



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 juin 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 28/11/2006 (JO du 28/11/2006).

XOLAIR 75 mg, solution injectable

Boîte de 1 seringue préremplie de 0,5 ml (CIP : 392 122-6)

XOLAIR 150 mg, poudre et solvant pour solution injectable

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

XOLAIR 150 mg, solution injectable

Boîte de 1 seringue préremplie de 1 ml (CIP : 392 124-9)

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

Dates de l'AMM et ses modifications :

XOLAIR 150 mg, poudre et solvant pour solution injectable : 25 octobre 2005

10 février 2009 : ajout des nouvelles présentations XOLAIR 75 mg, solution injectable et XOLAIR 150 mg, solution injectable

27 juillet 2009 : extension pédiatrique

25 janvier 2010 : nouvelle table de dosage

Motifs de la demande :

- Renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux
- Réévaluation de l'ASMR, à la demande du laboratoire.

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

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Omalizumab

1.2. Indications

« 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.

Posologie

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 l'administration de la première dose 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 à 600 mg de XOLAIR en 1 à 4 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.

Voir le tableau 1 pour la table de conversion de la forme poudre et solvant pour solution injectable et le tableau 2 pour la forme solution injectable, ainsi que les tableaux 3 et 4 pour les tables de détermination de la dose chez les adultes, les adolescents et les enfants (de 6 ans à moins de 12 ans).

Les patients dont le taux initial d'IgE ou le poids corporel (kg) sont en dehors des valeurs limites figurant dans la table de détermination de la dose ne doivent pas être traités par XOLAIR.

La dose maximale recommandée est de 600 mg d'omalizumab toutes les deux semaines.

Tableau 1 Correspondance de la dose pour chaque administration en nombre de flacons, nombre d'injections et volume total à injecter (forme poudre et solvant pour solution injectable).

Dose (mg)	Nombre de flacons		Nombre d'injections	Volume total à injecter (ml)
	75 mg ^a	150 mg ^b		
75	1 ^c	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 ^c	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 ^c	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 ^c	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

^a 0,6 ml = volume maximal de produit par flacon de XOLAIR 75 mg.

^b 1,2 ml = volume maximal de produit par flacon de XOLAIR 150 mg.

^c ou utiliser 0,6 ml prélevé dans un flacon de XOLAIR 150 mg.

Tableau 2 Correspondance de la dose pour chaque administration en nombre de seringues, nombre d'injections et volume total à injecter (forme solution injectable en seringue pré-remplie)

Dose (mg)	Nombre de seringues		Nombre d'injections	Volume total à injecter (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Tableau 3 ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES. Doses de XOLAIR (milligrammes par dose) administrées par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines

Taux initial d'IgE (UI/ml)	Poids corporel (kg)												
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150			
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300			
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES : VOIR TABLEAU 4				
>200-300	150	150	225	300	300								
>300-400	225	225	300										
>400-500	225	300											
>500-600	300	300											
>600-700	300												

Tableau 4 ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES. Doses de XOLAIR (milligrammes par dose) administrées par injection sous-cutanée toutes les 2 semaines

Taux initial d'IgE (UI/ml)	Poids corporel (kg)									
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES : VOIR TABLEAU 3									
>100-200									225	300
>200-300						225	225	225	300	375
>300-400				225	225	225	300	300	450	525
>400-500			225	225	300	300	375	375	525	600
>500-600			225	300	300	375	450	450	600	
>600-700		225	225	300	375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	NE PAS ADMINISTRER – données non disponibles pour établir une recommandation de posologie				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

Durée du traitement, surveillance et adaptations posologiques

XOLAIR est destiné à un traitement au long cours. Les études cliniques ont démontré qu'un délai d'au moins 12 à 16 semaines peut être nécessaire pour bénéficier de l'efficacité du traitement par XOLAIR. Après 16 semaines de traitement, l'efficacité du traitement devra être réévaluée par le médecin avant de poursuivre les injections. La décision de poursuivre XOLAIR après ces 16 semaines, ou par la suite, se basera sur l'observation d'une amélioration significative du contrôle de l'asthme (cf. Propriétés pharmacodynamiques : Evaluation globale de l'efficacité du traitement par le médecin).

L'arrêt du traitement par XOLAIR entraîne généralement un retour à des taux élevés d'IgE circulantes et des symptômes associés. 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 (voir tableaux 3 et 4).

Populations particulières

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 dose différente de celle utilisée chez les patients adultes plus jeunes.

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 utilisées en thérapeutique clinique 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 préconisée pour ces patients, XOLAIR doit être administré avec prudence (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de XOLAIR chez les enfants en dessous de 6 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'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 uniquement. »

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis du 4 janvier 2006

Inscription de XOLAIR 150 mg, poudre et solvant pour solution injectable :

« L'asthme d'origine atopique est rencontré chez 70% à 80% des adultes asthmatiques et chez 95% des enfants asthmatiques. 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 patients pouvant bénéficier de XOLAIR (patients 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 des essais cliniques (résultats à la limite de la significativité, aucune épargne de corticoïdes démontrée) et compte tenu des alternatives disponibles, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité pour cette spécialité.

De plus la transposabilité des résultats des essais n'est pas assurée en raison d'un doute sur le maintien de ce traitement en sous-cutané voire d'un doute sur la tolérance à 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 adultes et adolescents (à partir de 12 ans) atteints d'asthme persistant sévère allergique (dosage d'IgE nécessaire), mal contrôlé par les traitements habituels : corticoïde inhalé à forte dose et β_2 agoniste de longue durée d'action.

Il n'existe pas d'alternative au sein de la même classe pharmaco-thérapeutique.

Le service médical rendu par XOLAIR 150 mg est important. »

« L'amélioration du service médical rendu par XOLAIR est mineure (niveau IV) dans la prise en charge habituelle des patients asthmatiques allergiques sévères mal contrôlés par une corticothérapie inhalée à forte dose plus un β 2 agoniste de longue durée d'action. »

« La commission souhaite réévaluer le service médical rendu de la spécialité au regard des résultats des études prévues dans le plan de gestion de risque notamment en ce qui concerne la tolérance à long terme et demande la mise en place d'une étude spécifique auprès des patients traités par XOLAIR.

Cette étude aura pour objectif de décrire en situation réelle de traitement les conditions d'utilisation de cette spécialité notamment,

- les conditions de mise sous traitement (le profil des patients traités y compris l'âge et les critères de l'indication AMM, les traitements antérieurs..),
- les traitements associés,
- la durée de traitement.

La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique, devra être justifiée et suffisante pour répondre aux demandes de la Commission. »

Avis du 13 mai 2009

Inscription de XOLAIR 75 mg et 150 mg, solutions injectables en seringue pré-remplie :

« Le service médical rendu par ces spécialités est important. »

« Ces spécialités sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux présentations existantes. »

Avis du 13 janvier 2010

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. »

« 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. »

« 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. »

Avis du 22 septembre 2010

Modification des conditions d'inscription suite à la modification de la rubrique « Posologie et modalités d'administration » (extension de la table de dosage en fonction du poids et du taux d'IgE pour permettre de traiter des patients de 20 à 150 kg avec des taux d'IgE compris entre 30 et 1500 UI/ml).

La Commission a pris acte de ces modifications.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2012)

R	Systeme 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

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments strictement comparables

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

3.2.2. Médicaments non strictement comparables

Néant.

3.3. 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.

4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité

Des nouvelles données d'efficacité ont été fournies par le laboratoire :

- une étude randomisée en double aveugle versus placebo, d'une durée de 48 semaines (étude EXTRA) ;
- une analyse en sous-groupe d'une étude ayant comparé l'omalizumab à un groupe témoin dans lequel les patients ont reçu un traitement optimisé de l'asthme (étude IA04) ;
- une étude ouverte réalisée à la demande de l'EMA ayant pour objectif de vérifier la persistance de la réponse à l'omalizumab après 32 semaines de traitement chez des patients répondeurs à la 16^{ème} semaine (étude EXALT).

La Commission de la transparence, lors de l'examen initial de XOLAIR, n'avait pas retenu l'étude IA04 étant donné son caractère ouvert. La nouvelle analyse présentée pour cette même étude, en sous-groupe et *a posteriori*, ne peut être retenue.

L'étude EXALT ouverte, visant à confirmer le délai de 16 semaines retenu par l'AMM comme prédictif de la réponse au traitement ne sera pas détaillée ci-dessous.

Etude versus placebo (EXTRA)

Etude randomisée en double aveugle, d'une durée de 48 semaines, ayant comparé l'omalizumab au placebo chez des patients âgés de 12 à 75 ans ayant un asthme persistant sévère d'origine allergique, mal contrôlé par l'association d'un corticoïde inhalé à fortes doses à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

Critères d'inclusion :

- âge : 12 à 75 ans
- asthme persistant sévère d'origine allergique, mal contrôlé par l'association d'un corticoïde inhalé à fortes doses (au moins 500 µg de fluticasone 2x/j) à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (50 µg de salmétérol 2x/j ou 12 µg de formotérol 2x/j)
- VEMS < 80 % et ≥ 40 % de la valeur théorique
- taux d'IgE sériques totales compris entre 30 et 700 UI/ml
- test cutané positif à au moins un allergène perannuel documenté au cours des 12 derniers mois
- poids compris entre 30 et 150 kg

Groupes de traitement :

- omalizumab : 0,008 mg/kg/IgE (UI/ml) toutes les 2 semaines ou un minimum de 0,016 mg/kg/IgE (UI/ml) toutes les 4 semaines.
- placebo : toutes les 2 ou 4 semaines

Critère de jugement principal : nombre d'exacerbations cliniquement significatives¹ par patient au cours des 48 semaines de traitement.

Critères de jugement secondaires :

- variation après 48 semaines du score symptomatique total sur l'ensemble des symptômes matinaux, diurnes et nocturnes².

¹ Une exacerbation cliniquement significative était définie par une aggravation de l'asthme nécessitant le recours à une corticothérapie systémique (par voie orale ou intraveineuse) pendant 3 jours ou plus selon l'investigateur.

Pour les patients traités de façon chronique par des corticoïdes oraux à l'inclusion une exacerbation cliniquement significative était définie par une aggravation de l'asthme nécessitant pendant 3 jours ou plus une augmentation moyenne de la dose quotidienne de 20 mg de prednisone par voie orale ou une dose comparable de corticoïdes systémiques.

² Somme des scores de symptômes matinaux, diurnes et nocturnes, chacun coté de 0 à 4.

- variation de la consommation de traitement de secours (nombre quotidien de bouffées de bêta-2 agoniste de courte durée d'action)
- variation du score de qualité de vie AQLQ standardisé [AQLQ(S)]³.

Résultats :

Un total de 850 patients a été randomisé, dont 427 dans le groupe omalizumab et 423 dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément l'étude a été de 19,2 % dans le groupe omalizumab et 22,2 % dans le groupe placebo.

Les arrêts pour événement indésirable ont concerné 3,7 % des patients du groupe omalizumab et 2,6 % des patients du groupe placebo. Il y a eu 5,9 % de patients perdus de dans le groupe omalizumab et 4,5 % dans le groupe placebo.

Le pourcentage d'arrêt d'étude pour retrait de consentement a été de 5,2 % dans le groupe omalizumab et de 7,8 % avec le placebo.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les deux groupes. Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 44,5 ans. Leur VEMS pré-bronchodilatateur moyen était de 64,9 % de la valeur théorique et le taux d'IgE sérique moyen était de 176,9 UI/ml. L'ancienneté de l'asthme était en moyenne de 23,7 ans.

Les patients ont eu en moyenne $2 \pm 1,9$ exacerbation nécessitant un recours à un corticoïde systémique au cours des 12 mois précédant la randomisation, 2,7 % n'ont eu aucune exacerbation, 51,2 % ont eu 1 exacerbation, 21,5 % ont eu 2 exacerbations, 13,2 % ont eu 3 exacerbations et 11,4 % ont eu ≥ 4 exacerbations nécessitant un recours à un corticoïde systémique au cours des 12 mois précédant la randomisation.

Les patients étaient pratiquement tous (99,4 %) traités par corticoïde inhalé à fortes doses (équivalent 1000 µg/j de fluticasone) et 7,1 % prenaient un corticoïde oral.

La répartition des patients en fonction des traitements concomitants était la suivante :

- corticoïde inhalé + bêta-2 agoniste de longue durée d'action : 36,6 %
- corticoïde inhalé + bêta-2 agoniste de longue durée d'action + traitement additionnel (hors corticoïde oral) : 46,5 %
- corticoïde inhalé + bêta-2 agoniste de longue durée d'action + corticoïde oral : 17,0 %

Critère de jugement principal :

La fréquence moyenne des exacerbations au cours des 48 semaines de l'étude a été plus faible avec l'omalizumab (0,66 exacerbation/patient) qu'avec le placebo (0,88 exacerbation/patient) soit une différence de 0,22 exacerbation/patient (RR = 0,75, IC_{95%} = [0,61 ; 0,92], p = 0,006).

A noter qu'une majorité de patients (64,4 % dans le groupe omalizumab et 57,5 % dans le groupe placebo) n'ont eu aucune exacerbation au cours de l'étude. Ils n'étaient que 2,7 % dans les 12 mois précédant la randomisation.

▪ Critères de jugement secondaires :

Le score total des symptômes matinaux, diurnes et nocturnes était de 3,9 points dans les groupes omalizumab et placebo. Après 48 semaines, le score total a diminué de 1,56 point dans le groupe omalizumab et de 1,30 point dans le groupe placebo.

Le nombre de bouffées de traitement de secours initial était de 4,0 dans le groupe omalizumab et de 4,1 dans le groupe placebo. Après 48 semaines, il a été observé une réduction de 1,58 bouffée dans le groupe omalizumab et de 1,31 dans le groupe placebo.

³ Asthma Quality of Life Questionnaire : score de qualité de vie comprenant 32 questions réparties en 4 domaines (symptômes, limitation des activités, fonction émotionnelle, stimuli environnementaux) chacun coté de 1 (dégradation importante) à 7 (aucune dégradation). Les score total est la moyenne de tous les scores. La variation minimale considérée comme cliniquement pertinente est de 0,5 point.

Le score AQLQ(S) initial était de 3,8 dans le groupe omalizumab et de 3,7 dans le groupe placebo. Après 48 semaines, il a été observé une amélioration du score de 1,15 point dans le groupe omalizumab et de 0,92 point dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant eu une amélioration d'au moins 0,5 point (seuil de pertinence clinique) a été de 67,8 % dans le groupe omalizumab et de 61,0 % dans le groupe placebo.

4.2. Effets indésirables

4.2.1. Données issues de l'étude EXTRA

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été comparable dans les deux groupes de l'étude : 80,4 % avec l'omalizumab et 79,5 % avec le placebo.

La majorité des événements indésirables a été d'intensité légère à modérée et 14 % ont été d'intensité sévère (13,8 % avec l'omalizumab et 14,3 % avec le placebo).

Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents ont été :

- réactions au site d'injection : 2,8 % avec l'omalizumab et 2,9 % avec le placebo
- troubles gastro-intestinaux (principalement nausées et vomissements) : 2,1 % vs 1,2 %
- infections et infestations : 2,1 % vs 2,6 %
- troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : 1,4 % vs 1,2 %
- troubles du système nerveux (principalement céphalées, et somnolence) : 3,0 % vs 1,2 %
- troubles psychiatriques (principalement anxiété et dépression) : 3,0 % vs 1,2 %
- troubles respiratoires (principalement sifflements, dyspnée, toux) : 1,6 % vs 1,7 %
- troubles cutanés et du tissu sous-cutané (principalement rash, prurit, urticaire, alopecie) : 2,6 % vs 1,2 %.

4.2.2. Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni une synthèse des données de pharmacovigilance de septembre 2003 à décembre 2010, ce qui correspond à un recul de 8 ans d'utilisation de XOLAIR dont 4 ans pour la France.

Effets indésirables particulièrement surveillés :

- Réactions anaphylactiques

Depuis la commercialisation, le taux annuel cumulé d'anaphylaxie est resté stable, estimé à ≤ 2 cas pour 1000 patients-années.

- Maladie sérique

Depuis la commercialisation, 31 cas médicalement confirmés ont été identifiés dont 18 ont été reliés au traitement et 13 n'étaient pas évaluable.

Un cas d'évolution fatal a été rapporté dans la littérature. Le patient est décédé d'une insuffisance cardiaque et de complication de son diabète cortico-induit.

La rubrique « Effets indésirables » du RCP a été mise à jour pour inclure les informations concernant cet effet indésirable (voir annexe 1).

- Formation d'auto-anticorps anti-omalizumab

Sur un total de 6098 patients testés (6085 dans les études cliniques et 13 patients issus des notifications spontanées), 384 ont été positifs au test de dépistage et 5 ont été biologiquement confirmés. Il s'agissait de cas provenant des études cliniques.

A ce jour, le lien causal entre auto-anticorps anti-omalizumab et maladie sérique n'est pas établi.

Sur la base des 5 cas confirmés, le risque de formation d'anticorps anti-omalizumab est désormais mentionné dans le plan de gestion des risques en « risque identifié important ».

- **Syndrome de Churg-Strauss**

Depuis la commercialisation, 107 cas ont été identifiés (102 médicalement confirmés) chez l'adulte ou l'adolescent de plus de 12 ans, dont 86 ont été reliés au traitement.

Cinq cas d'évolution fatale ont été rapportés dont un cas lié au syndrome de Churg-Strauss et un cas compatible avec une hyperéosinophilie.

Le taux cumulé de notification de syndrome de Churg-Strauss au 31/12/2010 est de 0,38 cas pour 1000 patients-années.

La rubrique « Effets indésirables » du RCP a été mise à jour pour inclure les informations concernant les vascularites granulomateuses d'hypersensibilité telles que syndrome de Churg-Strauss (voir annexe 1).

- **Néoplasie maligne**

Depuis la commercialisation, la fréquence de survenue des cancers est restée stable. Le taux cumulé de notification spontanée au 31/12/2010 était de 1,31 cas pour 1000 patients-années.

Une étude observationnelle épidémiologique américaine avec un suivi des patients de 5 ans est en cours pour évaluer ce risque. Les données intermédiaires n'ont pas mis en évidence de sur-risque chez des patients traités par XOLAIR. Le rapport final est attendu fin 2012.

Aucun cas de cancer n'a été observé chez les enfants de 6 à 12 ans traités par XOLAIR au cours des études cliniques.

La rubrique « Effets indésirables » du RCP a été mise à jour pour inclure les informations concernant l'enfant de 6 à 12 ans (voir annexe 1).

- **Evénements thromboemboliques artériels**

Depuis la commercialisation, 261 cas (235 médicalement confirmés) ont été identifiés, dont 149 ont été reliés au traitement.

Sur les 261 cas, 258 sont survenus chez l'adulte ou l'adolescent de plus de 12 ans et 3 chez l'enfant de 6 à 12 ans.

La rubrique « Effets indésirables » du RCP a été mise à jour pour inclure les informations concernant les événements thromboemboliques (voir annexe 1).

Le risque d'événements thromboemboliques artériels est mentionné dans le Plan de Gestion de Risques en « risque potentiel important ».

- **Thrombopénie**

Depuis la commercialisation, 31 cas médicalement confirmés ont été identifiés chez l'adulte ou l'adolescent de moins de 12 ans, dont 26 ont été reliés au traitement.

Quatre cas d'évolution fatale ont été rapportés, sans lien avec la thrombopénie.

La rubrique « Effets indésirables » du RCP a été mise à jour pour inclure les informations concernant le risque de survenue de thrombopénie sévère (voir annexe 1).

4.3. Conclusion

Les principales données nouvelles concernant l'omalizumab sont issues d'une étude (EXTRA) randomisée en double aveugle, d'une durée de 48 semaines, ayant comparé l'omalizumab au placebo chez 850 patients âgés de 12 à 75 ans ayant un asthme persistant sévère d'origine allergique (VEMS < 80 % et \geq 40 % de la valeur théorique, taux d'IgE sériques totales compris entre 30 et 700 UI/ml et test cutané positif à au moins un allergène perannuel documenté au cours des 12 derniers mois), mal contrôlé par l'association d'un corticoïde inhalé à fortes doses à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action. L'omalizumab a été administré à la dose de 0,008 mg/kg/IgE (UI/ml) toutes les 2 semaines ou un minimum de 0,016 mg/kg/IgE (UI/ml) toutes les 4 semaines.

La fréquence moyenne des exacerbations cliniquement significatives (critère de jugement principal) a été plus faible avec l'omalizumab (0,66 exacerbation/patient) qu'avec le placebo (0,88 exacerbation/patient) soit une différence de 0,22 exacerbation/patient (RR = 0,75, IC95% = [0,61 ; 0,92], p = 0,006).

Lors de la première demande d'inscription (voir avis du 4 janvier 2006), le laboratoire avait fourni une étude ayant comparé l'omalizumab au placebo pendant 28 semaines dans une population de 419 patients adultes et adolescents de plus de 12 ans) atteints d'asthme allergique persistant sévère

Après ajustement des données en fonction du taux de base, le taux d'exacerbations cliniquement significatives a été significativement plus faible sous omalizumab que sous placebo (0,68 exacerbation/patient versus 0,91 soit une différence de 0,23 exacerbation/patient). Du fait d'un taux faible d'exacerbation au cours de l'étude (aucune exacerbation sévère au cours de l'étude chez 73,8 % des patients sous placebo), la Commission avait regretté que la durée de l'étude ait été limitée à 6 mois ; une étude d'une durée d'un an eût été souhaitable.

Pour l'extension d'indication à l'enfant de 6 à 11 ans (voir avis du 13 janvier 2010), le laboratoire avait fourni une étude randomisée en 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.

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), la fréquence des exacerbations cliniquement significative après 24 semaines (critère de jugement principal de l'étude) a été de 0,42 avec l'omalizumab versus 0,63 avec le placebo, soit une différence de 0,21 (RR = 0,662, IC_{95%} = [0,441 ; 0,995], p = 0,047). Après 52 semaines de traitement, la différence entre omalizumab et placebo en termes de survenue d'exacerbations cliniquement significatives s'est maintenue.

L'étude EXTRA d'une durée de 48 semaines chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans apporte des résultats cohérents avec ceux des études précédentes bien que les résultats doivent être interprétés avec prudence en raison d'un taux d'exacerbations très faible au cours de l'ensemble des études avec l'omalizumab. Ceci pourrait s'expliquer par une prise en charge optimisée et une meilleure observance des patients du fait de leur inclusion dans une étude.

Malgré ces réserves, les effets de l'omalizumab en termes de réduction des exacerbations cliniquement significatives peuvent être considérés comme modérés.

En termes de tolérance, les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents observés au cours de l'étude EXTRA ont été conformes à ceux attendus dans le RCP (réactions au site d'injection, nausées et vomissements, infections et infestations, troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif, céphalée, sifflement, dyspnée, toux, rash, prurit, urticaire, alopecie, à l'exception des symptômes psychiatriques (somnolence, anxiété, dépression).

Depuis la commercialisation, de nouveaux effets indésirables pouvant être graves, voir d'évolution fatale, ont été mis en exergue et ajoutés au RCP : maladie sérique, auto-anticorps anti-omalizumab, syndrome de Churg-Strauss, événements thromboemboliques et thrombopénie. Les données de pharmacovigilance n'ont pas mis en évidence une augmentation du risque de cancer sous omalizumab.

Une étude observationnelle épidémiologique américaine avec un suivi des patients pendant 5 ans est en cours pour mieux évaluer ce risque. L'ensemble de ces effets indésirables sont sous surveillance dans le Plan de Gestion des Risques.

4.4. Etudes observationnelles

4.4.1. Résultats de l'étude post-inscription à la demande de la Commission de la transparence

▪ Objectifs et protocole

Une étude post-inscription a été demandée pour XOLAIR par la Commission de la transparence (avis du 04/01/2006)⁴ et par le CEPS (avenant signé le 10/10/2006), avec un libellé un peu différent : « Le laboratoire s'engage à mettre en place une étude épidémiologique ayant pour objectif principal de déterminer si l'introduction de XOLAIR dans l'arsenal thérapeutique, utilisé dans ses indications, apporte un meilleur contrôle de l'asthme persistant sévère mal contrôlé en pratique réelle de prescription par rapport aux recommandations existantes. Les objectifs secondaires de cette étude sont de : décrire les conditions d'utilisation de XOLAIR ; quantifier le bénéfice éventuel de XOLAIR en pratique réelle, au plan clinique et préciser chez quelles catégories de patients son effet est le plus bénéfique ; quantifier l'impact populationnel de XOLAIR sur le fardeau de la maladie et mesurer les risques éventuels des traitements. »

Un protocole d'étude a été validé en 2007 (étude PAX). Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle prospective et rétrospective. Un recueil de données rétrospectif sur les 12 mois avant l'identification de patients ayant eu un diagnostic d'asthme persistant sévère mal contrôlé (APSMC) par le biais des dossiers médicaux et les sujets ont été suivis jusqu'à la clôture du centre (au moins 8 mois après identification du dernier patient), la perte de vue ou le décès. Le critère de jugement principal a été l'exacerbation grave d'asthme, définie comme l'hospitalisation ou le recours aux urgences hospitalières pour asthme.

La taille de la cohorte avait été fixée à 1000 patients avec APSMC pour disposer d'au moins 313 patients traités par omalizumab permettant de détecter une différence de 20-30 % d'exacerbations graves (avec une puissance de 80 %).

Principaux résultats (voir détails en annexe)

• Description des pneumologues et des patients de l'étude

Au total, 163 pneumologues de 22 régions françaises ont participé à l'étude (6,05 % des pneumologues contactés) et ont permis d'identifier 982 patients avec APSMC, dont 767 patients ont été suivis et ont constitué la cohorte PAX. Parmi ces derniers, 374 (48,8%) ont utilisé au moins une fois l'omalizumab au cours du suivi et 393 (51,2%) n'en n'ont jamais utilisé.

Les patients de la cohorte PAX étaient des femmes dans 63 % des cas, dont l'allergie était confirmée récemment (68%) et avec des IgE > 30 UI (65%).

Ainsi, 1409 patients-années (PA) de suivi ont été accumulées dans la cohorte PAX. Pour 1209 PA une exposition a pu être définie : 299 PA avec omalizumab et 910 PA sans omalizumab.

Les patients utilisateurs de XOLAIR ont été comparés aux non utilisateurs. Les patients utilisateurs de XOLAIR sont plus jeunes (49,7 ans vs 58,8 ans), sont plus souvent fumeurs ou ex-fumeurs (39 % vs 30 %), plus souvent avec un statut allergique confirmé (84 % vs 45 %) et une rhinite allergique associée (68 % vs 44 %), ont moins souvent une HTA (18 % vs 24 %) et sont plus souvent utilisateurs de corticoïdes inhalés (99 % vs 97 %) et d'anti-leucotriènes (56 % vs 36 %). Il n'y a pas de différence sur les autres facteurs (IMC, ancienneté de l'asthme, bêta-2 agoniste de longue durée d'action, indicateurs d'exacerbation récente comme les hospitalisations, les visites aux urgences, un traitement par corticoïde oral en continu ou en cure).

⁴ « La commission souhaite réévaluer le service médical rendu de la spécialité au regard des résultats des études prévues dans le plan de gestion de risque notamment en ce qui concerne la tolérance à long terme et demande la mise en place d'une étude spécifique auprès des patients traités par XOLAIR. Cette étude aura pour objectif de décrire en situation réelle de traitement les conditions d'utilisation de cette spécialité notamment, - les conditions de mise sous traitement (le profil des patients traités y compris l'âge et les critères de l'indication AMM, les traitements antérieurs...), - les traitements associés, - la durée de traitement.

- **Conditions d'utilisation de XOLAIR**

Il convient de rappeler que tous les patients inclus répondaient à l'indication de l'AMM. Cette étude ne permet donc pas de répondre à la question d'un mésusage éventuel. Toutefois, parmi les patients inclus, les IgE n'ont pas été mesurées chez 4,8 % d'entre eux. Elles ont été inférieures à 30 UI/ml chez 2,7 % d'entre eux. Par ailleurs, chez 9,8 % des sujets, l'omalizumab a été utilisé en dehors des recommandations d'utilisation et 11,2 % utilisent une dose inférieure à celle recommandée et 8,8 % une dose supérieure.

- **Impact de XOLAIR sur les exacerbations graves**

Au total, 445 exacerbations graves ont été enregistrées sur les 1409 PA de suivi (31,6 pour 100 PA), dont 360 comportaient une hospitalisation (25,5 pour 1000 PA) et 106 un recours aux urgences hospitalières (7,6 pour 1000 PA).

Le taux d'exacerbations graves de l'asthme était de 33,8 pour 100 PA chez les non-utilisateurs d'omalizumab, de 32,3 pour 100 PA chez les sujets utilisateurs de XOLAIR pendant le temps sans omalizumab et de 20,8 pour 100 PA chez ces mêmes sujets pendant le temps avec omalizumab ($p = 0,0004$).

Dans l'analyse multivariée⁵, l'utilisation de l'omalizumab était associée à un risque relatif de 0,57 [0,43 ; 0,78] de survenue des exacerbations graves ($p < 0,0001$), soit une diminution du risque d'exacerbation grave de 43 % par rapport aux sujets non utilisateurs.

Les différentes analyses de sensibilité réalisées ont produit des résultats similaires.

- **Impact sur la consommation de soins hospitaliers et de soins médicaux**

La durée des hospitalisations ne diffère pas, selon qu'elles ont débuté ou non sous omalizumab (9,6 jours sans omalizumab vs 7,7 jours avec omalizumab, $p = 0,11$).

La fréquence des visites chez le pneumologue est plus importante chez les utilisateurs d'omalizumab que chez les non utilisateurs (12,6 vs 8,8 visites en moyenne), le laboratoire n'ayant pas fourni de test statistique car, selon lui, l'utilisation de l'omalizumab rend nécessaire certaines visites pour injecter le produit et ce fait biaise donc les résultats.

Le recours aux corticoïdes oraux en cure est moins fréquent chez les utilisateurs d'omalizumab que chez les non-utilisateurs (49,2 vs 73,8 pour 100 PA).

- **Impact de XOLAIR sur le contrôle de l'asthme et la qualité de vie**

Dans l'étude PAX, le contrôle de l'asthme et la qualité de vie ont été mesurés à l'aide d'instruments validés : ACT et AQLQ. Cependant, pour les analyses concernant le contrôle de l'asthme, parmi les patients dont le statut vis-à-vis de l'utilisation de l'omalizumab est connu, 103 des 370 patients sous omalizumab (27,8%) et 101 des 394 patients non-utilisateurs d'omalizumab (25,6%) n'ont pas de score ACT renseigné. Aussi, du fait de ce nombre trop important de données manquantes, ces résultats ne peuvent être pris en compte.

Concernant les données sur la qualité de vie, le pourcentage de patients avec données manquantes sur le score AQLQ est respectivement de 15% et de 18% chez les patients sous omalizumab (56/370) et chez les patients non-utilisateurs (71/394). Il n'y a pas de différence statistiquement significative sur le score AQLQ, à 1 an, entre les patients utilisateurs et non-utilisateurs d'omalizumab (évolution moyenne du score AQLQ de 4.52 chez les utilisateurs versus 1.16 chez les non-utilisateurs, $p = 0.14$)

4.4.2. Autres études épidémiologiques européennes

Quatre autres études épidémiologiques ont été réalisées en Europe chez les patients traités par XOLAIR dans l'indication de l'AMM :

- l'étude SULAIR rétrospective sur les premiers patients français dans le cadre d'ATU nominatives.

⁵ Variables prises en compte : âge, sexe, hospitalisation ou recours aux urgences dans les périodes d'observation, prise de corticoïdes par voie orale, ancienneté de l'asthme, statut allergique, présence de pathologies d'intérêt (rhinite allergique, RGO), tabagisme, IMC, traitement par anti-leucotriènes.

- l'étude PERSIST prospective, réalisée en Belgique avec évaluation des patients à 16 semaines puis, pour certains considérés comme répondeurs, à 52 semaines.
 - en Allemagne, 280 patients ont été suivis pendant 6 mois (étude XPERTISE).
 - Enfin, en Italie, une étude post-marketing a suivi sur 12 mois 142 patients.
- Dans ces études épidémiologiques, les résultats vont dans le même sens que ceux de l'étude PAX.

4.4.3. Conclusion

Les patients de l'étude PAX ont été recrutés s'ils entraient dans les indications de l'AMM. Cette étude ne permet donc pas d'apprécier les différentes raisons du recours à XOLAIR (demande de la Commission qui n'a pas été reprise dans l'avenant CEPS).

En termes de posologie et de fréquence d'utilisation, l'utilisation de XOLAIR respecte le plus souvent les préconisations de l'AMM. La représentativité des médecins de cette étude semble acceptable. Dans cette étude, l'utilisation d'omalizumab est liée à une diminution du risque d'exacerbations graves et d'hospitalisation ou de visite aux urgences. D'autres études observationnelles européennes retrouvent cette association.

Les résultats ne montrent pas d'impact de l'omalizumab sur la qualité de vie et les résultats sur le contrôle de l'asthme ne peuvent pas être pris en compte, du fait d'un nombre trop important de données manquantes.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2011, XOLAIR a fait l'objet de 10.000 prescriptions. Le faible nombre de prescription ne permet pas de faire une analyse qualitative des données.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

▪ Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans

L'asthme d'origine atopique est rencontré chez 70 % à 80 % des adultes asthmatiques et chez 95 % des enfants asthmatiques. 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 patients pouvant bénéficier de XOLAIR (patients atteints d'asthme persistant sévère allergique et mal contrôlé) représente un fardeau faible.

L'amélioration de la prise en charge de l'asthme constitue un besoin de santé publique qui s'inscrit dans les objectifs nationaux de santé publique (« réduire la fréquence des crises d'asthme nécessitant une hospitalisation de 20 % en 5 ans ») et dans le « Plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques », 2007-2011.

Au vu des données disponibles en pratique courante, l'impact de XOLAIR sur les hospitalisations et les visites en urgence pour exacerbations graves de l'asthme est modéré. L'impact de XOLAIR sur le contrôle de l'asthme et la qualité de vie ne sont pas démontrés.

Au total, XOLAIR a apporté une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié et, bien que le doute sur sa tolérance à long terme ne puisse être levé à ce jour, XOLAIR, dans son indication de l'AMM, a rendu un intérêt de santé publique. Au vu de la taille de l'impact et du fardeau, cet intérêt est faible.

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

Cette spécialité est réservée aux patients adultes et adolescents (à partir de 12 ans) atteints d'asthme persistant sévère allergique (dosage d'IgE nécessaire), mal contrôlé par les traitements habituels : corticoïde inhalé à forte dose et β 2 agoniste de longue durée d'action.

Il n'existe pas d'alternative au sein de la même classe pharmaco-thérapeutique.

Le service médical rendu par XOLAIR 150 mg reste important.

▪ 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 patients pouvant bénéficier de XOLAIR (patients atteints d'asthme persistant sévère allergique et mal contrôlé) représente un fardeau faible.

L'amélioration de la prise en charge de l'asthme constitue un besoin de santé publique qui s'inscrit dans les objectifs nationaux de santé publique (« réduire la fréquence des

crises d'asthme nécessitant une hospitalisation de 20 % en 5 ans ») et dans le « Plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques », 2007-2011.

Au vu des données disponibles en pratique courante, l'impact de XOLAIR sur les hospitalisations et les visites en urgence pour exacerbations graves de l'asthme est modéré. L'impact de XOLAIR sur le contrôle de l'asthme et la qualité de vie ne sont pas démontrés.

Au total, XOLAIR a apporté une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié et, bien que le doute sur sa tolérance à long terme ne puisse être levé à ce jour, XOLAIR, dans son indication de l'AMM, a rendu un intérêt de santé publique. Au vu de la taille de l'impact et du fardeau, cet intérêt est faible.

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 reste important.

6.2. Réévaluation de l'amélioration du service médical rendu

A la demande du laboratoire, la commission a réévalué l'ASMR de XOLAIR. Les données nouvelles ne permettent pas de modifier l'appréciation de l'amélioration du service rendu : L'amélioration du service médical rendu par XOLAIR reste mineure (niveau IV) dans la prise en charge habituelle des patients asthmatiques allergiques sévères mal contrôlés par une corticothérapie inhalée à forte dose plus un β 2-agoniste de longue durée d'action.

6.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Stratégie thérapeutique

Le traitement habituel de l'asthme persistant sévère comporte un corticoïde inhalé à forte dose associé à un traitement bronchodilatateur continu par β 2-agoniste de longue durée d'action inhalé.

En cas de mauvais contrôle de l'asthme malgré la corticothérapie inhalée forte dose associée au β 2-agoniste de longue durée d'action inhalé, on a classiquement recours à 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 et un β 2.agoniste de longue durée d'action inhalé.

L'omalizumab est une alternative à la corticothérapie orale. Aucune étude n'a montré que l'omalizumab permettait une épargne en corticoïdes oraux.

Un mauvais contrôle de l'asthme est défini par :

- 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.

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

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 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 et 1500 UI/ml 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.

6.4. Recommandations de la Commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Médicament d'exception: La fiche d'information thérapeutique sera actualisée en conséquence.

Conditionnements: Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement: 65 %

ANNEXE : Etude observationnelle PAX

I. Historique de la demande

L'omalizumab a obtenu son AMM le 25 octobre 2005 et le 4 janvier 2006, la Commission de la transparence a émis un avis favorable à son inscription sur la liste des spécialités agrées sécurité sociale et collectivités. Le 28 novembre 2006, une FIT était publiée au JO.

XOLAIR est indiqué, **en traitement additionnel**, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les adultes et les adolescents (à partir de 12 ans) 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.

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** (voir rubrique 4.2 du résumé des caractéristiques du produit).

Il s'agit d'un médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle et dont la prescription initiale et le renouvellement sont réservés aux spécialistes en pneumologie ou en pédiatrie.

Pour ce médicament, une d'étude post-inscription a été demandée par la Commission de la transparence (avis du 04/01/2006) selon le libellé suivant :

« La commission souhaite réévaluer le service médical rendu de la spécialité au regard des résultats des études prévues dans le plan de gestion de risque notamment en ce qui concerne la tolérance à long terme et demande la mise en place d'une étude spécifique auprès des patients traités par XOLAIR.

Cette étude aura pour objectif de décrire en situation réelle de traitement les **conditions d'utilisation** de cette spécialité notamment,

- les conditions de mise sous traitement (le profil des patients traités y compris l'âge et les critères de l'indication AMM, les traitements antérieurs..),
- les traitements associés,
- la durée de traitement. »

Par ailleurs, une étude a été demandée par le CEPS (avenant signé le 10/10/2006), dont le libellé était le suivant :

« Le laboratoire s'engage à mettre en place une étude épidémiologique ayant pour objectif principal de déterminer si l'introduction de XOLAIR dans l'arsenal thérapeutique, utilisé dans ses indications, apporte un meilleur contrôle de l'asthme persistant sévère mal contrôlé en pratique réelle de prescription par rapport aux recommandations existantes. Les objectifs secondaires de cette étude sont de :

- Décrire les conditions d'utilisation de XOLAIR,
- Quantifier le bénéfice éventuel de XOLAIR en pratique réelle, au plan clinique et préciser chez quelles catégories de patients son effet est le plus bénéfique,
- Quantifier l'impact populationnel de XOLAIR sur le fardeau de la maladie,
- Mesurer les risques éventuels des traitements.

Depuis, le 13 janvier 2010, la Commission de la transparence a émis un avis favorable à son inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication chez l'enfant de 6 à 11 ans.

Un protocole a été validé en 2007 et en 2008 ; devant des difficultés d'inclusion, la Commission de la transparence a pris acte de l'amendement mis en place pour augmenter les inclusions et respecter les délais imposés mais a souhaité que tous les patients soient suivis au moins un an afin d'obtenir des résultats consolidés (un rapport de résultats complémentaires était attendu).

II. Etude mise en place par le laboratoire

L'étude PAX est une étude épidémiologique observationnelle prospective ayant pour objectif principal de déterminer si, en pratique courante de prescription, l'ajout d'omalizumab est associé à un meilleur contrôle de l'asthme allergique persistant sévère, mal contrôlé par les autres traitements recommandés par le GINA.

Les autres objectifs sont de décrire, en pratique courante, les conditions d'utilisation de l'omalizumab, de rechercher les facteurs pronostiques de l'impact clinique de ce produit, d'évaluer les risques éventuels de ce traitement et d'évaluer l'impact de l'omalizumab sur la morbidité des patients traités et la prise en charge thérapeutique.

Les patients ayant eu un diagnostic d'asthme persistant sévère mal contrôlé (APSMC), présents dans la file active des pneumologues (France métropolitaine et Guadeloupe) depuis au moins janvier 2006 ont été sélectionnés.

La cohorte PAX a été constituée par les patients avec un diagnostic d'APSMC 12 mois avant leur date d'identification, sans traitement par omalizumab à cette date index et pendant les 2 mois suivants.

Les patients devaient également être âgés de 18 ans et plus et leur asthme devait être mal contrôlé par les traitements recommandés par GINA (corticoïdes inhalés équivalents à 1000 µg de béclométhasone et bêta-2 mimétiques de longue durée d'action et ayant utilisé des corticoïdes oraux en continu pendant 6 mois ou en 3 cures dans l'année précédente ou en 2 cures avec un VEMS < 80 %).

Le recueil de données a été rétrospectif sur les 12 mois avant l'identification (par le biais des dossiers médicaux) et les sujets ont été suivis jusqu'à la clôture du centre (au moins 8 mois après identification du dernier patient), la perte de vue ou le décès.

Le critère de jugement principal a été l'exacerbation grave d'asthme, définie comme l'hospitalisation ou le recours aux urgences hospitalières pour asthme.

Des périodes de latence de 2 mois après mise sous omalizumab et de rémanence de 2 mois après arrêt de l'omalizumab ont été considérées.

Les facteurs de risque définis a priori ont été : l'âge (40 ans ou moins, entre 40 et 60 ans, plus de 60 ans), le sexe, l'ancienneté de l'asthme (durée en année), la prise de corticoïdes oraux (en continu ou en cures), une hospitalisation ou un recours aux urgences dans les périodes d'observation initiale de 2 mois avant le début d'un nouveau statut de traitement, un test cutané aéro-allergique et/ou un test IgE spécifiques positif, la présence des comorbidités rhinite allergique et reflux gastro-oesophagien, un tabagisme (fumeur, ex-fumeur, non-fumeur) et l'IMC (surpoids avec $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ ou obésité $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$).

La taille de la cohorte avait été fixée à 1000 patients avec APSMC pour disposer d'au moins 313 patients traités par omalizumab permettant de détecter une différence de 20-30 % d'exacerbations graves (avec une puissance de 80 % et 95% de confiance).

III. Principaux résultats

1. Description des pneumologues

Au total, 163 pneumologues de 22 régions françaises ont participé activement à l'étude (6,05 % des pneumologues contactés). La proportion de pneumologues exerçant en milieu libéral était plus élevée parmi les pneumologues actifs (ayant inclus au moins un patient) que parmi l'ensemble des pneumologues contactés (41,1 % vs 31,5 %), au détriment de ceux exerçant en établissement publics ou privés..

Les pneumologues actifs ont permis d'identifier 982 patients avec APSMC, dont 957 ont été retenus comme population source de l'étude. Parmi eux, 828 patients n'utilisaient pas l'omalizumab et ont pu être considérés pour la cohorte PAX. Parmi eux, 61 (7,4 %) n'ont pas été revus par les médecins après identification. Ainsi, ce sont 767 patients qui ont été suivis, dont 374 (48,8 %) ont utilisé au moins une fois l'omalizumab au cours du suivi et 393 (51,2 %) n'en n'ont jamais utilisé.

2. Descriptions des patients inclus

Le nombre de patients identifiés a été de 982 (6 patients ont été identifiés en moyenne par centre) : 25 patients ont été exclus car ils ne remplissaient pas les critères d'inclusion ou ont refusé de confirmer leur consentement (n = 15) ou parce qu'ils ont été recrutés par des centres ayant refusé de se plier au contrôle qualité (n = 10). Parmi les 957 patients de la population, 828 n'avaient pas d'omalizumab à l'entrée ou dans les 2 premiers mois du suivi historique dans la cohorte et ont constitué la cohorte PAX. Parmi eux, 61 (7,4 %) n'ont pas été suivis par leur médecin après leur identification. Le taux de suivi est donc de 92,6 %.

La cohorte est constituée de 63 % de femmes et l'âge moyen est de 54 ans environ.

Parmi les patients suivis de la cohorte PAX, 374 (48,8 %) ont par la suite reçu de l'omalizumab au moins une fois et 393 (51,2%) n'en ont pas reçu.

Parmi les patients de la cohorte PAX, 68 % sont de statut allergique confirmé récemment et 65 % ont des IgE > 30 UI.

Les patients ayant reçu de l'omalizumab étaient plus jeunes (49,7 ans vs 58,8 ans), de statut allergique confirmé récemment plus fréquent (84 % vs 45 %), avaient des IgE > 30 UI dans 94 % des cas (p < 0,001). Les comorbidités étaient identiques, sauf pour la rhinite allergique plus fréquente chez les utilisateurs d'omalizumab (68 % vs 44 %, p = 0,001).

Au total, 1409 patients-années (PA) de suivi historico-prospectif ont été accumulées dans la cohorte PAX (1,85 PA en moyenne par patient), dont 1209 était du temps défini pour une exposition ou une autre (299 avec omalizumab et 910 sans omalizumab), après prise en compte des périodes d'observation et des temps d'induction de l'effet de l'omalizumab.

Les sujets non-suivis étaient plus jeunes que les sujets suivis (54,4 ans vs 51 ans) et utilisaient moins d'omalizumab (23 % vs 37 %).

Les patients utilisateurs de XOLAIR ont été comparés aux non utilisateurs. Les patients utilisateurs de XOLAIR sont plus jeunes (49,7 ans vs 58,8 ans), sont plus souvent fumeurs ou ex-fumeurs (39 % vs 30 %), ont plus souvent un statut allergique confirmé (84 % vs 45 %) et une rhinite allergique associée (68 % vs 44 %), ont moins souvent une HTA (18 % vs 24 %) et sont plus souvent utilisateurs de corticoïdes inhalés (99 % vs 97 %) et d'anti-leucotriènes (56 % vs 36 %). Il n'y a pas de différence sur les autres facteurs :IMC, ancienneté de l'asthme, bêta-2 agoniste de longue durée d'action, indicateurs d'exacerbation récente comme les hospitalisations, les visites aux urgences, un traitement par corticoïde oral en continu ou en cure.

Les utilisateurs de XOLAIR dans la cohorte PAX ont également été comparés à ceux de la population source. Il n'y avait pas de différence sur les facteurs étudiés : âge, sexe, ancienneté de l'asthme, statut allergique, dosage des IgE, comorbidités (rhinite allergique, RGO, allergie médicamenteuse, œdème de Quincke, urticaire), statut tabagique et IMC. Les autres facteurs (traitements concomitants notamment) n'ont pas été étudiés.

3. Conditions d'utilisation

Il convient de rappeler que tous les patients inclus répondaient à l'indication de l'AMM (un des critères d'inclusion précisait que les patients devaient être atteints d'asthme persistant sévère mal contrôlé et répondre à l'ensemble des critères d'éligibilité...). Cette étude ne permet donc pas de répondre à la question d'un mésusage éventuel de XOLAIR, en dehors de l'indication qui lui a été octroyée (demande de la Commission mais qui n'a pas été reprise dans la demande incluse dans l'avenant CEPS).

Toutefois, parmi les patients inclus, les IgE n'ont pas été mesurées chez 4,8 % d'entre eux. Elles ont été inférieures à 30 UI/ml chez 2,7% d'entre eux. Par ailleurs, chez 9,8 % des sujets, l'omalizumab a été utilisé en dehors des recommandations d'utilisation et 11,2 % utilisent une dose inférieure à celle recommandée et 8,8 % une dose supérieure.

Pendant le temps de suivi de la cohorte, la durée moyenne de traitement par XOLAIR a été de 9,6 mois et de 7,8 mois pour les 81 sujets (21,7 % de la cohorte) ayant arrêté leur traitement. Parmi ces arrêts, 61 (75,3 %) ont été définitifs et les motifs d'arrêt les plus souvent reportés ont été l'intolérance et l'inefficacité (22 cas chacun).

4. Impact sur les hospitalisations et/ou le recours aux urgences

Au total, 445 exacerbations graves ont été enregistrées sur les 1409 PA de suivi (31,6 pour 100 PA), dont 360 comportaient une hospitalisation (25,5 pour 1000 PA) et 106 un recours aux urgences hospitalières (7,6 pour 1000 PA). Pour les temps définis, les taux étaient respectivement de 30,2 pour 100 PA, 24,1 pour 100 PA et 7,3 pour 100 PA.

La durée moyenne des épisodes d'hospitalisation a été de 9,2 jours (médiane = 7 jours).

Les facteurs de risque associés significativement à une exacerbation grave étaient : l'âge plus jeune (HR ajusté = 1,50 [1,03 ; 2,20] pour les 18-40 ans), l'hospitalisation précédente (HR = 2,73 [2,00 ; 3,72]), les visites aux urgences (HR = 1,92 [1,11 ; 3,31] et le reflux gastro-oesophagien (HR = 1,47 [1,17 ; 1,84]), et négativement la rhinite allergique (HR = 0,76 [0,60 ; 0,97]).

Le taux d'exacerbations graves de l'asthme était de 33,8 pour 100 PA chez les non-utilisateurs d'omalizumab, de 32,3 pour 100 PA chez les sujets utilisateurs de XOLAIR pendant le temps sans omalizumab et de 20,8 pour 100 PA chez ces mêmes sujets pendant le temps avec omalizumab ($p = 0,0004$).

Dans l'analyse multivariée⁶, l'utilisation de l'omalizumab était associée à un risque relatif de 0.57 [0.43 ; 0.78] d'exacerbations graves ($p < 0,0001$), soit une diminution du risque d'exacerbation grave de 43%.

Par ailleurs, parmi les patients utilisateurs de Xolair, l'omalizumab est associé à un risque relatif de 0,40 [0,28 ; 0,58] d'exacerbations graves sous traitement (par rapport au risque en dehors des périodes de traitement), soit une diminution du risque d'exacerbations graves de 60% par rapport au risque sans traitement ($p < 0,0001$).

Les analyses de sensibilité utilisant seulement les patients de statut allergique, ou un appariement sur l'âge et le sexe, les patients non traités par anti-leucotriènes et les périodes prospectives de suivi seulement ont produit des résultats similaires.

5. Impact sur la consommation de soins hospitaliers et de soins médicaux

La durée des hospitalisations ne diffère pas, selon qu'elles ont débuté ou non sous omalizumab (9.6 jours sans omalizumab vs 7,7 jours avec omalizumab, $p = 0,11$)

La fréquence des visites chez le pneumologue est supérieure pour les utilisateurs d'omalizumab (12,6 visites en moyenne que pour les non utilisateurs (8,8 visites), (le laboratoire n'a pas fourni de résultat de test statistique car, selon lui, l'utilisation de l'omalizumab rend nécessaire certaines visites pour injecter le produit).

Chez les non-utilisateurs d'omalizumab, le recours aux corticoïdes oraux en cure est plus fréquent (taux de 73,8 pour 100 PA vs 49,2 pour 100 PA chez les utilisateurs, $p = 0.0001$).

6. Impact de XOLAIR sur le contrôle de l'asthme et la qualité de vie

Dans l'étude PAX, le contrôle de l'asthme et la qualité de vie ont été mesurés à l'aide d'instruments validés : ACT et AQLQ. Cependant, pour les analyses concernant le contrôle de l'asthme, parmi les patients dont le statut vis-à-vis de l'utilisation de l'omalizumab est connu, 103 des 370 patients sous omalizumab (27.8%) et 101 des 394 patients non-utilisateurs d'omalizumab (25.6%) n'ont pas de score ACT renseigné. Aussi, du fait de ce nombre trop important de données manquantes, ces résultats ne peuvent être pris en compte.

Concernant les données sur la qualité de vie, le pourcentage de patients avec données manquantes sur le score AQLQ est respectivement de 15% et de 18% chez les patients sous omalizumab (56/370) et chez les patients non-utilisateurs (71/394). Il n'y a pas de différence statistiquement significative sur le score AQLQ, à 1 an, entre les patients utilisateurs et non-utilisateurs d'omalizumab (évolution moyenne du score AQLQ de 4.52 chez les utilisateurs versus 1.16 chez les non-utilisateurs, $p = 0.14$)

⁶ Variables prises en compte : âge, sexe, hospitalisation ou recours aux urgences dans les périodes d'observation, prise de corticoïdes par voie orale, ancienneté de l'asthme, statut allergique, présence de pathologies d'intérêt (rhinite allergique, RGO), tabagisme, IMC, traitement par anti-leucotriènes.

IV. Principaux commentaires méthodologiques

Cette étude est la seule étude épidémiologique réalisée en Europe sur XOLAIR qui ait été basée sur une étude de cohorte de type exposés/non exposés ; les autres études épidémiologiques européennes (belge, allemande et italienne) ont consisté en des cohortes de patients tous exposés à XOLAIR et ont fait appel à une méthodologie d'analyse de type avant/après de moins bon niveau de preuve. Il faut souligner également le fait que, dans cette étude, le temps d'exposition à XOLAIR n'a été qualifié d'indéfini qu'à hauteur de 200 PA, soit 14,2 % du temps total.

Dans cette étude, il peut être souligné que le taux de participation des pneumologues a été plutôt faible (163 pneumologues actifs pour 361 ayant accepté de participer à l'étude et 2692 pneumologues contactés), soit un taux de 60,5% de pneumologues actifs par rapport à l'ensemble des pneumologues contactés.

Les médecins ayant été actifs exercent plus souvent en secteur libéral (41,1 % vs 31,5 %) que l'ensemble des médecins de la base CEGEDIM, au détriment des médecins exerçant en établissement public surtout (54 % vs 61,9 %). Cependant, la représentativité des médecins semble acceptable, en termes de sexe, d'âge et de secteur d'activité (aucune information sur leur répartition géographique n'a été fournie).

La durée de suivi prospectif n'a pas été de 12 mois pour tous les patients comme préconisé par le groupe ISPEP, mais s'est étendue de 8 à 25 mois.

Les résultats présentés ci-dessus ont été obtenus dans le cadre de l'indication et ne permettent pas de savoir si en pratique courante l'utilisation de XOLAIR, en termes d'indication, est respectée.

Concernant les résultats sur le contrôle de l'asthme, le pourcentage de patients avec données manquantes est important (25%) et aucune analyse de sensibilité n'a été effectuée sur ce point (en particulier, en faisant l'hypothèse du biais maximal où toute donnée manquante serait classée en échec) ; aussi, les résultats sur ce critère ne peuvent pas être pris en compte.

Il peut être également noté que le rapport de résultats précise que la valeur limite pour l'ACT a été fixé à ≥ 17 par décision d'un des membres du Comité scientifique. Deux publications récentes^{7, 8} indiquent des valeurs, certes proches mais toutefois différentes. Ce choix n'a pas été justifié.

V. Autres études épidémiologiques présentées :

Etude SULTAIR (suivi à long terme de XOLAIR) : suivi à long terme des premiers patients XOLAIR en France sous ATU nominatives

Il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée en France chez les pneumologues ayant initié un traitement par XOLAIR chez les patients dans le cadre d'une ATU nominative et dont les objectifs étaient de décrire les conditions d'utilisation de XOLAIR et l'évolution des patients sous traitement.

Ces données, anciennes et recueillies dans le cadre d'ATU, ne permettent pas de décrire la population effectivement rejointe mais il est intéressant de comparer les caractéristiques des premiers patients mis sous traitement à celles des patients de l'étude PAX.

Dans l'étude SULTAIR, les patients étaient le plus souvent des femmes (63,1 %) et étaient âgés de 46 ans en moyenne. Leur poids moyen était de 71.2 kg. Le dosage moyen d'IgE totales était de 321,3 (+/-476) UI/mL. Avant la mise sous XOLAIR, les patients recevaient une posologie moyenne de corticoïde inhalé de 3009 (+/-1527) μg équivalent DPB/j ; 62,2 % étaient traités par corticothérapie orale continue avec une posologie moyenne de 25,7 (+/-17,4) mg/j.

⁷ "An ACT cut-off score of ≤ 17 best identified uncontrolled asthma according to GINA guidelines" [Miedinger D](#) and al. The use of the Asthma Control Test in general practice and its correlation with asthma control according to the GINA guidelines. [Curr Med Res Opin.](#) 2011 Dec;27(12):2301-8.

⁸ "...and for ACT ≤ 16 , at least in real-life adult patients with mostly moderate and severe asthma." [Korn S](#) and al. Prospective evaluation of current asthma control using ACQ and ACT compared with GINA criteria. [Ann Allergy Asthma Immunol.](#) 2011 Dec;107(6):474-9.

La durée cumulée moyenne de traitement a été de près de 2 ans.
Lors de la dernière administration de XOLAIR, la posologie était documentée chez 77 patients : 57 étaient toujours sous traitement et 20 l'avaient arrêté.
Parmi les 77 patients, 40 avaient eu un traitement stable, 15 un traitement en continu avec changement de dose et 22 avaient eu un traitement discontinu avec arrêt puis reprise.
Au total, 42 patients (32,3 %) ont reçu initialement une dose mensuelle non conforme au schéma posologique théorique, avec 12 patients sur-dosés et 30 patients sous-dosés.
Les taux d'arrêt de traitement pour effet thérapeutique insuffisant ont été de 8,3 % chez les patients sur-dosés et de 36,7 % chez les patients sous-dosés.
Entre l'année précédant l'initiation de XOLAIR et depuis celle-ci, les événements liés à l'asthme ont diminué de 65,5 % pour les exacerbations, 76,9% pour les consultations en urgence et de 16,7 % pour les hospitalisations.
La dose quotidienne de corticothérapie orale a diminué en moyenne de 8,7 mg et la corticothérapie orale a été diminuée ou a été arrêtée chez 64,1 % des patients.
La dose quotidienne de corticothérapie inhalée a diminué en moyenne de 415.8 µg équivalent DPB/j.
Le délai moyen de réapparition des symptômes de l'asthme en cas d'arrêt ou de modification du traitement par XOLAIR pour bon contrôle de l'asthme a été de 13,1 semaines lorsqu'ils réapparaissent.

L'étude PERSIST est une étude prospective, multicentrique, réalisée en Belgique auprès de patients répondant aux critères de l'indication européenne de XOLAIR (asthme allergique persistant sévère mal contrôlé malgré un traitement optimal avec au moins un corticoïde inhalé + B2-LDA). Les patients étaient évalués à 16 semaines par les médecins et seuls les répondants continuaient leur traitement. Une évaluation supplémentaire était effectuée à 52 semaines.

Sur les 158 patients inclus, 53.8% étaient des femmes, leur âge moyen était de 48,2 ans et le VEMS moyen à 56,5 % de la valeur théorique.

A 16 semaines et à 52 semaines, respectivement 37,9 % et 31 % des patients étaient améliorés (selon le GINA 2005). A 16 semaines, 90,9 % des patients étaient sans exacerbation (définie comme le recours à des corticostéroïdes systémiques ou une visite aux urgences ou une hospitalisation pour exacerbation) et à 52 semaines, ce taux était de 65,6 %. Au cours de 52 semaines de suivi, 18,5 % des patients ont arrêté les corticoïdes systémiques et la dose moyenne journalière était de 7,3 mg, soit une diminution de 39 %.

En Allemagne, 280 patients répondant aux critères de l'AMM européenne de XOLAIR ont été suivis pendant 6 mois (suivi médian = 195 jours) (étude XPERTISE). Par ailleurs, une étude similaire a été réalisée afin de comparer l'impact de XOLAIR en fonction de l'âge des patients traités (+/- 50 ans).

Enfin, en Italie, une étude post-marketing a suivi sur 12 mois 142 patients relevant de l'indication européenne de XOLAIR.

Des résultats allant dans le même sens que ceux de l'étude PAX ont été retrouvés dans ces études (même si les critères de jugement utilisés ont pu être différents d'une étude à l'autre), mais du fait de la méthodologie d'analyse utilisée, de type avant/après, de faible niveau de preuve, seul un tableau synthétique des résultats de ces études est donné ci-dessous.

	Laser France Non publiée	Brusselle G. Belgique 2009	Korn S. Allemagne 2010	Cazzola M. Italie 2010
Type d'étude	E+/E-	Suivi de patients traités par XOLAIR		
Critères d'inclusion	Patients répondant aux critères de l'indication européenne			
Durée de suivi	12 mois (rétrospectif) + ≥8 mois (prospectif)	12 mois	6 mois	12 mois
N patients inclus	828 patients (130 PA)	158 patients	280 patients	142 patients
Type d'analyse	E+/E- Cox ajusté	comparaison avant/après		
Exacerbations graves	33.4 vs 20.8 /100PA RR=0.57 [0.43;0.78]	65.6% sans ex. graves (ΔS)	90.0% vs 18.3%	88.5% vs 18.3%
Hospitalisations	26.4 vs 17.0 /100PA RR=0.62 [0.46;0.84]	-	23.9% vs 2.5%	63.6% vs 7.6%
Visites Urgences	8.3 vs 4.3 /100PA RR=0.50 [0.27;0.90]	-	85.0% vs 19.9%	23% vs 1.1%
Jours sans école ou travail	-	-	61.1% vs 16.6%	-
GINA	-	31.0% (ΔS)	-	-
GETE	-	72.3% (ΔS)	-	-
ACT	OR=1.77 [1.19;2.63]	-	-	-
AQLQ	+1.2 vs +4.5 (NS)	84.4% (ΔS)	+4.5+/-1.2 (ΔS)	-
Arrêt de traitement	16.3%	12%	30.6%	8.5%
Traitements concomitants	Corticoïdes en continu : 9.1 vs 7.3 (p=0.36) Corticoïdes en cure : 73.8 vs 49.2 (p=0.0001)	-18.7%	-	Corticoïdes oraux : -71% Antileucotriènes : -33% Théophylline : -47%

VI. Conclusion

L'étude PAX montre que l'utilisation de l'omalizumab, en termes de posologie et de fréquence d'utilisation, respecte le plus souvent les recommandations officielles. Cependant, la population de l'étude ayant été sélectionnée sur l'indication, il n'est pas possible d'en vérifier l'adéquation.

Dans cette étude, l'utilisation d'omalizumab est liée à une diminution du risque d'exacerbations graves et d'hospitalisation ou de visite aux urgences, du même ordre que celle retrouvée dans l'essai versus placebo.

Cependant, un certain nombre de points incitent à une interprétation prudente des résultats :

- l'absence de données sur les autres modes de prise en charge (hospitalisation de jour, consultations, etc.),
- contrairement à ce qui avait été demandé (courrier de décembre 2008), tous les patients n'ont pas été suivis 1 an (même si certains l'ont été plus longtemps),
- la non prise en compte de l'ensemble des facteurs (ensemble des traitements concomitants par exemple, bêta2 mimétiques notamment) lors de certaines analyses multivariées.