



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

4 janvier 2006

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)

Laboratoire NOVARTIS S.A.S.

omalizumab

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.
Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie ou en pédiatrie.

Date de l'AMM : 25 octobre 2005

Motif de la demande : inscription sécurité sociale et collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

omalizumab

1.2. Originalité

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé se fixant sur les IgE sériques. Il s'agit d'une nouvelle classe pharmaco-thérapeutique dans le traitement de l'asthme.

1.3. Indications

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 bêta2-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).

1.4. Posologie

Adulte et adolescent (à partir de 12 ans)

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 (voir rubrique 5.1 du résumé des caractéristiques du produit). Les médecins prescripteurs devront s'assurer que les patients chez qui le taux d'IgE est inférieur à 76 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 et les tableaux 2 et 3 pour les tables de détermination de la dose.

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 375 mg d'omalizumab toutes les deux semaines.

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.

Tableau 1 : Correspondance de la dose pour chaque administration en nombre de flacons, nombre d'injections et volume total à injecter

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

^a0,6 ml = volume maximal de produit par flacon de Xolair 75 mg.

^b1,2 ml = volume maximal de produit par flacon de Xolair 150 mg.

^cou utiliser 0,6 ml prélevé dans un flacon de Xolair 150 mg.

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

	Poids corporel (kg)												
Taux initial d'IgE (UI/ml)	>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 3				
>200–300	150	150	225	300	300								
>300–400	225	225	300										
>400–500	225	300											
>500–600	300	300											
>600–700	300												

Tableau 3 : ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES. Doses de Xolair (milligrammes par dose) administrées par injection sous-cutanée toutes les 2 semaines

	Poids corporel (kg)									
Taux initial d'IgE (UI/ml)	>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 2									
>100–200										
>200–300						225	225	225	300	375
>300–400				225	225	225	300	300	NE PAS ADMINISTRER – données non disponibles pour une recommandation de posologie	
>400–500		225	225	300	300	375	375			
>500–600			225	300	300	375				
>600–700	225	225	300	375						

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.

L'efficacité du traitement devra être réévaluée après seize semaines de traitement. La décision de poursuivre Xolair se basera sur l'observation d'une amélioration du contrôle de l'asthme (voir rubrique 5.1 : Evaluation globale de l'efficacité du traitement par le médecin).

Le taux d'IgE totales peut être élevé au cours du traitement et peut 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 2 et 3).

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 12 ans) :

La tolérance et l'efficacité de Xolair n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 12 ans et son utilisation chez ces patients est par conséquent déconseillée.

2 MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

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 de comparaison

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

2.2.2. Evaluation concurrentielle

Sans objet.

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

Sept études ont été fournies à l'appui de la demande dont :

- 5 études en groupes parallèles comparant, en association au traitement habituel, l'omalizumab au placebo ;
- 2 études ouvertes comparant, en association au traitement habituel, l'omalizumab au placebo.

Seule une étude, décrite ci-après, a été réalisée chez des patients correspondant à l'indication validée c'est-à-dire ayant un asthme allergique persistant, sévère, mal contrôlé par une corticothérapie inhalée quotidienne à forte dose associée à un β_2 -agoniste inhalé à longue durée d'action.

Objectif de l'étude : comparer pendant 28 semaines l'efficacité de l'omalizumab au placebo, en addition à un traitement par corticoïde inhalé à forte dose et β_2 -agoniste de longue durée d'action.

Méthode : étude versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique.

Population étudiée : 419 patients adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus) atteints d'asthme allergique persistant sévère mal contrôlé en dépit d'un traitement de stade 4 selon les recommandations GINA.

Les patients éligibles avaient une fonction pulmonaire altérée ($40\% \leq \text{VEMS} < 80\%$ des valeurs prédites, réversibilité du $\text{VEMS} \geq 12\%$ 30 min après administration de sabutamol), un taux d'IgE sériques totales entre 30 et 700 UI/ML et un test cutané positif à au moins un allergène perannuel.

Malgré un traitement de fond par corticoïde inhalé à forte dose associé à un traitement bronchodilatateur de longue durée d'action :

- le contrôle des symptômes de l'asthme était insuffisant ;
- les patients avaient eu au moins deux exacerbations distinctes nécessitant une corticothérapie systémique ou une exacerbation sévère ayant motivé une hospitalisation ou un traitement dans un service d'urgences au cours des 12 derniers mois, en dépit d'un traitement régulier par corticoïde inhalé à forte dose et par β_2 -agoniste de longue durée d'action.

Traitements :

2 groupes de patients:

- omalizumab (N=209)
- placebo (N=210)

Posologie : 1 administration toutes les 2 à 4 semaines, dose à administrée définie en fonction de la masse corporelle et du taux d'IgE sériques totales.

Tous les patients recevaient, par ailleurs, un β_2 -agoniste de longue durée d'action et une corticothérapie inhalée à une dose quotidienne équivalente, en moyenne, à 2.330 μg de dipropionate de béclométhasone.

Les patients étaient autorisés à prendre des médicaments anti-asthmatiques, en plus des corticoïdes inhalés et des β_2 -agonistes de longue durée d'action, à condition que ces traitements complémentaires aient été débutés au moins 4 semaines avant la randomisation ; la randomisation des patients a été stratifiée en fonction du traitement anti-asthmatique initial.

Critères de jugement :

- critère principal : taux d'exacerbations cliniquement significatives¹, une exacerbation cliniquement significative étant définie comme une aggravation de l'asthme nécessitant le recours à une corticothérapie par voie orale ou intraveineuse.
- critères secondaires : taux d'exacerbations sévères (définies conformément aux recommandations GINA par un DEP ou un VEMS < 60% des meilleures valeurs personnelles), nombre de recours aux soins en urgence, score global de qualité de vie évalué au moyen du questionnaire de qualité de vie dans l'asthme de Juniper, DEP, VEMS.

Amendements apportés au protocole :

- En raison de la différence constatée, a posteriori, de gravité entre les deux groupes omalizumab et placebo, une analyse selon le modèle de régression de Poisson avec ajustement sur le taux d'exacerbations au cours des 14 mois précédant l'inclusion a été effectuée pour l'analyse du critère principal, en plus de l'ajustement prenant en compte le schéma d'administration, les centres regroupés par pays et le traitement anti-asthmatique préalable.
- Un total de 482 patients avait été initialement inclus dans l'étude. L'analyse des résultats a porté sur la population en intention de traiter incluse après l'amendement du protocole le plus important (soit 419 patients) qui a modifié les critères d'inclusion : modification, suite à l'actualisation du GINA en 2002, du niveau de dose de corticoïde inhalé justifiant le classement des patients au stade persistant sévère.

Résultats :

Sévérité de l'asthme à l'entrée dans l'étude :

L'ancienneté de l'asthme allergique était en moyenne de plus de 20 ans. La majorité des patients avaient au moins 4 allergies perannuelles et plus de la moitié des patients avait une manifestation allergique saisonnière.

Le VEMS (en % de la valeur prédite) était 61% dans les deux groupes, le taux sérique d'IgE était de 197,6 UI/ml dans le groupe omalizumab et de 189,6 UI/ml dans le groupe placebo.

Les patients du groupe omalizumab avaient un asthme plus sévère que ceux du groupe placebo, notamment en termes de fréquence des exacerbations au cours des 14 mois précédant l'inclusion (voir tableau ci-après).

¹ Règle d'imputation appliquée au critère principal uniquement : ajout d'une exacerbation au nombre d'exacerbations de l'asthme observées pour un patient ayant arrêté l'étude prématurément à moins que celui-ci n'ait eu une exacerbation de l'asthme au cours des 7 jours précédant l'arrêt prématuré de l'étude.

Histoire de la maladie : principales caractéristiques au cours des 14 mois précédant l'inclusion

	Omalizumab N=209	Placebo N=210
Hospitalisation - n (%)	83 (39,7)	79 (37,6)
Admission en unité de soins intensifs - n (%)	22 (10,5)	19 (9,0)
Admissions aux urgences - n (%)	118 (56,5)	116 (55,2)
Nécessité d'une assistance respiratoire - n (%)	29 (13,9)	13 (6,2)
Un des 4 événements ci-dessus (risque élevé de mortalité par asthme) - n (%)	143 (68,4)	136 (64,8)
Nombre de recours aux urgences hospitalières		
Moyenne (écart-type)	1,68 (2,61)	1,48 (2,47)
Nombre de consultations médicales en urgence		
Moyenne (écart-type)	4,9 (5,66)	4,9 (6,11)
Absentéisme (scolaire/professionnel) n de jours		
Moyenne (écart-type)	27,7 (48,59)	34,0 (58,53)
Répartition des patients selon le nombre d'exacerbations au cours des 14 mois précédant la randomisation - n (%)		
Exacerbations		
0	2 (1,0)	0
1	31 (14,8)	32 (15,2)
2	90 (43,1)	100 (47,6)
3	47 (22,5)	55 (26,2)
4	19 (9,1)	13 (6,2)
5	11 (5,3)	5 (2,4)
6	4 (1,9)	3 (1,4)
7	3 (1,4)	2 (1,0)
9	1 (0,5)	0
14	1 (0,5)	0
Nombre d'exacerbations	551	506

Critère de jugement principal :

L'analyse sans ajustement sur le taux d'exacerbations avant traitement n'a pas montré de différence significative entre les traitements (0,74 exacerbation/patient sous omalizumab versus 0,92 sous placebo).

Après ajustement des données en fonction du taux de base, le taux d'exacerbations cliniquement significatives au cours des 28 semaines de traitement 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). Cette différence, correspondant à 1 exacerbation évitée tous les 2 ans, est cliniquement pertinente.

Critères de jugement secondaires :

Le taux d'exacerbations sévères de l'asthme (voir tableau ci-après) par patient a été significativement réduit au cours des 28 semaines dans le groupe omalizumab par rapport au groupe placebo (0,24 versus 0,48 exacerbation/patient soit une différence de 0,24 exacerbation/patient).

Fréquence des exacerbations sévères/patient et répartition des patient en fonction de la fréquence de ces exacerbations (analyse sans imputation)

	Omalizumab (N=209)	Placebo (N=210)	p
Nombre d'exacerbations sévères	49	100	
Nombre d'exacerbations sévères / patient	0,24	0,48	0,002
Nombre (%) de patients ayant présenté au moins une exacerbation sévère	35 (16,8)	55 (26,2)	
Nombre (%) de patients ayant présenté :			0,008
0 exacerbation sévère	174 (83,3)	155 (73,8)	
1 exacerbation sévère	26 (12,4)	31 (14,8)	
2 exacerbations sévères	6 (2,9)	11 (5,2)	
3 exacerbations sévères	1 (0,5)	5 (2,4)	
4 exacerbations sévères	2 (1,0)	8 (3,8)	

Le nombre total des recours aux soins d'urgence (voir tableau ci-après) a été significativement plus faible dans le groupe omalizumab que dans le groupe placebo (0,24 recours aux soins d'urgence/patient versus 0,43). Les recours aux soins d'urgence comprennent l'ensemble des hospitalisations, les consultations dans des services d'urgences et les visites non programmées chez le médecin.

Fréquence des recours aux soins en urgence et répartition des patients en fonction de la fréquence de ces recours (analyse sans imputation)

Type de visite	Omalizumab (N = 209) n (%)	Placebo (N = 210) n (%)	p
Nombre de recours aux soins d'urgence / patient	0,24	0,43	0,038
Nombre (%) de patients ayant eu :			
0 recours aux soins d'urgence	176 (84,2)	168 (80,0)	
1 recours aux soins d'urgence	24 (11,5)	21 (10,0)	
2 recours aux soins d'urgence	4 (1,9)	9 (4,3)	
3 recours aux soins d'urgence	3 (1,4)	7 (3,3)	
≥ 4 recours aux soins d'urgence	2 (1,0)	5 (2,4)	

La proportion de patients ayant eu une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente ($\geq 0,5$) du score global de qualité de vie (questionnaire validé de Juniper) a été significativement plus importante sous omalizumab que sous placebo (60,8% versus 47,8%, $p=0,008$).

Le DEP matinal a été amélioré par rapport au placebo de façon significative, mais non cliniquement pertinente, avec une différence de 11 L/min en faveur de l'omalizumab en fin d'étude.

Le VEMS a été significativement amélioré par rapport au placebo : 190 ml sous omalizumab versus 96 ml sous placebo. Cette différence entre les groupes (94 ml) n'est pas cliniquement pertinente. Cependant, le % de patients ayant amélioré le VEMS de plus de 200 ml a été plus important sous omalizumab (28% vs 13,8%).

Remarques :

- On peut regretter que la durée de l'étude ait été limitée à 28 semaines. En effet, étant donnée la fréquence faible de survenue des exacerbations sévères chez la majorité des patients (aucune exacerbation sévère au cours de l'étude chez 73,8% des patients sous placebo), une durée de 12 mois aurait été plus pertinente.

- Par ailleurs, les résultats sur la fréquence des exacerbations sont à interpréter avec prudence dans la mesure où la sévérité de l'asthme était nettement plus importante avant l'étude pour l'ensemble des patients : en effet, tous les patients du groupe destiné à recevoir le placebo avaient eu au moins 1 exacerbation au cours des 14 mois précédant l'étude et 89% des patients avaient eu entre 1 et 3 exacerbations alors que 73,8% n'ont eu aucune exacerbation pendant l'étude et seulement 22,4% ont eu entre 1 et 3 exacerbations.

3.2. Effets indésirables/Sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($>1/100$; $<1/10$) ont été des réactions au site d'injection (douleur, éruption, rougeur, prurit), des céphalées et de la fatigue. La plupart de ces effets indésirables ont été d'intensité légère à modérée.

Lors des essais cliniques, les cas de cancers observés ont été peu fréquents ($<1/100$) mais un peu plus fréquents dans le groupe omalizumab [25 cancers sur 5.015 patients (0,5%)] que dans le groupe placebo, [5 cancers sur 2.854 patients (0,18%)]. La diversité des types de cancer observés, la durée d'exposition relativement courte et les caractéristiques cliniques de chaque cas rendent peu probable une relation de cause à effet. Le taux d'incidence global de cancers observé dans le programme des essais cliniques de l'omalizumab a été comparable à celui rapporté dans la population générale. Cependant, une augmentation de la fréquence des cancers chez les patients traités à long terme par omalizumab ne peut être exclue. Le plan de gestion du risque validé par l'EMA fournira des données à long terme.

3.3. Conclusion

Une étude pivot (étude randomisée, en double-aveugle, multicentrique) a comparé l'efficacité de l'omalizumab par rapport à celle du placebo dans une population de 419 patients atteints d'asthme allergique persistant sévère ($40\% \leq \text{VEMS} < 80\%$ des valeurs prédites, réversibilité du $\text{VEMS} \geq 12\%$ et taux d'IgE sériques totales de 30 et 700 UI/ml avec test cutané positif à au moins un allergène perannuel).

Après 28 semaines de traitement et ajustement des valeurs en fonction de la fréquence des exacerbations à l'entrée dans l'étude, l'omalizumab a diminué de façon significative le taux d'exacerbations cliniquement significatives (aggravation de l'asthme nécessitant le recours à une corticothérapie par voie orale ou intraveineuse) par rapport au placebo : 0,68 exacerbation/patient sous omalizumab versus 0,91 sous placebo, soit une différence de 0,23 exacerbation/patient, ce qui correspond à 1 exacerbation évitée tous les 2 ans.

Une réduction du même ordre, statistiquement significative, a été obtenue sur le taux d'exacerbations sévères définies par un DEP ou un $\text{VEMS} < 60\%$ des meilleures valeurs personnelles (0,24 exacerbation sévère/patient soit 1 exacerbation sévère évitée tous les 2 ans) et sur le nombre de recours aux soins en urgence (0,26 recours/patient).

Ces effets peuvent être considérés comme modérés.

La proportion de patients ayant eu une amélioration cliniquement pertinente ($\geq 0,5$) du score global de qualité de vie (questionnaire validé de Juniper) a été significativement plus importante sous omalizumab que sous placebo (60,8% versus 47,8%).

Les améliorations observées par rapport au placebo sur le DEP et le VEMS, bien que statistiquement significatives, ne sont pas cliniquement pertinentes (+11 L/min pour le DEP du matin et +94 ml sur le VEMS).

Le maintien de l'efficacité n'est pas établi au-delà de 28 semaines.

Les données de tolérance ont montré que l'omalizumab a été bien toléré, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ayant été des réactions au site d'injection, de la

fatigue et des céphalées. A long terme, une augmentation de la fréquence des cancers ne peut être exclue. Le plan de gestion du risque validé par l'EMA fournira des données à long terme.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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.

4.3. 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 et adolescents à partir de 12 ans.

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 700 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.

4.4. Population cible

La population cible de XOLAIR est définie par les patients atteints d'asthme d'origine allergique au stade persistant sévère mal contrôlé par une corticothérapie inhalée associée à un β_2 agoniste de longue durée d'action inhalé, dont le taux d'IgE sériques totales sera compris entre 30 et 700 UI/ml et dont le poids a été pris en compte dans le calcul des posologies dans le RCP.

On dispose de deux sources permettant d'estimer la prévalence de l'asthme persistant sévère :

- les données du CREDES (2002).

Selon cette source, la prévalence de l'asthme persistant sévère est de 0,4% dans la population des 12-49 ans et de 1% dans la population des 50 ans et plus, ce qui,

rapporté à la population française (données INED 2004), représente 124.000 personnes chez les 12-49 ans et 206.000 personnes chez les 50 ans et plus soit un total de 330.000 personnes.

- une étude épidémiologique (étude PREVAS) réalisée par le laboratoire chez 118 pneumologues et allergologues. Cette étude ne peut être retenue pour l'estimation de la prévalence de l'asthme sévère en raison de ses insuffisances méthodologiques (faible représentativité des médecins, taux de réponse faible (118 réponses sur les 955 médecins interrogés) et de sa non-publication.

En conséquence, les données CREDES seront utilisées pour estimer la prévalence de l'asthme sévère et l'étude PREVAS, en dépit de ses insuffisances sera retenue pour estimer la proportion de patients mal contrôlés.

Ainsi, l'étude PREVAS estime à 40% la proportion des asthmes persistants sévères mal contrôlés parmi les asthmes persistants sévères ce qui extrapolé à la population des asthmes sévères de l'étude CREDES correspond à 132.000 personnes.

La part des asthmes d'origine allergique est de 70 à 80% chez les adultes (Programme d'actions, de prévention et de prise en charge de l'asthme, 2002-2005, Ministère de la solidarité, de la santé et de la famille). La population correspondant aux asthmes allergiques persistants sévères peut donc être estimée à une fourchette de 92 000 à 105 000 personnes.

L'étude CREDES est fondée sur des données déclaratives et présente un risque important de surestimation.

Sous l'hypothèse que cette surestimation est de l'ordre de 50%, la population correspondant aux asthmes sévères persistants et allergiques est de l'ordre de 46 000 personnes.

Toutefois, selon les experts, seuls les patients ayant un taux d'IgE sériques totales compris entre 30 et 700 UI/ml et un poids pour lequel la posologie a été établie doivent être retenus. Sur ces bases, la population cible de XOLAIR serait vraisemblablement de l'ordre de 10 à 20 000 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.

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.

4.5.1 Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription et de délivrance.

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %