Gruppe ein absoluter Unterschied im Mittel von 1,0 (95 % Konfidenzintervall [0,1; 1,9], p = 0,037) und ein relativer Unterschied von 20 % im Vergleich zu Placebo festgestellt (Tabelle 6).

**Tabelle 6: Ergebnisse der Jugendlichen-Untergruppen der Studien P001 und TO-203-3-2**

| | 12 SQ-HDM | | Placebo | | Behandlungseffekt | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Primärer Endpunkt: TCRS** | **N** | **Anteil** | **N** | **Anteil** | **Absoluter Unterschied** | **Relativer Unterschied [d]** | **p-Wert** |
| ***P001*** | | | | | | | |
| FAS (adjustierter Mittelwert) | 76 | 3,6 | 84 | 4,8 | 1,2 [a] [0,1;2,3] | 25 % | **<0,05** |
| FAS (Median) | 76 | 3,3 | 84 | 4,3 | 1,0 [b] [0,1;2,0] | 22 % | **0,024** |
| ***TO-203-3-2*** | | | | | | | |
| FAS (adjustierter Mittelwert) | 99 | 4,1 | 92 | 5,1 | 1,0 [c] [0,1;1,9] | 20 % | **0,037** |
| FAS (Median) | 99 | 4,2 | 92 | 5,2 | 1,0 | 19 % | **-** |

TCRS: kombinierter Gesamt-Rhinitisscore
[a]: ANCOVA
[b]: Hodges-Lehmann Schätzung mit 95 % Konfidenz Intervallen (primäre Analyse in der Studie P001)
[c]: Lineares Mixed Effekt Modell (primäre Analyse in der Studie TO-203-3-2)
[d]: Relativer Unterschied zu Placebo: Placebo minus 12 SQ-HDM geteilt durch Placebo.

***Allergisches Asthma:***

*Kinder im Alter von 5 - 17 Jahren*

In die MAPIT-Studie (MT-11) wurden 533 Kinder und Jugendliche (5 - 17 Jahre) mit Hausstaubmilben-induziertem allergischen Asthma eingeschlossen. Die Probanden hatten in ihrer Vorgeschichte noch nicht lange zurückliegende Asthma-Exazerbationen während sie Arzneimittel zur Kontrolle ihres Asthmas verwendeten (niedrigdosierte ICS plus LABA oder mittel-/hochdosierte ICS mit oder ohne LABA). Die Probanden wurden randomisiert für etwa 24 - 30 Monate täglich mit 12 SQ-HDM oder Placebo behandelt, zusätzlich zu ihren Arzneimitteln zur Kontrolle ihres Asthmas. Der primäre Endpunkt war die jährliche Rate an klinisch relevanten Asthma-Exazerbationen, berechnet als jährliche Anzahl an Exazerbationen pro Proband während des Zeitraums der Wirksamkeitsbeurteilung.

Die adjustierte Verhältnisrate (12 SQ-HDM geteilt durch Placebo) favorisierte 12 SQ-HDM, jedoch gab es zwischen den Behandlungsgruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied beim Behandlungseffekt (Verhältnisrate = 0,89, 95 % CI [0,60; 1,31], p = 0,54).

Bei den in die MAPIT-Studie (MT-11) aufgenommenen Probanden war die Asthma-Exazerbationsrate während der Studie in beiden Behandlungsgruppen im Allgemeinen niedrig und verringerte sich während der COVID-19-Pandemie um ungefähr 67 % im Vergleich zum Niveau vor der COVID-19-Pandemie. Dies hat eventuell die Tatsache beeinflusst, dass es nicht möglich war, einen statistisch signifikanten Unterschied festzustellen (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ACARIZAX eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern unter 5 Jahren mit Hausstaubmilben-induzierten allergischen Erkrankungen der Atemwege (Behandlung von allergischer Rhinitis, Behandlung von Asthma) gewährt.

Ältere Menschen

ACARIZAX ist für Patienten über 65 Jahren nicht zugelassen (siehe Abschnitt 4.2). Es sind begrenzt Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit für Patienten über 65 Jahren verfügbar.

Langzeitbehandlung

Internationale Leitlinien empfehlen für die Allergie-Immuntherapie eine Behandlungsdauer von 3 Jahren, um einen krankheitsmodifizierenden Effekt zu erreichen. Für eine Behandlung mit ACARIZAX liegen aus der MITRA-Studie Wirksamkeitsdaten für einen Behandlungszeitraum von 18 Monaten vor. Die Langzeitwirksamkeit wurde nicht untersucht.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Es wurden keine klinischen Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik und des Metabolismus von ACARIZAX durchgeführt. Die Wirkung der Allergie-Immuntherapie wird durch immunologische Mechanismen vermittelt und es stehen nur begrenzt Informationen über die pharmakokinetischen Eigenschaften zur Verfügung.

Die aktiven Moleküle eines Allergenextraktes bestehen hauptsächlich aus Proteinen. Studien für Produkte zur sublingualen Allergie-Immuntherapie haben gezeigt, dass keine passive Absorption des Allergens durch die Mundschleimhaut stattfindet. Die Datenlage deutet darauf hin, dass das Allergen über die Mundschleimhaut durch dendritische Zellen, insbesondere Langerhans-Zellen, aufgenommen wird. Man geht davon aus, dass die nicht auf diese Weise absorbierten Allergene im Lumen des Gastrointestinaltraktes zu Aminosäuren und kleinen Polypeptiden hydrolysiert werden. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die in ACARIZAX enthaltenen Allergene nach sublingualer Verabreichung in nennenswertem Umfang in das Gefäßsystem absorbiert werden.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Konventionelle Studien zur allgemeinen Toxizität und Reproduktionstoxizität bei Mäusen ließen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Gelatine (aus Fisch gewonnen)

Mannitol

Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminiumblisterstreifen mit entfernbarer Aluminiumfolie in einem Umkarton. Jeder Blisterstreifen enthält 10 Lyo-Tabletten zur sublingualen Anwendung.

Packungsgrößen: 30 (3 x 10) Lyo-Tabletten
90 (9 x 10) Lyo-Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Orifarm GmbH, Fixheider Str. 4, 51381 Leverkusen

Tel.: +49 2171 7077-115

Fax: +49 2171 7077-836

E-Mail:DE_Regulatory@orifarm.com

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

PEI.H.12049.01.1

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

10.12.2020

**10. Stand der Information**

Dezember 2024

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig.