



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

13 janvier 2010

XOLAIR 150 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Boîte de 1 flacon de 150 mg + 1 ampoule de solvant de 2 ml (CIP : 370 225-7)

XOLAIR 150 mg, solution injectable

Boîte de 1 seringue pré-remplie (CIP : 392 124-9)

XOLAIR 75 mg, solution injectable

Boîte de 1 seringue pré-remplie (CIP : 392 122-6)

NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Omalizumab

Code ATC : R03DX05

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie ou en pédiatrie.

Médicament d'exception

Date de l'AMM : 25 octobre 2005 (procédure centralisée)

Variation du 27 juillet 2009 : extension d'indication à l'enfant à partir de 6 ans

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication chez l'enfant de 6 à 11 ans

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Omalizumab

1.2. Indication

« Chez l'adulte et l'adolescent (à partir de 12 ans) :

XOLAIR est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, - et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta 2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS < 80% de la valeur théorique), des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme.

Chez l'enfant (de 6 à moins de 12 ans) :

XOLAIR est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta-2 agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme.

Le traitement par XOLAIR ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE a été établie sur des critères probants. »

1.3. Posologie

« Le traitement par XOLAIR doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'asthme persistant sévère.

La dose et la fréquence d'administration adaptées de XOLAIR sont déterminées en fonction du taux initial d'IgE (UI/ml), mesuré avant le début du traitement, et du poids corporel (kg). Le taux d'IgE du patient devra être déterminé avant la mise en route du traitement par l'une des méthodes disponibles de dosage des IgE sériques totales afin de définir la dose à administrer. En fonction de ces mesures, une dose de 75-375 mg de XOLAIR en 1 à 3 injections pourra être nécessaire lors de chaque administration.

Les patients qui présentent un taux d'IgE inférieur à 76 UI/ml sont moins susceptibles de tirer bénéfice du traitement. Les médecins prescripteurs devront s'assurer que les patients adultes et adolescents chez qui le taux d'IgE est inférieur à 76 UI/ml ainsi que les enfants (de 6 ans à moins de 12 ans) chez qui le taux d'IgE est inférieur à 200 UI/ml ont une réactivité significative *in vitro* (RAST) à un allergène perannuel avant de débiter le traitement.

Pour la table de conversion et les tables de détermination de la dose chez les adultes et les adolescents (à partir de 12 ans), ou les tables de détermination de la dose chez les enfants (de 6 ans à moins de 12 ans) se référer au RCP.

Administration :

Réservé uniquement à l'administration par voie sous-cutanée. Ne pas administrer par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Les injections sous-cutanées seront faites dans la région deltoïde du bras. En cas d'impossibilité elles pourront être réalisées dans la cuisse.

Il existe peu d'expérience sur l'auto-injection de XOLAIR. Aussi, le médicament devra être administré par un professionnel de santé.

Durée du traitement, suivi et ajustements posologiques :

L'arrêt du traitement par XOLAIR entraîne généralement un retour à des taux élevés d'IgE circulantes et des symptômes associés.

Les études cliniques ont démontré qu'un délai d'au moins 12 à 16 semaines est nécessaire pour bénéficier de l'efficacité du traitement par XOLAIR. L'efficacité du traitement devra être réévaluée par le médecin après seize semaines de traitement avant de poursuivre les injections. La décision de poursuivre XOLAIR se basera sur l'observation d'une amélioration significative du contrôle de l'asthme.

Les taux d'IgE totales peuvent être élevés au cours du traitement et peuvent le rester jusqu'à un an après l'arrêt du traitement. Par conséquent, un nouveau dosage du taux d'IgE au cours du traitement par XOLAIR ne peut pas être utilisé pour déterminer les doses à administrer. Après une interruption de traitement de moins d'un an, la dose à administrer sera déterminée sur la base du taux d'IgE sériques mesuré lors de la détermination de la dose initiale. Si le traitement par XOLAIR a été interrompu pendant un an ou plus, un nouveau dosage du taux d'IgE sériques totales pourra être réalisé pour déterminer la dose à administrer.

En cas de variation importante du poids corporel, les doses devront être réajustées.

Sujet âgé (65 ans et plus) :

Les données disponibles sur l'utilisation de XOLAIR chez le patient âgé de plus de 65 ans sont limitées, mais aucun élément ne suggère que les patients âgés aient besoin d'une posologie différente de celle utilisée chez les patients adultes plus jeunes.

Enfant (moins de 6 ans) :

XOLAIR ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 6 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité.

Patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique :

La pharmacocinétique de XOLAIR n'a pas été étudiée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. La clairance de l'omalizumab aux doses cliniques faisant intervenir essentiellement le système réticulo-endothélial (SER), il est improbable qu'elle soit altérée par une insuffisance rénale ou hépatique. Même si aucune adaptation particulière de la posologie n'est recommandée pour ces patients, XOLAIR doit être administré avec prudence. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

R	Système respiratoire
R03	Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
R03D	Autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes à usage systémique
R03DX	Autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes à usage systémique
R03DX05	omalizumab

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments strictement comparables

XOLAIR est le seul représentant de sa classe pharmaco-thérapeutique.

2.2.2. Médicaments non strictement comparables

Néant.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres produits utilisés dans le traitement de l'asthme persistant sévère : corticoïdes inhalés, bronchodilatateurs de longue durée d'action, théophylline à libération prolongée, corticoïdes oraux et systémiques.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Etude versus placebo chez l'enfant de 6 à 11 ans (étude IA05) :

Etude randomisée (2 :1), double-aveugle, ayant comparé pendant 1 an l'efficacité et la tolérance de l'omalizumab à celles du placebo chez des enfants âgés de 6 à 11 ans atteints d'asthme allergique persistant modéré à sévère mal contrôlé malgré un traitement par une dose ≥ 200 μg par jour de fluticasone ou équivalent, avec ou sans autres traitements continus.

Une analyse en sous-groupe a été effectuée dans la population des enfants ayant un asthme persistant sévère traité par corticoïde inhalé à forte dose (≥ 500 μg par jour de fluticasone ou équivalent) associé à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (population de l'AMM).

Schéma de l'étude :

Les patients ont reçu l'omalizumab ou le placebo pendant 24 semaines au cours desquelles la dose de corticoïde inhalé restait stable puis pendant 28 semaines au cours desquelles la dose de corticoïde inhalé pouvait être ajustée selon les recommandations NHLBI pour la

réduction de la corticothérapie. Après 52 semaines de traitement, les patients ont été suivis pendant 16 semaines pour l'évaluation de la tolérance.

Caractéristiques des patients :

- enfants âgés de 6 à 11 ans
- poids compris entre 20 et 150 kg
- IgE sériques totales entre 30 et 1300 UI/ml
- asthme allergique depuis au moins 1 an avec prick test cutané positif à au moins un allergène perannuel
- réversibilité du VEMS \geq 12% de la valeur de base après inhalation de salbutamol
- asthme mal contrôlé :
 - symptômes d'asthme au cours des 4 semaines précédant l'inclusion malgré une corticothérapie inhalée \geq 200 μ g par jour de fluticasone ou équivalent et antécédents d'exacerbations (au moins 2 exacerbations indépendantes nécessitant une corticothérapie systémique et/ou le doublement de la dose de corticoïdes inhalés pendant au moins 3 jours au cours de l'année précédente)
 - ou bien 3 exacerbations indépendantes au cours des 2 dernières années dont une au cours de la première année
 - ou bien une exacerbation sévère avec VEMS ou DEP $<$ 60% de la valeur théorique ou de la meilleure valeur personnelle et ayant entraîné une hospitalisation ou un séjour dans un service d'urgence

Traitement :

Les patients traités par omalizumab ont reçu une dose comprise entre 75 et 375 mg toutes les 2 à 4 semaines, conformément aux tableaux prédéfinis de détermination de la dose.

Critère de jugement principal : taux d'exacerbations de l'asthme cliniquement significatives au cours des 24 premières semaines de traitement.

Une exacerbation cliniquement significative de l'asthme était définie comme une aggravation des symptômes de l'asthme telle qu'évaluée cliniquement par l'investigateur, nécessitant le recours à une corticothérapie systémique (par voie orale ou intraveineuse) pendant au moins 3 jours et/ou un doublement de la dose quotidienne de base de corticoïdes inhalés pendant au moins 3 jours.

Critères de jugement secondaires :

- score de symptômes nocturnes d'asthme après 24 semaines de traitement
- taux d'exacerbations de l'asthme cliniquement significatives après 52 semaines de traitement
- consommation de traitements bronchodilatateurs de secours au cours des 24 semaines de traitement
- qualité de vie après 24 semaines de traitement : « Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire ».

L'analyse des critères de jugement secondaire a tenu compte de l'inflation du risque α : le seuil de significativité était atteint pour une valeur de $p \leq 0,025$.

Résultats :

➤ **Caractéristiques des patients**

Un total de 628 patients (population ITT) a été inclus dans l'étude (421 dans le groupe omalizumab et 207 dans le groupe placebo) dont 246 avaient un asthme persistant sévère (population de l'AMM) (166 dans le groupe omalizumab et 80 dans le groupe placebo).

L'analyse des résultats a été effectuée sur la population en intention de traitée modifiée (ITT modifiée, $n = 576$ dont 235 correspondant à la population de l'AMM) suite à l'exclusion des patients de 2 centres n'ayant pas respecté les bonnes pratiques cliniques, soit 384 patients sous omalizumab (dont 159 correspondant à la population de l'AMM) et 192 sous placebo (dont 76 correspondant à la population de l'AMM).

L'âge moyen des patients était de 8,6 ans (médiane : 9 ans) avec un poids moyen de 33,8 kg (médiane : 30,9 kg). Leur VEMS était de 85,4% de la valeur théorique en moyenne avec une réversibilité de 25,4% en moyenne après administration de salbutamol. Le taux moyen d'IgE sériques totales était de 479,1 UI/ml (min : 27,0 UI/ml – max : 1376,0 UI/ml), 52,4% des patients avaient un prick test cutané ou un RAST positif à une moisissure (population de l'AMM), 54,3% des patients avaient au moins une allergie saisonnière et 24,7% des patients avaient au moins une allergie alimentaire ou médicamenteuse.

Pratiquement tous les patients avaient un asthme mal contrôlé par corticothérapie inhalée. Le nombre moyen d'exacerbations au cours de l'année précédente avait été de 2,6 dans la population globale et de 2,8 dans le sous-groupe de patients de la population de l'AMM. Le pourcentage de patients recevant un bronchodilatateur de longue durée d'action en plus de la corticothérapie inhalée (population de l'AMM) était de 70,5% dans le groupe placebo et de 65,8% dans le groupe omalizumab. La consommation de bêta-2 agoniste de courte durée d'action était de 2,7 bouffées par jour en moyenne dans l'ensemble de la population. Au cours des 28 semaines précédant l'étude, 75,8% des patients ont eu un score de symptômes ≥ 1 pendant au moins 20 jours, 65,0% un score moyen sur 28 jours $\geq 1,5$ et 76,6% des patients ont eu un réveil nocturne nécessitant un traitement de secours plus d'une fois par semaine.

Les patients ayant terminé l'étude ont représenté 83,9% de la population totale de l'étude (83,6% des patients traités par omalizumab et 84,5% des patients sous placebo).

Les causes d'arrêt de traitement ont été similaires dans les deux groupes de traitement et majoritairement autres qu'un effet thérapeutique insuffisant (0,2% sous omalizumab et 1,0% sous placebo) ou un événement indésirable (0,5% sous omalizumab et placebo).

➤ **Résultat sur le critère principal de jugement (population ITT modifiée)**

Pendant la période de 0 à 24 semaines de traitement, dans la population totale analysable (n = 576), le nombre moyen d'exacerbations de l'asthme cliniquement significatives a été plus faible avec l'omalizumab (0,45) qu'avec le placebo (0,64) avec un risque relatif égal à 0,693 (IC_{95%} = [0,533 ; 0,903] ; p = 0,007).

Un résultat similaire a été observé chez les enfants correspondant à la population de l'AMM (n = 235) : 0,42 exacerbation avec l'omalizumab versus 0,63 avec le placebo (RR = 0,662 ; IC_{95%} = [0,441 ; 0,995], p = 0,047).

➤ **Résultats sur les critères de jugement secondaires (population ITT modifiée)**

Pendant la période de 0 à 52 semaines de traitement, dans la population totale analysable (n = 576), le nombre moyen d'exacerbations de l'asthme cliniquement significatives est resté plus faible avec l'omalizumab (0,78) qu'avec le placebo (1,36) avec un risque relatif égal à 0,573 (IC_{95%} = [0,453 ; 0,725] ; p < 0,001).

Un résultat similaire a été observé chez les enfants correspondant à la population de l'AMM (n = 235) : 0,73 exacerbation avec l'omalizumab versus 1,44 avec le placebo (RR = 0,504 ; IC_{95%} = [0,350 ; 0,725] ; p < 0,001).

Après 24 semaines de traitement, dans la population totale analysable comme dans le sous-groupe des enfants correspondant à la population de l'AMM, aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur :

- le score de symptômes nocturnes,
- la qualité de vie.

Après 24 semaines de traitement, une consommation moindre de bronchodilatateurs de secours statistiquement significative a été observée avec l'omalizumab par rapport au placebo dans la population totale analysable de l'étude (n = 576) mais pas dans le sous-groupe des enfants correspondant à la population de l'AMM (n = 235) (voir tableau 1).

Tableau 1 : Variation de la consommation de bronchodilatateur de secours à 24 semaines (mesure au cours des 4 dernières semaines de la période)

Bronchodilatateurs de secours	Population totale		Sous-population asthme sévère	
	Omalizumab N = 384	Placebo N = 192	Omalizumab N = 159	Placebo N = 76
Variation du nombre de bouffées /jour	-1,3 (± 2,84)	-1,0 (± 2,50)	-1,3 (± 2,80)	-0,7 (± 3,22)
p	0,047		0,157	

3.2. Tolérance

La tolérance de l'omalizumab chez les enfants de 6 à 12 ans a été évaluée principalement à partir des résultats de deux études, l'étude IA05 décrite ci-dessus et l'étude 010C réalisée chez des enfants ayant un asthme persistant modéré.

Dans l'ensemble des deux études, l'exposition a été de 502,9 patient-années pour l'omalizumab et de 244,6 patient-années pour le placebo avec une durée moyenne d'exposition de $42,0 \pm 13,51$ semaines pour l'omalizumab et de $42,3 \pm 13,85$ semaines pour le placebo.

Globalement, le profil de tolérance de l'omalizumab a été similaire à celui du placebo. Les événements indésirables les plus fréquents ont été des infections des voies aériennes supérieures (rhinopharyngites, infections des voies aériennes supérieures et sinusites), des céphalées et de la fièvre (voir tableau 2). Ces effets ont été en général d'intensité légère à modérée.

Les effets indésirables au site d'injection (rougeur, douleur, gonflement, démangeaison) lors de la première injection ont concerné 6,1% des patients traités par omalizumab et 7,0% des patients sous placebo.

Les effets indésirables d'intensité sévère les plus fréquemment rapportés ont été des céphalées (1,3% avec l'omalizumab et 0,3% avec le placebo), une pneumonie (0,3% vs 1,3%) et une sinusite (0,5% vs 1,3%).

Tableau 2 : Evénements indésirables les plus fréquents

Effets indésirables fréquents (% de patients)	Omalizumab N = 624	Placebo N = 302
Rhinopharyngite	23,6	23,2
Infection des voies aériennes supérieures	21,3	25,8
Sinusite	16,2	18,9
Céphalée	20,7	19,5
Fièvre	15,1	11,3

Les effets indésirables potentiellement liés au traitement ont été observés chez 6,6% des sous omalizumab et 5,0% des patients sous placebo. Il s'agissait de céphalées (1,3% vs 1,7%), de vertige (0,2% vs 0,3%), de douleurs abdominales (0,2% vs 0%), d'érythème (1% vs 0,7%) et d'urticaire (1,0% vs 0,3%).

Quatre patients (3 traités par omalizumab vs 1 traités par placebo) ont arrêté l'étude pour effet indésirable.

Aucun décès n'a été rapporté au cours du développement clinique pédiatrique, ni aucune tumeur. Des effets indésirables graves ont été observés chez 3,4% des patients traités par

omalizumab et 6,6% des patients traités par placebo. Toutefois, ces effets n'ont pas été reliés au traitement.

Une diminution du nombre de plaquettes dans les limites de la normale a été observée chez 5 patients (0,6%) traités par omalizumab et 1 patient (0,3%) sous placebo.

Le plan de gestion des risques européen concernant l'enfant de 6 à 11 ans prévoit notamment l'étude des risques anaphylactique, cancérigène, hématologique (thrombocytopenie) et de mésusage (hors indication de l'AMM).

3.3. Conclusion

L'efficacité de l'omalizumab a été évaluée versus placebo, pendant 1 an, dans une étude randomisée (2 :1), double-aveugle chez 628 enfants âgés de 6 à 11 ans atteints d'asthme allergique persistant modéré (hors AMM) à sévère mal contrôlé malgré un traitement par une dose ≥ 200 μg par jour de fluticasone ou équivalent, avec ou sans (hors AMM) autres traitements continus. L'analyse a été réalisée sur la population en intention de traiter modifiée (n = 576).

L'omalizumab (n = 384) s'est montré supérieur au placebo (n = 192) sur le nombre moyen d'exacerbations de l'asthme cliniquement significatives (aggravation de l'asthme nécessitant le doublement de la dose de corticoïde inhalé ou une corticothérapie systémique) mesuré après 24 semaines pour le critère de jugement principal : 0,45 versus 0,64 exacerbation avec un risque relatif de 0,693 ($\text{IC}_{95\%} = [0,533 ; 0,903]$; p = 0,007), soit 1 exacerbation évitée tous les 2,7 ans.

Un résultat similaire a été observé dans le sous-groupe des patients ayant un asthme persistant sévère traité par corticoïde inhalé à forte dose associé à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (population de l'AMM, n = 235) : 0,42 exacerbation avec l'omalizumab (n = 159) versus 0,63 avec le placebo (n = 76) avec un risque relatif de 0,662 ($\text{IC}_{95\%} = [0,441 ; 0,995]$, p = 0,047) soit une exacerbation évitée tous les 2,4 ans. La taille de l'effet peut être qualifiée de faible à modérée. La validité de ce résultat est discutable du fait d'une analyse en sous-groupe.

Après 52 semaines de traitement, la différence entre omalizumab et placebo en termes de survenue d'exacerbations cliniquement significatives s'est maintenue dans la population totale analysable comme dans le sous-groupe de patients correspondant à l'indication de l'AMM.

En revanche l'omalizumab n'a pas réduit la consommation de bronchodilatateur de secours dans le sous-groupe d'enfants ayant un asthme persistant sévère. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur les symptômes nocturnes, ni sur la qualité de vie.

L'effet sur la consommation de corticoïdes oraux n'a pas été recherché et l'omalizumab n'a pas été comparé à la corticothérapie orale.

Dans cette tranche d'âge, les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement ont été des céphalées, de la fièvre, des douleurs abdominales, de l'urticaire et des réactions au site d'injection. Ces effets ont été dans leur majorité d'intensité légère à modérée. Aucun cas de tumeur n'a été observé. Aucun effet indésirable inattendu n'a été rapporté. Les risques anaphylactique, cancérigène à long terme, hématologique (thrombocytopenie) et de mésusage (hors indication de l'AMM) doivent être évalués dans le cadre du plan de gestion des risques européen.

4.1. Service médical rendu

Dans l'extension d'indication chez l'enfant de 6 à 11 ans :

L'asthme d'origine atopique est fréquent. L'asthme persistant sévère mal contrôlé expose les patients à la survenue d'exacerbations sévères conduisant à des hospitalisations ou au traitement en unité de soins intensifs et pouvant engager le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement de fond.

Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau représenté par l'asthme est important. La sous-population constituée par les enfants âgés de 6 à 11 ans et pouvant bénéficier de XOLAIR (enfants atteints d'asthme persistant sévère allergique et mal contrôlé) représente un fardeau faible.

Il existe un besoin thérapeutique mais les données disponibles ne permettent pas d'affirmer que la spécialité XOLAIR soit capable d'y répondre.

Au vu des données de l'essai clinique (résultats significatifs seulement sur le taux d'exacerbations cliniquement significatives à 24 et 52 semaines et absence de différence sur l'ensemble des autres critères de jugement), il est attendu un impact faible en termes de morbi-mortalité. Il n'est pas attendu d'impact ni sur la qualité de vie ni sur le système de santé pour cette spécialité.

De plus la transposabilité des résultats de ce seul essai n'est pas complètement assurée en raison du risque d'abandon du traitement du fait du délai d'action (16 semaines) et d'un doute sur le maintien de ce traitement en sous-cutané sur le long terme.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité XOLAIR.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est modéré.

Cette spécialité est réservée aux patients atteints d'asthme persistant sévère allergique (dosage d'IgE nécessaire), mal contrôlé par les traitements habituels : corticoïde inhalé à forte dose associé à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action et éventuellement la théophylline retard.

Il n'existe pas d'alternative au sein de la même classe pharmaco-thérapeutique. Chez ces patients, la corticothérapie est la seule alternative thérapeutique.

Le service médical rendu par XOLAIR 150 mg est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu :

- de la gravité de l'asthme au stade persistant sévère insuffisamment contrôlé par une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action,
- de la fréquence importante des asthmes d'origine allergique chez l'enfant,
- des problèmes de tolérance liés à la prescription au long cours d'une corticothérapie orale, la seule alternative à ce stade de sévérité,
- de l'insuffisance des données d'efficacité de l'omalizumab dans la population des patients correspondant à l'indication retenue par l'autorisation de mise sur le marché,

XOLAIR apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge habituelle des enfants âgés de 6 à 11 ans atteints d'asthme persistant sévère d'origine allergique mal contrôlé par une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Stratégie thérapeutique

Chez l'enfant (> 6 ans) comme chez l'adulte, le traitement habituel de l'asthme persistant sévère comporte un corticoïde inhalé à forte dose associé à un traitement bronchodilatateur continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action inhalé.

En cas de mauvais contrôle de l'asthme malgré la corticothérapie inhalée forte dose associée au bêta-2 agoniste de longue durée d'action inhalé, on peut ajouter la théophylline retard et, en dernier recours, un traitement additionnel par corticothérapie orale en cures courtes ou continue. Il devra alors être procédé à des tentatives régulières visant à en réduire le niveau ou à la supprimer.

4.3.2 Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

L'omalizumab, anticorps monoclonal anti-IgE, est le premier représentant d'une nouvelle classe pharmacothérapeutique qui s'insère dans la stratégie thérapeutique comme traitement additionnel chez les patients atteints d'asthme persistant sévère lorsqu'il est d'origine allergique et mal contrôlé par une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action inhalé et éventuellement la théophylline retard.

L'omalizumab est réservé aux patients adultes et enfants à partir de 6 ans.

Chez l'enfant de 6 à 11 ans, un mauvais contrôle de l'asthme par la corticothérapie inhalée à forte dose est défini par (RCP) :

- des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents et
- des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme.

L'omalizumab est une alternative à la corticothérapie orale. Cependant, son efficacité par rapport aux corticoïdes oraux et son intérêt en termes d'épargne des corticoïdes inhalés ou oraux reste à démontrer.

La mise sous traitement doit se faire après avoir vérifié ou tenté d'améliorer l'observance du traitement initial.

L'origine allergique de l'asthme doit être établie à l'aide d'un test cutané ou d'un RAST positif à un pneumallergène perannuel. Le taux d'IgE du patient devra être déterminé avant la mise en route du traitement par l'une des méthodes disponibles de dosage des IgE sériques totales afin de définir la dose à administrer. Seuls les patients ayant un taux d'IgE sériques totales compris entre 30 à 1300 UI/ml chez l'enfant de 6 à 11 ans et ayant un poids pour lequel la posologie a été établie (voir RCP) pourront être mis sous traitement par omalizumab.

L'efficacité du traitement doit être évaluée après 16 semaines avant d'être poursuivi.

4.4. Population cible

Selon l'enquête de l'IRDES¹ (2008), la prévalence de l'asthme est de 10% chez les garçons de 5-10 ans et de 6% chez les filles de 5-10 ans. En appliquant ces taux de prévalence à la population française des filles et des garçons de 6-11 ans (données INED 2008), on peut estimer à 380.000 la population des enfants asthmatiques de 6-11 ans.

¹ Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, Le Guen N. L'asthme en France en 2006 : prévalence et contrôle des symptômes. IRDES questions d'Economie de la Santé. 2008 ;138 :1-8.

Selon cette même enquête, 60% des patients asthmatiques ont un asthme insuffisamment contrôlé (d'après les critères du GINA). Selon les critères, plus strictes, des recommandations de l'ANAES et de l'Afssaps² (2004), 83% des patients auraient un contrôle insuffisant de l'asthme. Dans l'étude Er'Asthme^{3,4} (2003) chez 1.410 enfants de 6 à 14 ans prenant en compte les critères canadiens proches de ceux de la HAS, le contrôle de l'asthme était insuffisant chez 73% des enfants. Par conséquent, il peut être estimé que 60 à 83% des enfants de 6-11 ans ont un asthme insuffisamment contrôlé. Par ailleurs dans l'enquête de l'IRDES, 12% des patients ayant un contrôle insuffisant de l'asthme étaient traités par un traitement de palier 4 et 5 du GINA (soit des asthmes majoritairement persistants sévères). En faisant l'hypothèse d'une répartition égale entre les patients traités par un traitement de palier 4 (corticoïde inhalé moyenne ou forte dose + bêta-2 agoniste de longue durée d'action) et de palier 5 (ajout d'une corticothérapie orale à la dose la plus faible), il peut être considéré que 6% des patients avaient un asthme insuffisamment contrôlé par un traitement de palier 4. En faisant également l'hypothèse d'une répartition égale au sein des patients traités par un traitement de palier 4 entre ceux traités par corticoïde inhalé à moyenne et forte dose, il peut être considéré que 3% des patients avaient un asthme insuffisamment contrôlé par un corticoïde inhalé à forte dose associé à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

Par conséquent, la population des enfants de 6-11 ans ayant un asthme persistant sévère insuffisamment contrôlé par un traitement corticoïde inhalé à forte dose peut être estimée entre 7.000 et 10.000 enfants.

Environ 80% des asthmes sont d'origine allergique (Programme d'actions, de prévention et de pris en charge de l'asthme, 2002-2005, Ministère de la solidarité, de la santé et de la famille), soit une population de 5.600 à 8.000 enfants atteints d'asthme persistant sévère d'origine allergique insuffisamment contrôlé par corticoïde inhalé à forte dose et un bêta-agoniste de longue durée d'action.

Cependant, la proportion des enfants ayant un poids compris entre 20 et 150 kg et un taux d'IgE sériques totales compris entre 30 et 1300 UI/ml et pour lesquels une posologie a été établie n'est pas connue. Selon avis d'expert, cette population devrait être d'environ 1.000 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

La commission souhaite être destinataire des résultats des études observationnelles prévues, notamment celles entrant dans le plan de gestion des risques, sur la tolérance à long terme en particulier.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

² Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents. ANAES-Afssaps (2004) : www.has-sante.fr.

³ Godard P, De Blic J, Huas D, Boucot I, Pribil C. ER'ASTHME : évaluation du contrôle de l'asthme chez 410 enfants âgés de 6 à 14 ans en médecine générale. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2006;23(HS1):8

⁴ De Blic J, Boucot I, Pribil C, Huas D, Godard P. Niveau de contrôle de l'asthme chez l'enfant en médecine générale en France : résultats de l'étude ER'ASTHME. *Archives de Pédiatrie*, 2007;14(9):1069-75