

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ACARIZAX 12 SQ-HDM sublingvální lyofilizát

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Standardizovaný alergenový extrakt z roztočů domácího prachu *Dermatophagoides pteronyssinus* a *Dermatophagoides farinae*, 12 SQ-HDM\* na sublingvální lyofilizát.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

\*[SQ-HDM je jednotka dávky pro ACARIZAX. SQ je metoda standardizace biologické účinnosti, obsahu hlavního alergenu a komplexity alergenového extraktu. HDM je zkratka pro roztoče domácího prachu (*house dust mite*).]

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Sublingvální lyofilizát

Bílý až téměř bílý kruhový sublingvální lyofilizát s vyraženým označením, sušený mrazem.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ACARIZAX je indikován k léčbě dospělých pacientů (18-65 let) s klinickou anamnézou a pozitivním testem citlivosti na roztoče domácího prachu (kožní prick test a/nebo specifické IgE) s nejméně jednou z následujících podmínek:

- Středně těžká až těžká alergická rinitida způsobená roztoči domácího prachu přetrvávající i přes léčbu přípravky ulevujícími od příznaků
- Alergické astma vyvolané roztoči domácího prachu, které není dobře kontrolované inhalačními kortikosteroidy a je spojené s mírnou až těžkou alergickou rinitidou způsobenou roztoči domácího prachu. Před zahájením léčby má být stav astmatu pacientů pečlivě vyhodnocen (viz bod 4.3).

Acarizax je indikován u dětí (5-17 let) s klinickou anamnézou a pozitivním testem citlivosti na roztoče domácího prachu (kožní prick test a/nebo specifické IgE) se středně těžkou až těžkou alergickou rinitidou způsobenou roztoči domácího prachu přetrvávající i přes léčbu přípravky ulevujícími od příznaků.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Doporučená denní dávka pro děti a dospělé (5-65 let) je jeden sublingvální lyofilizát denně (12 SQ-HDM).

Nástup klinického efektu lze očekávat 8-14 týdnů po zahájení léčby. Mezinárodní doporučené postupy uvádí délku léčby alergenovou imunoterapií k dosažení modifikace onemocnění 3 roky. Údaje o účinnosti jsou k dispozici pro 18měsíční léčbu přípravkem ACARIZAX u dospělých; nejsou

k dispozici údaje pro 3letou léčbu (viz bod 5.1). Pokud nedojde ke zlepšení během prvního roku léčby, není indikace k pokračování léčby přípravkem ACARIZAX.

### Pediatrická populace

Alergická rinitida: Dávkování je u dětí (5-17 let) stejné jako u dospělých. Klinické zkušenosti s léčbou alergické rinitidy přípravkem ACARIZAX u dětí mladších 5 let nejsou dosud k dispozici.

ACARIZAX není určen k léčbě alergické rinitidy u dětí mladších 5 let. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 4.8 a 5.1.

Alergické astma: Účinnost léčby alergického astmatu přípravkem ACARIZAX u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. ACARIZAX není určen k léčbě alergického astmatu u dětí mladších 18 let.

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 4.8 a 5.1.

### Starší pacienti

Klinická účinnost imunoterapie přípravkem ACARIZAX u pacientů starších 65 let nebyla dosud stanovena. ACARIZAX není určen k užívání pro pacienty starší 65 let (viz bod 5.1).

### Způsob podání

Léčba přípravkem ACARIZAX má být zahájena lékaři, kteří mají zkušenost s terapií alergických onemocnění.

První sublingvální lyofilizát má být podán pod dohledem lékaře a pacient má být monitorován nejméně půl hodiny, aby bylo možné konzultovat a případně léčit jakékoli bezprostřední nežádoucí účinky.

ACARIZAX je sublingvální lyofilizát. Sublingvální lyofilizát se má vyjmout z blistru suchými prsty ihned po otevření blistru a vložit pod jazyk, kde se rozpustí.

Asi minutu se nemá polykat. Během následných pěti minut se nemá nic jíst ani pít.

Pokud je léčba přípravkem ACARIZAX přerušena po dobu kratší než 7 dní, může pacient znovu v léčbě pokračovat. Pokud je léčba přípravkem ACARIZAX přerušena po dobu delší než 7 dní, doporučuje se před opětovným zahájením léčby kontaktovat lékaře.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku (úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1).

Pacienti s  $FEV_1 < 70\%$  prediktivní hodnoty (po přiměřené farmakologické léčbě) na počátku léčby.

Pacienti se těžkou exacerbací astmatu v posledních 3 měsících.

U pacientů s astmatem, kteří prodělávají akutní infekci respiračního traktu, by mělo být zahájení léčby přípravkem ACARIZAX odloženo do doby úplného vyléčení infekce.

Pacienti s aktivním nebo nekompensovaným autoimunitním onemocněním, imunodefekty, imunodeficiencí, imunosupresí nebo aktivním maligním nádorovým onemocněním.

Pacienti s těžkým akutním zánětem nebo poraněním v dutině ústní (viz bod 4.4).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Astma

Astma je známým rizikovým faktorem těžkých systémových alergických reakcí.

Pacienti mají být poučeni, že přípravek ACARIZAX není určen k léčbě akutní exacerbace astmatu.

V případě akutní exacerbace astmatu mají být podána krátkodobě působící bronchodilatancia. Pokud krátkodobě působící bronchodilatancia nejsou účinná nebo je třeba více inhalací než obvykle, pacient musí vyhledat lékařskou pomoc.

Pacienti musí být informováni, že v případě náhlého zhoršení astmatu je třeba ihned vyhledat lékařskou pomoc.

Přípravek ACARIZAX má být zpočátku užíván jako doplňková léčba, nikoli jako náhrada stávající léčby astmatu. Po zahájení léčby přípravkem ACARIZAX se nedoporučuje náhlé přerušování preventivní antiastmatické medikace. Snižování dávek medikace má probíhat postupně pod lékařským dohledem podle doporučených postupů pro léčbu astmatu.

#### Těžké systémové alergické reakce

Léčba musí být přerušena a okamžitě kontaktován lékař v případě těžkých systémových alergických reakcí, těžké exacerbace astmatu, angioedému, obtíží s polykáním, dýchacích obtíží, změn hlasu, hypotenze nebo pocitu plnosti v hrdle. Nástup systémových příznaků může zahrnovat zrudnutí, pruritus, pocit tepla, celkový diskomfort a neklid/úzkost.

Lékem první volby těžké systémové alergické reakce je adrenalin. U pacientů léčených tricyklickými antidepresivy, inhibitory monoaminoxidázy (MAO) a/nebo inhibitory katechol-O-methyltransferázy (COMT) mohou být účinky adrenalinu zesíleny, s možnými fatálními důsledky. Účinky adrenalinu mohou být sníženy u pacientů léčených beta-blokátory.

U pacientů se srdečním onemocněním může být riziko systémových alergických reakcí zvýšené. Klinické zkušenosti s léčbou přípravkem ACARIZAX u pacientů se srdečním onemocněním jsou omezené.

Toto je nutno vzít v úvahu před zahájením alergenové imunoterapie.

Zahájení léčby přípravkem ACARIZAX má být pečlivě zváženo u pacientů, kteří v minulosti prodělali systémovou alergickou reakci po subkutánním podání imunoterapeutického přípravku s obsahem alergenu roztočů domácího prachu, a k dispozici mají být prostředky k léčbě případných reakcí. Toto je založeno na postmarketingových zkušenostech obdobného přípravku ve formě sublingválních tablet určených k imunoterapii alergie na travní pyly. Tyto zkušenosti naznačují, že riziko těžkých systémových reakcí může být zvýšeno u pacientů, u kterých se v minulosti rozvinula těžká systémová alergická reakce po subkutánní imunoterapii travními pyly.

#### Zánět v ústní dutině

U pacientů s těžkým zánětlivým onemocněním v ústní dutině (např. orální lichen planus, vřed nebo afty úst), s poraněním v ústní dutině nebo po operaci v ústní dutině včetně extrakce zubu nebo po ztrátě zubu má být zahájení léčby odloženo a probíhající léčba dočasně přerušena, aby bylo umožněno zhojení v ústní dutině.

#### Místní alergické reakce

Při léčbě přípravkem ACARIZAX je pacient vystaven alergenu, který způsobuje alergické příznaky. Proto lze očekávat místní alergické projevy v průběhu léčby. Tyto reakce jsou obvykle mírné až středně těžké, ale mohou se vyskytnout těžší orofaryngeální reakce. Pokud se u pacienta v průběhu léčby objeví významné místní alergické reakce, má být zváženo podání protialergické léčby (např. antihistaminik).

#### Eozinofilní ezofagitida

V souvislosti s léčbou přípravkem ACARIZAX byly hlášeny případy eozinofilní ezofagitidy. Pacienti s těžkými nebo perzistujícími gastroesofageálními příznaky, jako je dysfagie nebo dyspepsie, musí užívání přípravku ACARIZAX přerušit a musí vyhledat lékařskou pomoc.

#### Autoimunitní onemocnění v remisi

K dispozici jsou omezené údaje o alergické imunoterapii u pacientů s autoimunitním onemocněním v remisi. Proto má být ACARIZAX u těchto pacientů předepisován s opatrností.

#### Potravinová alergie

ACARIZAX může obsahovat stopy rybích bílkovin. Dostupné údaje nenaznačují zvýšené riziko alergických reakcí u pacientů s alergií na ryby.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí u lidí a nebyly dosud zjištěny žádné potenciální lékové interakce. Současná léčba symptomatickými protialergickými léky může zvyšovat míru tolerance pacienta k imunoterapii. Tuto skutečnost je třeba vzít v úvahu při přerušení léčby těmito přípravky.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o klinických zkušenostech s užíváním přípravku ACARIZAX u těhotných žen. Studie na zvířatech nenaznačují zvýšené riziko pro plod. V těhotenství nemá být léčba přípravkem ACARIZAX zahajována. Jestliže během léčby žena otěhotní, může léčba pokračovat po vyhodnocení celkového stavu pacientky (včetně plicních funkcí) a reakcí na předchozí podávání přípravku ACARIZAX. U pacientek s již existujícím astmatem se během těhotenství doporučuje zvýšený dohled.

##### Kojení

O užívání přípravku ACARIZAX v období kojení nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Účinky na kojené děti se nepředpokládají.

##### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se fertility a užívání přípravku ACARIZAX. V opakovaných testech toxicity na myších nebyly pozorovány žádné účinky na reprodukční orgány u obou pohlaví.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

ACARIZAX nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### *Souhrn bezpečnostního profilu*

Pacienti, kteří budou užívat přípravek ACARIZAX, mohou očekávat zejména mírné až středně těžké místní alergické reakce, které se objevují během prvních dnů léčby a poté znovu s pokračující léčbou ustupují (1-3 měsíce) (viz bod 4.4). Ve většině případů lze reakci očekávat do 5 minut po každém jednotlivém podání přípravku ACARIZAX a ústup po několika minutách až hodinách. Mohou se vyskytnout těžší orofaryngeální alergické reakce (viz bod 4.4).

Byly hlášeny izolované případy těžkého akutního zhoršení astmatických příznaků. Pacienti, u kterých jsou rizikové faktory známé, nesmí léčbu přípravkem ACARIZAX zahajovat (viz bod 4.3).

##### *Tabulkový přehled nežádoucích účinků*

Následující tabulka nežádoucích účinků vychází z údajů z placebem kontrolovaných klinických studií sledujících užívání přípravku ACARIZAX u dospělých a dospívajících (více než 2 100 pacientů léčených přípravkem ACARIZAX) s alergickou rinitidou vyvolanou roztoči domácího prachu a/nebo s astmatem a ze spontánních hlášení.

Nežádoucí účinky jsou rozděleny do skupin podle četnosti výskytu, v souladu s databází MedDRA: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) a vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Četnost</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
<i>Infekce a infestace</i>	Velmi časté	Nazofaryngitida
	Časté	Bronchitida, faryngitida, rinitida, sinusitida
	Méně časté	Laryngitida
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Méně časté	Anafylaktická reakce
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	Dysgeuzie
	Méně časté	Závrať, parestézie
<i>Poruchy oka</i>	Časté	Svědění oka
	Méně časté	Alergická konjunktivitida
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	Velmi časté	Ušní pruritus
	Méně časté	Ušní diskomfort
<i>Srdeční poruchy</i>	Méně časté	Palpitace
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Velmi časté	Podráždění hrdla
	Časté	Astma, kašel*, dysfonie, dyspnoe, orofaryngeální bolest, faryngeální edém
	Méně časté	Nazální kongesce, nazální diskomfort, nazální edém, faryngeální erytém, rinorea, kýchání, pocit staženého hrdla, tonzilární hypertrofie
	Vzácné	Laryngeální edém, nazální obstrukce, tracheální edém
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Velmi časté	Edém rtu, otok úst, orální svědění
	Časté	Bolest břicha, průjem, dysfagie, dyspepsie, refluxní choroba jícnu, glosodynie, glositida, pruritus rtu, vřed úst, bolest úst, svědění jazyka, nauzea, orální diskomfort, erytém ústní sliznice, orální parestézie, stomatitida, otok jazyka, zvracení
	Méně časté	Sucho v ústech, bolest rtu, vřed rtu, ezofageální iritace, puchýře na ústní sliznici, zvětšení slinné žlázy, hypersekrece slin
	Vzácné	Eozinofilní ezofagitida
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Časté	Pruritus, kopřivka
	Méně časté	Erytém, vyrážka
	Vzácné	Angioedém
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Časté	Hrudní diskomfort, únava
	Méně časté	Malátnost, pocit cizího tělesa

#### *Popis vybraných nežádoucích účinků*

Jestliže se u pacienta objeví v důsledku léčby výrazné nežádoucí účinky, má se zvážit podání antialergik.

Po uvedení na trh byly hlášeny závažné systémové alergické reakce včetně anafylaktických reakcí. Proto je lékařský dohled při prvním podání sublingválního lyofilizátu důležitým opatřením (viz bod 4.2). Při dávkách následujících po počáteční dávce se však také vyskytly případy závažné systémové alergické reakce.

V případě akutního zhoršení astmatických příznaků anebo těžkých systémových alergických reakcí, angioedému, polykacích potíží, ztíženého dýchání, změn hlasu, hypotenze nebo pocitu plnosti v hrdle se musí ihned kontaktovat lékař. Byla hlášena hypertenzní krize po respirační tísní krátce po podání přípravku ACARIZAX. V takových případech se musí léčba přerušit natrvalo, nebo dokud lékař neurčí jinak.

\* V klinických studiích byl kašel pozorován se stejnou frekvencí pro ACARIZAX a pro placebo.

#### Pediatrická populace

### *Dospívající ve věku 12-17 let*

Nežádoucí účinky u dospívajících jsou hlášeny s podobnou frekvencí, podobného typu a závažnosti jako u dospělých.

### *Děti ve věku 5-11 let*

Celkově byl bezpečnostní profil u dětí léčených přípravkem ACARIZAX podobný profilu pozorovanému u dospělých a dospívajících. Většina nežádoucích účinků byla mírné až středně těžké závažnosti a ve srovnání s dospělými/dospívajícími měla podobnou kategorii četnosti. U dětí s astmatem byl celkový bezpečnostní profil podobný profilu u dětí bez astmatu. Bezpečnostní profil přípravku ACARIZAX u dětí je primárně založen na údajích z dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných, mnohonárodních klinických hodnocení (přibližně 900 dětí léčených přípravkem ACARIZAX) s aktivním hlášením předdefinovaných lokálních nežádoucích účinků během prvních 28 dnů léčby.

Ve srovnání se studii provedenými u dospělých a dospívajících byly ve studiích provedených u dětí pozorovány s vyšší frekvencí následující nežádoucí účinky:

Bolest břicha, průjem, dysgeuzie, glosodynie, vřed úst, nauzea, faryngeální edém a otok jazyka patří do kategorie četnosti velmi časté ( $\geq 1/10$ ). Všechny tyto nežádoucí účinky byly mezi předdefinovanými hlášenými nežádoucími účinky.

Symptomy alergické konjunktivitidy byly hlášeny s četností časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ).

Angioedém a eozinofilní ezofagitida byly hlášeny s četností méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ).

### *Děti ve věku < 5 let*

U dětí ve věku < 5 let nejsou k dispozici žádné údaje o léčbě přípravkem ACARIZAX.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## **4.9 Předávkování**

Ve studiích fáze I byli dospělí pacienti s alergií na roztoče domácího prachu vystaveni dávce až 32 SQ-HDM. U dětí (5-17 let) nejsou k dispozici žádné údaje o expozici dávkám převyšující denní doporučenou dávku 12 SQ-HDM.

Pokud jsou užívány dávky vyšší než doporučená denní dávka, zvyšuje se riziko nežádoucích účinků, včetně systémových alergických reakcí nebo těžkých místních alergických reakcí. V případě těžkých reakcí jako je angioedém, polykací obtíže, ztížené dýchání, změny hlasu nebo pocit plnosti v hrdle je nutné okamžité zhodnocení stavu lékařem. Tyto reakce se musí léčit pomocí příslušné symptomatické medikace.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Extrakty alergenů, domácí prach, roztoči  
ATC kód: V01AA03

### Mechanismus účinku

ACARIZAX je přípravkem alergenové imunoterapie. Alergenová imunoterapie s alergenovými přípravky spočívá v opakovaném podávání alergenů pacientům s alergií, aby došlo k modifikaci imunologické odpovědi na expozici alergenem.

Cílem farmakodynamického účinku alergenové imunoterapie je imunitní systém, ale úplný a přesný mechanismu děje vyvolávající klinický účinek není ještě zcela znám. Ukázalo se, že léčba přípravkem ACARIZAX zvyšuje specifické IgG<sub>4</sub> na roztoče domácího prachu a navodí systémovou protilátkovou odpověď, tím že kompetují s IgE o vazbu na alergeny roztočů domácího prachu. Tento účinek lze pozorovat již po 4 týdnech léčby.

Účinek přípravku ACARIZAX cílí na příčinu respiračních onemocnění vyvolaných roztoči domácího prachu a klinický efekt byl prokázán jak pro horní tak pro dolní cesty dýchací. Přípravek ACARIZAX poskytuje podpůrnou ochranu, což vede ke zlepšení kontroly onemocnění, vyšší kvalitě života, která se projevuje úlevou od příznaků, nižší potřebou dalších léků a snížením rizika exacerbace onemocnění.

### Klinická účinnost u dospělých

Účinnost léčby přípravkem ACARIZAX 12 SQ-HDM u respiračních alergických onemocnění vyvolaných roztoči domácího prachu byla vyhodnocena ve dvou dvojitě zaslepených, randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích s různými cílovými parametry a v různých populacích pacientů. Dvě třetiny subjektů byly senzitivní k dalším alergenům kromě alergenů roztočů domácího prachu. Senzitivita pouze k roztočům domácího prachu nebo k roztočům domácího prachu a zároveň dalšímu jednomu nebo více alergenům neměla vliv na výsledky studie.

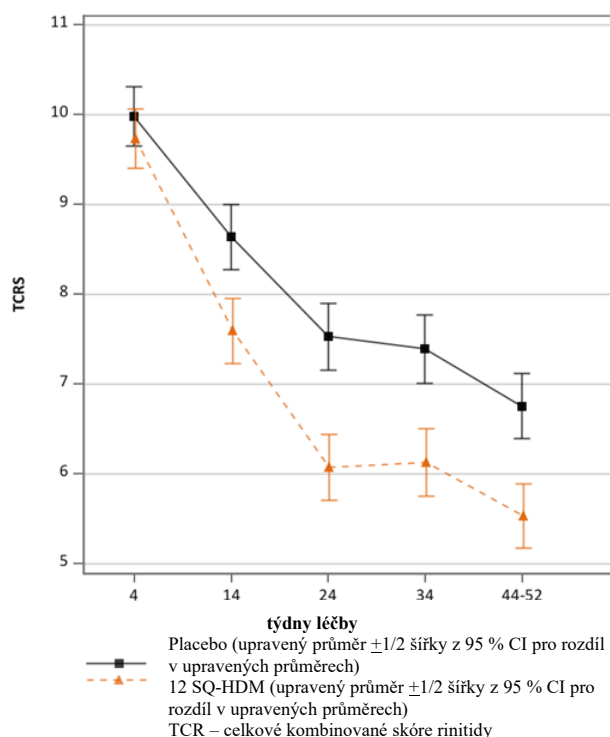
Byly též prezentovány podporující důkazy ze studie z expoziční alergenové komory a ze studie provedené s nižšími dávkami.

### ***Alergická rinitida:***

#### Studie MERIT (MT-06)

- Studie MERIT zahrnovala 992 dospělých, kteří měli středně těžkou až těžkou alergickou rinitidu vyvolanou roztoči domácího prachu a užívali léky proti rinitidě. Subjekty byly randomizovány do skupin užívajících 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM nebo placebo denně po dobu jednoho roku a všichni měli přístup ke standardní farmakoterapii rinitidy. Během celé studie docházely subjekty hodnocení na kontrolu ke specialistovi přibližně každé 2 měsíce.
- Primárním cílovým parametrem bylo průměrné denní celkové kombinované skóre rinitidy (average daily total combined rhinitis score - TCRS) hodnocené v průběhu posledních 8 týdnů léčby.
  - TCRS bylo součtem skóre symptomů rinitidy a skóre medikace rinitidy. V rámci skóre symptomů rinitidy se denně vyhodnocovaly 4 nasální symptomy (příznaky rýmy, ucpaný nos, svědění nosu, kýchání) na škále hodnot 0-3 (žádné, mírné, středně těžké, těžké symptomy), tj. rozsah stupnice byl 0-12. Skóre medikace rinitidy bylo součtem podaných nasálních kortikosteroidů (2 body za 1 vstřík, max. 4 vstříky denně) a perorálních antihistaminik (4 body/1 tableta, max. 1 tableta denně), tj. rozsah: 0-12. Tedy TCRS škála hodnot byla: 0-24.
- Dalšími předem definovanými klíčovými sekundárními cílovými parametry bylo celkové kombinované skóre rinokonjunktivitidy a kvalita života s rinokonjunktivitidou (rhinoconjunctivitis quality of life - RQLQ).
- Byly též provedeny post-hoc analýzy dnů s exacerbací rinitidy pro ilustraci klinické relevance výsledků.
  - Exacerbace rinitidy byla definovaná jako den, kdy se subjekt vrátil na tak vysokou úroveň symptomů, která byla vstupním kritériem pro přijetí do studie: skóre

symptomů rinitidy buď nejméně 6 anebo nejméně 5, z nichž jeden symptom byl hodnocen jako těžký.



### Studie MERIT: vývoj celkového kombinovaného skóre rinitidy v čase

TCRS: celkové kombinované skóre rinitidy (příznaky + skóre léčby). Primárním cílovým parametrem bylo průměrné denní TCRS během posledních přibližně 8 týdnů léčby (týden ~44-52).

Upravené střední hodnoty průměru TCRS v průběhu času s chybovými úsečkami pro rozdíl v upravených průměrech. Nepřekrývající se intervaly označují statisticky významný rozdíl.

výsledky studie MERIT	12 SQ-HDM		Placebo		Účinek léčby		p-hodnota
Primární cílový parametr	N	Skóre	N	Skóre	Absolutní rozdíl <sup>c</sup>	Relativní rozdíl <sup>d</sup>	
<b>Celkové kombinované skóre rinitidy</b>							
FAS-MI <sup>a</sup> (upravený průměr)	318	5,71	338	6,81	1,09 [0,35;1,84]	-	<b>0,004</b>
FAS <sup>b</sup> (upravený průměr)	284	5,53	298	6,76	1,22 [0,49;1,96]	18 %	<b>0,001</b>
FAS <sup>b</sup> (medián)	284	5,88	298	7,54	1,66	22 %	-
<b>Předdefinované klíčové sekundární cílové parametry</b>							
<b>Skóre symptomů rinitidy</b>							
FAS <sup>b</sup> (upravený průměr)	284	2,76	298	3,30	0,54 [0,18;0,89]	16 %	<b>0,003</b>
FAS <sup>b</sup> (medián)	284	2,98	298	3,98	1,00	25 %	-
<b>Skóre medikace rinitidy</b>							
FAS <sup>b</sup> (upravený průměr)	284	2,22	298	2,83	0,60 [0,08;1,13]	21 %	<b>0,024</b>
FAS <sup>b</sup> (medián)	284	2,83	298	4,00	1,17	29 %	-
<b>Celkové kombinované skóre rinokonjunktivitidy</b>							
FAS <sup>b</sup> (upravený průměr)	241	7,91	257	9,12	1,21 [0,13;2,28]	13 %	<b>0,029</b>
FAS <sup>b</sup> (medián)	241	8,38	257	10,05	1,67	17 %	-
<b>Skóre dle dotazníku kvality života při rinokonjunktivitidě (RQLQ(S))</b>							
FAS <sup>b</sup> (upravený průměr)	229	1,38	240	1,58	0,19 <sup>e</sup> [0,02;0,37]	12 %	<b>0,031</b>
FAS <sup>b</sup> (medián)	229	1,25	240	1,46	0,21	14 %	-

výsledky studie MERIT	12 SQ-HDM		Placebo		Účinek léčby	
Post-hoc cílové parametry	N	Poměr	N	Poměr	Odds ratio <sup>f</sup> [95 % CI]	P-hodnota
<b>Pravděpodobnost výskytu dne s exacerbací rinitidy</b>						
FAS (odhad) <sup>b</sup>	284	5,33 %	298	11,14 %	0,45 [0,28;0,72]	<b>0,001</b>
<b>Pravděpodobnost výskytu dne s exacerbací rinitidy navzdory farmakoterapii</b>						
FAS (odhad) <sup>b</sup>	284	3,43 %	298	6,50 %	0,51 [0,32;0,81]	<b>0,005</b>

N: počet subjektů v léčené skupině s dostupnými údaji pro analýzu. CI: interval spolehlivosti

<sup>a</sup> FAS-MI: celkový soubor analýzy s vícečetnými imputacemi. Subjekty, které přerušily léčbu během studie před vyhodnocením účinnosti, řadí analýza k placebo skupině. Pro primární analýzu (FAS-MI) byl předem stanoven pouze absolutní rozdíl.

<sup>b</sup> FAS: celkový soubor analýzy. Veškeré dostupné údaje použité v maximálním rozsahu, tj. subjekty, které poskytly údaje během období vyhodnocování účinnosti.

<sup>c</sup> Absolutní rozdíl: placebo minus 12 SQ-HDM, 95 % interval spolehlivosti.

<sup>d</sup> Relativní rozdíl k placebo: placebo minus 12 SQ-HDM děleno placebem.

<sup>e</sup> Rozdíl mezi 12 SQ-HDM a placebem se primárně odvíjel od rozdílů ve třech oblastech: problémy se spánkem, problémy při běžných denních činnostech a nasální symptomy.

<sup>f</sup> Odds ratio pro exacerbaci rinitidy: 12 SQ-HDM versus placebo.

### Podpůrné důkazy- alergická rinitida

V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze II bylo 124 dospělých s alergickou rinitidou na roztoče domácího prachu vystaveno alergenu v expoziční komoře. Před každým vystavením alergenu v komoře prošly subjekty tzv. washed-out periodou veškeré alergické farmakoterapie. Po poslední expozici alergenu ve studii po 24 týdnech léčby s 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM nebo placebem byl průměr skóre symptomů rinitidy 7,45 [6,57; 8,33] ve skupině s placebem a 3,83 [2,94; 4,72] ve skupině s 12 SQ-HDM, odpovídající absolutnímu rozdílu 3,62 a relativní rozdílu 49 % (95 % interval spolehlivosti [35 %; 60 %],  $p < 0,001$ ). Rozdíl mezi 12 SQ-HDM a placebem byl také statisticky významný v týdnu 16 (průměr skóre 4,82 a 6,90, rozdíl o 2,08 odpovídající 30 %, 95 % CI [17 %; 42 %],  $p < 0,001$ ) a v týdnu 8 (průměr skóre 5,34 a 6,71, rozdíl 1,37 odpovídající 20 %, 95 % CI [7 %; 33 %],  $p = 0,007$ ).

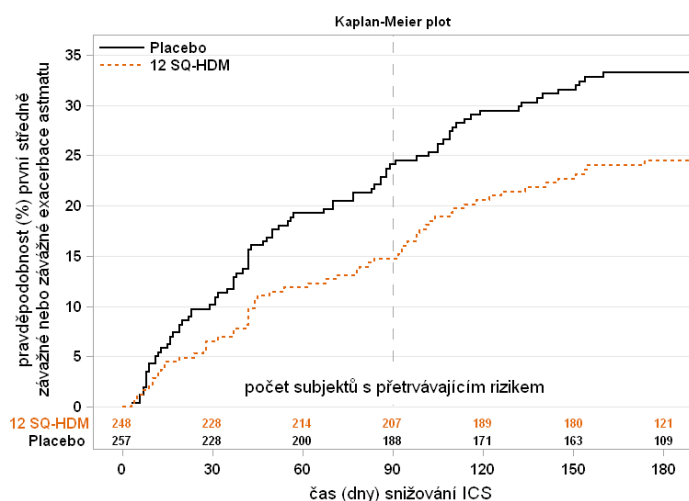
### Alergické astma:

#### Studie MITRA (MT-04)

Do studie MITRA bylo zařazeno 834 dospělých s alergickým astmatem vyvolaným roztoči domácího prachu, které nebylo dobře kontrolováno při denním užívání inhalačních kortikosteroidů (ICS) v dávce odpovídající 400-1200  $\mu\text{g}$  budesonidu. Před snížením dávek kortikosteroidů dostávaly všechny subjekty vedle stávající léčby ICS a krátkodobými beta-agonisty ještě 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM nebo placebo po dobu 7-12měsíční terapie. Žádná titrační fáze, která by stanovila nejnižší udržovací dávku ICS, před randomizací neproběhla. Účinnost byla posuzována dobou do první středně těžké až těžké exacerbace astmatu při snížení ICS během posledních 6 měsíců 13-18měsíční léčby.

- Definice středně těžké exacerbace astmatu byla splněna, pokud u subjektu došlo k výskytu jednoho nebo více ze 4 níže uvedených kritérií, a to vedlo ke změně terapie:
  - Střední insomnie nebo zhoršení symptomů: noční probouzení, které vyžadovalo užití krátkodobých  $\beta_2$  agonistů (SABA) po dvě po sobě jdoucí noci nebo zvýšení skóre denních symptomů  $\geq 0,75$  z původní hodnoty po dva po sobě jdoucí dny.
  - Zvýšená spotřeba SABA: navýšení původně užívaných dávek SABA po dva po sobě jdoucí dny (minimální zvýšení: 4 vdechy/denně).
  - Zhoršení plicních funkcí:  $\geq 20$  % snížení PEF z původní hodnoty po nejméně dva po sobě jdoucí rána/večery nebo  $\geq 20$  % snížení FEV1 z původní hodnoty.
  - Návštěva lékaře: návštěva pohotovosti / centra studie z důvodu léčby astmatu, která nevyžaduje terapii systémovými kortikosteroidy.
- Těžká exacerbace astmatu byla definována výskytem nejméně jedné situace ze dvou následujících:
  - Nutnost podání systémových kortikosteroidů po  $\geq 3$  dny

- Návštěva pohotovosti vyžadující podání systémových kortikosteroidů nebo hospitalizaci po  $\geq 12$  hodin.



### Studie MITRA

**Znázornění údajů primární účinnosti: Časový vývoj rizika výskytu středně těžké nebo těžké exacerbační astmatu během snižování/vysazení ICS**

V grafu na ose času = 0 reprezentuje dobu, kdy došlo ke snížení ICS o 50 %. Po cca 3 měsících, tj. v čase = 90 dní, byly ICS zcela vysazeny u subjektů, u kterých nedošlo k exacerbační.

výsledky studie MITRA	12 SQ-HDM		Placebo		Účinnost 12 SQ-HDM versus placebo		p-hodnota
	N	n (%)	N	n (%)	Poměr rizika [95 % CI]	Redukce rizika <sup>a</sup>	
<b>Primární cílový parametr</b>							
Jakákoli exacerbační, středně těžká nebo těžká (FAS-MI) <sup>b</sup>	282	59 (21 %)	277	83 (30 %)	<b>0,69</b> [0,50;0,96]	31 %	<b>0,027</b>
Jakákoli exacerbační, středně těžká nebo těžká (FAS) <sup>c</sup>	248	59 (24 %)	257	83 (32 %)	<b>0,66</b> [0,47;0,93]	34 %	<b>0,017</b>
<b>Předdefinované analýzy komponent primárních cílových parametrů</b>							
Střední insomnie nebo zhoršení symptomů <sup>c</sup>	248	39 (16 %)	257	57 (22 %)	<b>0,64</b> [0,42;0,96]	36 %	<b>0,031</b>
Zvýšená spotřeba SABA <sup>c</sup>	248	18 (7 %)	257	32 (12 %)	<b>0,52</b> [0,29;0,94]	48 %	<b>0,029</b>
Zhoršení plicních funkcí <sup>c</sup>	248	30 (12 %)	257	45 (18 %)	<b>0,58</b> [0,36;0,93]	42 %	<b>0,022</b>
Těžká exacerbační <sup>c</sup>	248	10 (4 %)	257	18 (7 %)	<b>0,49</b> [0,23;1,08]	51 %	0,076

N: počet subjektů léčené skupiny s dostupnými údaji pro analýzu.

n (%): počet a procento jedinců léčené skupiny, kteří splňovali kritéria

CI: interval spolehlivosti

<sup>a</sup> odhadnuto poměrem rizika

<sup>b</sup> FAS-MI: celkový soubor analýzy s vícečetnými imputacemi. Jedinci, kteří přerušili léčbu během studie před vyhodnocením účinnosti, řadí analýza k placebo skupině.

<sup>c</sup> FAS: celkový soubor analýzy. Veškeré dostupné údaje použité v maximálním rozsahu, tj. subjekty, které poskytly údaje během období vyhodnocování účinnosti.

Byly též provedeny post-hoc analýzy symptomů astmatu a symptomatické léčby použité během posledních 4 týdnů terapie před snížením dávek ICS za účelem prostudování účinku přípravku ACARIZAX jako doplňkové terapie k inhalačním kortikosteroidům. Analýzy se zaměřily na skóre denních a nočních astmatických symptomů, noční probouzení a spotřebu SABA. Post-hoc analýzy ukázaly početní rozdíly konzistentně ve prospěch 12 SQ-HDM oproti placebo pro všechny parametry

studované v průběhu posledních 4 týdnů léčby před snížením inhalačních kortikosteroidů. Rozdíly byly statisticky významné pouze pro skóre denních symptomů astmatu ( $p=0,0450$ ) a pravděpodobností žádných nočních probouzení ( $p=0,0409$ ).

#### Podpůrné důkazy- alergické astma

Do dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studie fáze II bylo zařazeno 604 subjektů ve věku  $\geq 14$  let s alergickým astmatem vyvolaným roztoči domácího prachu kontrolovaným inhalačními kortikosteroidy (100-800  $\mu\text{g}$  budesonidu) a s alergickou rinitidou vyvolanou roztoči domácího prachu v klinické anamnéze, byly subjekty randomizovány do větví se zhruba roční léčbou s 1, 3 nebo 6 SQ-HDM nebo placebem. Ve 4. týdnu poslední, hodnotící fáze studie byl průměrný rozdíl proti původní hodnotě denní dávky ICS 207,6  $\mu\text{g}$  budesonidu ve skupině s 6 SQ-HDM a 126,3  $\mu\text{g}$  ve skupině s placebem odpovídající absolutnímu rozdílu 81  $\mu\text{g}$  budesonidu denně (95 % interval spolehlivosti [27; 136],  $p = 0,004$ ). Relativní průměr a medián snížení spotřeby ICS z původní hodnoty byl 42 % a 50 % u 6 SQ-HDM a 15 % a 25 % u placeba. V post-hoc analýze u podskupiny subjektů ( $N = 108$ ) s nižší kontrolou astmatu a spotřebou ICS  $\geq 400$   $\mu\text{g}$  budesonidu byl průměrný rozdíl oproti původní hodnotě v denní dávce ICS 384,4  $\mu\text{g}$  budesonidu ve skupině s 6 SQ-HDM a 57,8  $\mu\text{g}$  ve skupině s placebem, což odpovídá absolutnímu rozdílu 327  $\mu\text{g}$  budesonidu denně mezi 6 SQ-HDM a placebem (95 % CI [182; 471],  $p < 0,0001$ , post-hoc analýza).

#### Pediatrická populace

##### **Klinická účinnost u dětí**

Účinnost léčby přípravkem ACARIZAX 12 SQ-HDM u respiračních alergických onemocnění vyvolaných roztoči domácího prachu u dětí byla vyhodnocena ve dvou dvojitě zaslepených, randomizovaných, placebem kontrolovaných hodnoceních. Primárním cílem hodnocení bylo vyhodnotit účinnost u alergické rinitidy v hodnocení MT-12 a vyhodnotit účinnost u alergického astmatu v hodnocení MT-11.

#### ***Alergická rinitida:***

##### *Děti ve věku 5-11 let*

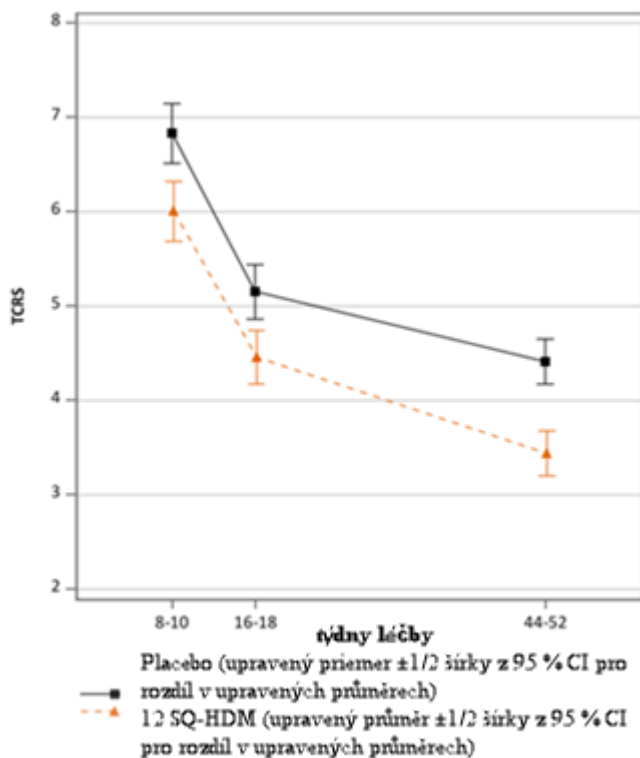
##### *Hodnocení MATIC (MT-12)*

Účinnost léčby přípravkem ACARIZAX 12 SQ-HDM u alergické rinitidy způsobené roztoči domácího prachu u dětí ve věku 5–11 let byla vyhodnocena ve dvojitě zaslepeném, randomizovaném, placebem kontrolovaném hodnocení (hodnocení MATIC (MT-12)).

- Hodnocení MATIC (MT-12) zahrnovalo 1 458 dětí (ve věku 5-11 let) se středně těžkou až těžkou alergickou rinitidou/rinokonjunktivitidou způsobenou roztoči domácího prachu (baseline mean total combined rhinitis score (TCRS) 18,3). Přibližně 40 % hodnocené populace hlásilo na začátku studie průvodní astma. Subjekty byly randomizovány do skupin užívajících 12 SQ-HDM nebo placebo denně po dobu přibližně jednoho roku a měly přístup ke standardní farmakoterapii rinitidy a konjunktivitidy.
- Primárním cílovým parametrem bylo průměrné denní celkové kombinované skóre rinitidy (average daily total combined rhinitis score – TCRS) hodnocené v průběhu posledních 8 týdnů léčby.
  - Denní TCRS bylo součtem skóre denních symptomů rinitidy (daily symptoms score - DSS) a skóre denní medikace rinitidy (rhinitis daily medication score – DMS). V rámci skóre symptomů rinitidy se denně vyhodnocovaly 4 nasální symptomy (příznaky rýmy, ucpaný nos, kýchání, svědění nosu) na škále hodnot 0-3 (žádné, mírné, středně těžké, těžké symptomy), tj. rozsah stupnice byl 0-12. Skóre medikace rinitidy bylo součtem podaných nasálních kortikosteroidů (max. 8 bodů denně) a perorálních antihistaminik (max. 4 body denně), tj. rozsah: 0-12. Tedy TCRS škála hodnot byla: 0-24.
- Po roce léčby dávkou 12 SQ-HDM byl zjištěn absolutní rozdíl v upravených průměrech 0,97 (95% interval spolehlivosti [0,50;1,44]) a relativní rozdíl o 22 % ( $p<0,0001$ ) v porovnání

s placebem. Účinek léčby se může u jednotlivých pacientů lišit v závislosti na stavu jejich alergického onemocnění.

- Nástup klinického efektu byl pozorován po 8 týdnech léčby ( $p=0,01$ ).



### Hodnocení MATIC: Časový vývoj celkového kombinovaného skóre rinitidy

TCRS: celkové kombinované skóre rinitidy (příznaky + skóre léčby).

TCRS měřené jako průměr v průběhu 2 týdnů hodnocení počínaje týdnem 8 a týdnem 16.

Primárním cílovým parametrem bylo průměrné denní TCRS během posledních přibližně 8 týdnů léčby (týden ~44-52).

Upravené střední hodnoty průměru TCRS v průběhu času s chybovými úsečkami pro rozdíl v upravených průměrech. Nepřekrývající se intervaly označují statisticky významný rozdíl mezi skupinami.

Výsledky studie MATIC	12 SQ-HDM		Placebo		Účinek léčby		
Primární cílový parametr	n	Skóre	n	Skóre	Absolutní rozdíl <sup>b</sup>	Relativní rozdíl <sup>c</sup>	p-hodnota
<b>Celkové kombinované skóre rinitidy</b>							
FAS <sup>a</sup> (upravený průměr)	693	3,44	706	4,41	0,97 [0,50; 1,44]	22,0 %	<0,0001
Odhad citlivosti 1 <sup>e</sup>	727 <sup>f</sup>	3,45	731 <sup>f</sup>	4,42	0,97 [0,49; 1,44]	21,9 %	<0,0001
<b>Předdefinované klíčové sekundární cílové parametry</b>	<b>n</b>	<b>Skóre</b>	<b>n</b>	<b>Skóre</b>	<b>Absolutní rozdíl<sup>b</sup></b>	<b>Relativní rozdíl<sup>c</sup></b>	<b>p-hodnota</b>
<b>Skóre symptomů rinitidy</b>							
FAS (upravený průměr)	693	1,50	706	1,92	0,43 [0,23; 0,62]	22,2 %	<0,0001
<b>Skóre medikace rinitidy</b>							
FAS (upravený průměr)	693	1,44	706	1,94	0,49 [0,18; 0,80]	25,3 %	0,0016
<b>Celkové kombinované skóre rinokonjunktivitidy</b>							
FAS (upravený průměr)	693	4,01	706	5,16	1,15 [0,58; 1,71]	22,2	<0,0001
<b>Předdefinované sekundární cílové parametry</b>	<b>n</b>	<b>Skóre</b>	<b>n</b>	<b>Skóre</b>	<b>Absolutní rozdíl<sup>b</sup></b>	<b>Relativní rozdíl<sup>c</sup></b>	<b>p-hodnota</b>
<b>Dotazník kvality života při rinokonjunktivitidě u dětí (PRQLQ)</b>							
FAS (upravený průměr)	695	0,84	690	1,01	0,17 [0,08; 0,25]	16,6 %	<0,0001
<b>Předdefinované sekundární cílové parametry</b>	<b>n</b>	<b>Poměr</b>	<b>n</b>	<b>Poměr</b>	<b>Odds ratio<sup>d</sup> [95% CI]</b>		<b>p-hodnota</b>
<b>Dny s exacerbací rinitidy</b>							
FAS (odhad)	693	0,025	706	0,044	0,56 [0,42; 0,74]		<0,0001
<b>Dny s mírnou rinitidou</b>							
FAS (odhad)	693	0,318	706	0,209	1,77 [1,27; 2,47]		0,0008
<b>Předdefinované explorativní cílové parametry</b>	<b>n</b>	<b>Poměr</b>	<b>n</b>	<b>Poměr</b>	<b>Odds ratio<sup>d</sup> [95% CI]</b>		<b>p-hodnota</b>
<b>Dny bez symptomů rinitidy</b>							
FAS (odhad)	693	0,200	706	0,116	1,90 [1,37; 2,66]		0,0002

n: počet subjektů s pozorováními přispívajícími k analýze. CI: interval spolehlivosti

<sup>a</sup>FAS: celkový soubor analýzy. Veškeré dostupné údaje použité v maximálním rozsahu, tj. subjekty, které poskytly údaje během období vyhodnocování účinnosti.

<sup>b</sup>Absolutní rozdíl: placebo minus 12 SQ-HDM, 95% interval spolehlivosti.

<sup>c</sup>Relativní rozdíl k placebo: placebo minus 12 SQ-HDM děleno placebem.

<sup>d</sup>Odds ratio pro exacerbaci rinitidy, dny s mírnou rinitidou a dny bez symptomů rinitidy: 12 SQ-HDM versus placebo. Dny s exacerbací rinitidy (dny s DSS rinitidy 6 nebo 5 s jedním individuálním symptomem se skóre 3 (symptom, který je obtížné snášet; způsobuje narušení aktivit denního života a/nebo spánku)).

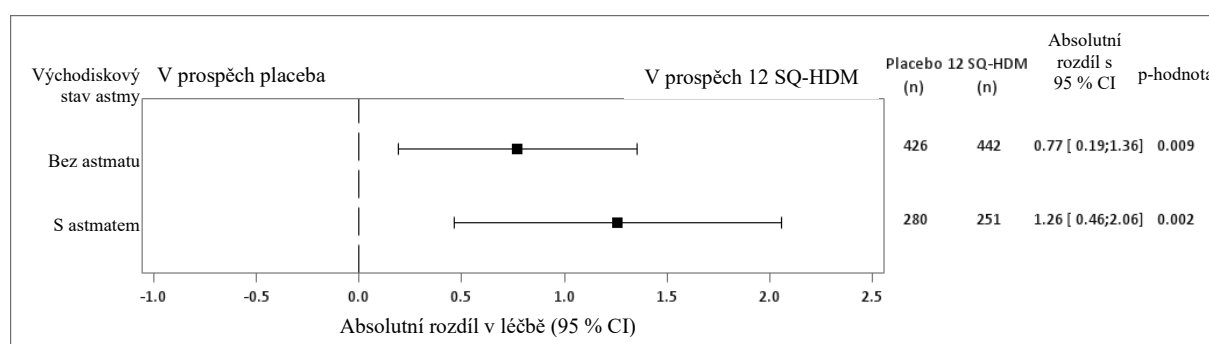
<sup>e</sup>Odhad hodnocení klinického účinku: U subjektů, které přerušily léčbu z důvodu nedostatečné účinnosti nebo nežádoucích účinků souvisejících s léčbou, byly chybějící cílové parametry imputovány ze skupiny užívající

placebo. V případě přerušeni léčby z jiných důvodů byly chybějící cílové parametry imputovány z jejich vlastní léčené skupiny.

<sup>f</sup>Pro odhad citlivosti 1, n zahrnuje subjekty s imputovanými pozorováními.

Analýza podskupin primárního cílového parametru (TCRS) podle stavu astmatu na začátku studie ukázala absolutní rozdíl v upravených průměrech 1,26 (95% interval spolehlivosti [0,46; 2,06]) u dětí s průvodním astmatem a 0,77 (95% interval spolehlivosti [0,19; 1,36]) u dětí bez průvodního astmatu. Souhrnná analýza TCRS v 5 hodnoceních fáze III u pacientů s alergickou rinitidou způsobenou roztoči domácího prachu léčených 12 SQ-HDM nebo placebem ukázala absolutní rozdíl v upravených průměrech 1,27 (95% interval spolehlivosti) [0,82; 1,72]) u pacientů s průvodním astmatem (n = 1 450) a 0,81 (95% interval spolehlivosti [0,49; 1,13]) u pacientů bez průvodního astmatu (n = 2 595).

### Hodnocení MATIC: Lesní graf (forest plot) rozdílu v léčbě u průměrného denního TCRS v podskupinách podle stavu astmatu na začátku studie – pozorovaný případ (FAS)



CI = interval spolehlivosti, FAS = celkový soubor analýzy, n = počet subjektů s pozorováními přispívajícími k analýze, TCRS = celkové kombinované skóre rinitidy

Předem stanovené analýzy cílových parametrů souvisejících s astmatem hodnotily denní skóre symptomů astmatu, užití SABA, dny bez nutnosti užití SABA a noční probouzení vyžadující užití SABA. Výsledky ukázaly početní rozdíly konzistentně ve prospěch 12 SQ-HDM oproti placebu pro všechny 4 parametry. Rozdíly byly statisticky významné u denního skóre symptomů astmatu (p=0,0259) a nočního probouzení vyžadujícího užití SABA (p=0,0279).

#### Děti ve věku 5-17 let

##### *Hodnocení MAPIT (MT-11)*

- Primárním cílem bylo prokázat účinnost přípravku ACARIZAX 12 SQ-HDM oproti placebu u dětí a dospívajících (5-17 let) s alergickým astmatem vyvolaným roztoči domácího prachu na základě klinicky relevantních exacerbací astmatu po nejméně 4 měsících léčby. Přípravek ACARIZAX 12 SQ-HDM byl podáván jako doplňková léčba k základní léčbě astmatu (nízká dávka ICS a dlouhodobě působící  $\beta_2$ -agonisté [LABA] nebo vysoká/střední dávka ICS s nebo bez LABA). Hodnocená populace měla také klinickou anamnézu alergické rinitidy způsobené roztoči domácího prachu jakékoli závažnosti (celkové kombinované skóre rinitidy (TCRS) >0 na začátku studie; počáteční průměrné TCRS 9,0). Studie MT-11 nebyla navržena tak, aby posoudila klinický účinek u alergické rinitidy. Výsledky cílových parametrů rinitidy TCRS, DSS rinitidy a DMS rinitidy jsou uvedeny v tabulce níže.

Výsledky studie MAPIT	12 SQ-HDM		Placebo		Účinek léčby		
Předdefinované dodatečné sekundární cílové parametry <sup>a</sup>	n	Skóre	n	Skóre	Absolutní rozdíl <sup>b</sup>	Relativní rozdíl <sup>c</sup>	p- hodnota <sup>d</sup>
<i>Celkové kombinované skóre rinitidy</i>							
FAS <sup>e</sup> (upravený průměr)	253	2,16	259	2,46	0,30 [-0,22; 0,81]	12,1 %	<b>0,2597</b>
<i>Skóre symptomů rinitidy</i>							
FAS (upravený průměr)	253	0,55	259	0,67	0,12 [-0,04; 0,28]	18,2 %	<b>0,1349</b>
<i>Skóre medikace rinitidy</i>							
FAS (upravený průměr)	253	1,27	259	1,40	0,12 [-0,24; 0,48]	8,8 %	<b>0,5071</b>

FAS: celkový soubor analýzy. n: počet subjektů s pozorováními přispívajícími k analýze.

<sup>a</sup> Cílové parametry rinitidy

<sup>b</sup> Absolutní rozdíl: placebo minus 12 SQ-HDM, 95% interval spolehlivosti.

<sup>c</sup> Relativní rozdíl k placebo: placebo minus 12 SQ-HDM děleno placebem.

<sup>d</sup> p-hodnoty nebyly upraveny pro multiplicitu. Proto je třeba analýzy považovat za exploratorní.

<sup>e</sup> Veškeré dostupné údaje použité v maximálním rozsahu, tj. subjekty, které poskytly údaje během období vyhodnocování účinnosti.

#### Dospívající ve věku 12-17 let

U dospívajících byla hodnocena účinnost léčby přípravkem ACARIZAX 12 SQ-HDM u alergické rinitidy způsobené roztoči domácího prachu ve dvou dvojité zaslepených, randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích (P001 a TO-203-3-2). V těchto studiích představovali dospívající část souboru subjektů.

- Studie P001 zahrnovala 189 dospívajících (z celkového počtu 1482 subjektů) se středně těžkou až těžkou alergickou rinitidou/rinokonjunktivitidou způsobenou roztoči domácího prachu, s astmatem nebo bez. Subjekty byly randomizovány do skupin užívající dávku 12 SQ-HDM nebo placebo denně po dobu přibližně jednoho roku a všichni měli volný přístup ke standardní farmakoterapii rinitidy.

Primárním cílovým parametrem bylo průměrné denní celkové kombinované skóre rinitidy (TCRS) hodnocené během posledních 8 týdnů léčby.

Po roce léčby dávkou 12 SQ-HDM byl u skupiny dospívajících zjištěn absolutní rozdíl v mediánech 1,0 (95 % interval spolehlivosti [0,1; 2,0]) a relativní rozdíl o 22 % (p=0,024) v porovnání s placebem.

- Studie TO-203-3-2 zahrnovala 278 dospívajících (z celkového počtu 851 randomizovaných subjektů) se středně těžkou až těžkou persistující alergickou rinitidou vyvolanou roztoči domácího prachu. Subjekty byly randomizovány do skupin užívající 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM nebo placebo denně po dobu přibližně jednoho roku a všichni měli volný přístup ke standardní farmakoterapii rinitidy.

Primárním cílovým parametrem bylo průměrné denní celkové kombinované skóre rinitidy (TCRS) hodnocené během posledních 8 týdnů léčby.

Na konci studie, po roční léčbě dávkou 12 SQ-HDM byl u skupiny dospívajících zjištěn absolutní rozdíl v mediánech 1,0 (95 % interval spolehlivosti [0,1; 1,9], p = 0,037) a relativní rozdíl o 20 % v porovnání s placebem.

Podskupiny dospívajících	12 SQ-HDM		Placebo		Účinek léčby		p-hodnota
	N	Skóre	N	Skóre	Absolutní rozdíl	Relativní rozdíl <sup>d</sup>	
<b>Primární cílový parametr: TCRS</b>							
<b>P001</b>							
FAS (upravený průměr)	76	3,6	84	4,8	1,2 <sup>a</sup> [0,1; 2,3]	25 %	< 0,05
FAS (medián)	76	3,3	84	4,3	1,0 <sup>b</sup> [0,1; 2,0]	22 %	<b>0,024</b>
<b>TO-203-3-2</b>							
FAS (upravený průměr)	99	4,1	92	5,1	1,0 <sup>c</sup> [0,1; 1,9]	20 %	<b>0,037</b>
FAS (medián)	99	4,2	92	5,2	1,0	19 %	-

TCRS: celkové kombinované skóre rinitidy

<sup>a</sup>: ANCOVA

<sup>b</sup>: Hodgesov-Lehmannův odhad s 95 % intervaly spolehlivosti (primární analýza ve studii P001)

<sup>c</sup>: Lineární model smíšených účinků (primární analýza ve studii TO-203-3-2)

<sup>d</sup>: Relativní rozdíl oproti placebu: placebo minus 12 SQ-HDM vydělené placebem

### ***Alergické astma:***

#### Děti ve věku 5-17 let

Hodnocení MAPIT (MT-11) zahrnovalo 533 dětí a dospívajících (5-17 let) s alergickým astmatem vyvolaným roztoči domácího prachu. Subjekty měly v anamnéze nedávné exacerbace astmatu, zatímco byly na preventivní antiastmatické medikaci (nízká dávka ICS a LABA nebo střední/vysoká dávka ICS s nebo bez LABA). Subjekty byly randomizovány k přibližně 24-30měsíční denní léčbě 12 SQ-HDM nebo placebem jako doplňkové léčbě k preventivní antiastmatické medikaci. Primární cílový parametr byla roční míra klinicky relevantních exacerbací astmatu vypočítaná jako počet exacerbací za rok na jeden subjekt během období vyhodnocování účinnosti.

Upravený poměr četnosti (12 SQ-HDM děleno placebem) byl ve prospěch 12 SQ-HDM, ale nebyl zde statisticky významný rozdíl v účinku léčby mezi léčenými skupinami (poměr četnosti = 0,89, 95% CI [0,60; 1,31], p=0,54).

U subjektů zahrnutých do hodnocení MAPIT (MT-11) byla míra exacerbace astmatu během hodnocení obecně nízká v obou léčených skupinách a během pandemie COVID-19 se snížila o přibližně 67 % ve srovnání s úrovní před pandemií COVID-19, což mohlo mít vliv na skutečnost, že nebylo možné zjistit statisticky významný rozdíl (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předkládat výsledky studií s přípravkem ACARIZAX u dětí mladších 5 let s respirační alergií vyvolanou roztoči domácího prachu (léčba alergické rinitidy, léčba astmatu).

#### Starší populace

ACARIZAX není určen pro pacienty starší 65 let (viz bod 4.2). Existují omezené údaje o bezpečnosti a snášenlivosti u pacientů starších 65 let.

#### Dlouhodobá léčba

Mezinárodní doporučené postupy léčby zmiňují pro alergickou imunoterapii 3 roky trvající léčbu, aby bylo dosaženo modifikace onemocnění. K dispozici jsou údaje o účinnosti 18měsíční léčby s přípravkem ACARIZAX ze studie MITRA. Dlouhodobá účinnost nebyla stanovena.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Nebyly provedeny žádné studie farmakokinetického profilu a metabolismu přípravku ACARIZAX. Účinek alergenové imunoterapie je zprostředkován imunologickými mechanismy, o farmakokinetických vlastnostech jsou k dispozici pouze omezené informace.

Aktivní molekuly extraktu alergenu jsou složeny zejména z proteinů. U sublingválně podávaných přípravků alergenové imunoterapie studie ukázaly, že nedochází k žádné pasivní absorpci alergenu orální sliznicí. Zdá se, že alergen je převeden přes orální sliznici dendritickými buňkami, zejména Langerhansovými buňkami. Alergen, který není absorbován tímto způsobem, je hydrolyzován na aminokyseliny a malé polypeptidy v lumen gastrointestinálního traktu. Neexistuje důkaz, který by naznačoval, že alergeny obsažené v přípravku ACARIZAX jsou po sublingválním podání ve významné míře absorbovány do cévního systému.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních toxikologických studií a studií reprodukční toxicity u myši neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Želatina (rybího původu)  
Mannitol  
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/Al blistr v krabičce. Jeden blistr obsahuje 10 sublingválních lyofilizátů.  
Velikosti balení: 10, 30 a 90 sublingválních lyofilizátů.  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ALK-Abelló A/S  
Bøge Alle 6-8  
2970 Hørsholm  
Dánsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

59/558/15-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 2. 12. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 11. 5. 2020

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

1. 2. 2026