

## BON USAGE DU MÉDICAMENT

## Quelle place pour Xolair dans le traitement de l'asthme sévère ?

- **Xolair** (omalizumab) est indiqué chez l'adulte et l'adolescent et chez l'enfant à partir de 6 ans, 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 agoniste bêta-2 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.

Chez l'adulte et l'adolescent (à partir de 12 ans) il est indiqué **uniquement en cas de réduction de la fonction pulmonaire** (VEMS < 80 % de la valeur théorique).

- Il ne doit être envisagé **que chez les patients ayant un asthme dont la dépendance aux IgE (immunoglobulines E) a été établie sur des critères probants** : la dose et la fréquence d'administration sont déterminées en fonction du taux initial d'IgE (UI/ml), mesuré avant le début du traitement, et du poids corporel (kg). (Pour plus de précision, voire la rubrique « posologie » de l'AMM).

### L'ESSENTIEL

- Chez les patients ayant un asthme allergique, dont la dépendance aux IgE a été établie, le traitement par Xolair ne peut être débuté **qu'après échec d'un traitement par une association de corticoïde inhalé à forte dose + agoniste bêta-2 inhalé de longue durée d'action**.
- Xolair doit **toujours être utilisé en traitement additionnel à un corticoïde inhalé à forte dose + agoniste bêta-2 inhalé de longue durée d'action**.
- Xolair ne doit être prescrit que par des **médecins expérimentés** dans le diagnostic et la prise en charge de l'asthme persistant sévère.

### STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

L'asthme sévère se définit par un asthme difficile à contrôler sur le long terme, ou pour lequel le contrôle n'est acquis qu'au prix d'un traitement de fond de palier 4 ou 5 du GINA (*Global Initiative for Asthma*), aux effets indésirables potentiels inacceptables, malgré un suivi spécialisé et réévalué sur une période de 6 à 12 mois.

Cette période de 6 à 12 mois est dédiée à la remise en cause du diagnostic, à l'évaluation globale de l'adhésion du patient à la prise en charge (incluant la prise en charge tabagique, l'éviction des irritants et des allergènes éventuels) et la prise en compte des comorbidités dans l'évaluation des symptômes (obésité par exemple).

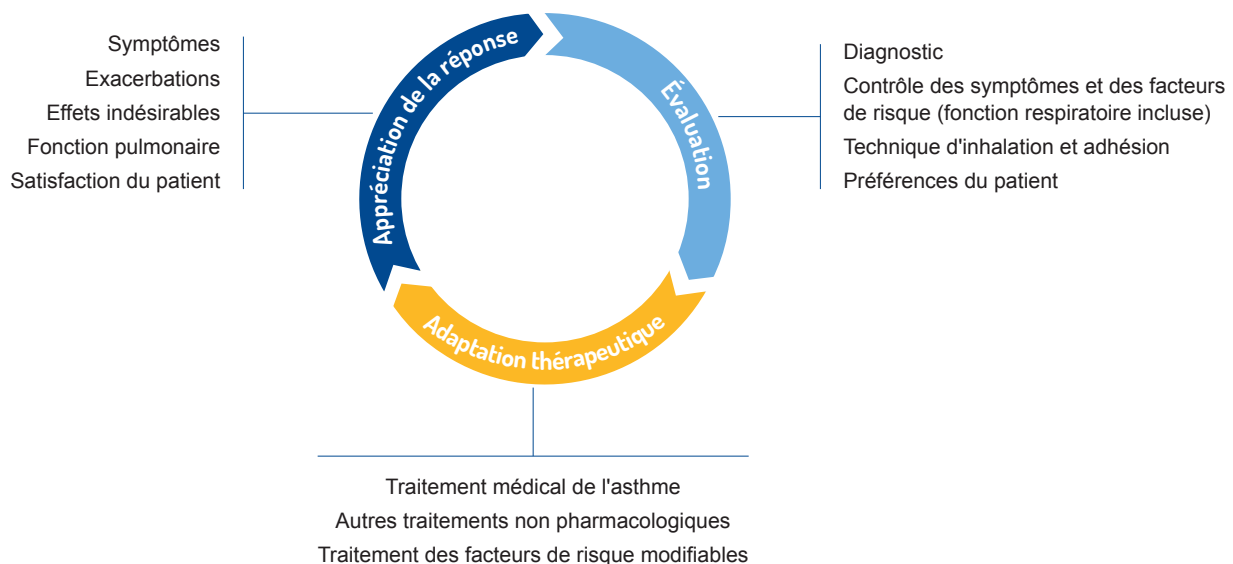
L'objectif de la prise en charge de l'asthme est de parvenir au contrôle des symptômes de l'asthme.

#### Les 2 objectifs de ce contrôle sont :

- à court terme, diminuer les symptômes ;
- à plus long terme, prévenir le risque de complications :
  - ▶ survenue d'exacerbations,
  - ▶ développement d'une obstruction bronchique chronique,
  - ▶ survenue d'effets indésirables liés au traitement.

## Évaluation du contrôle de l'asthme

Degré de contrôle des symptômes asthmatiques				
Au cours des 4 semaines précédentes, le patient a-t-il ?		Bien contrôlé	Partiellement contrôlé	Mal contrôlé
Présenté des symptômes diurnes plus de 2 fois/semaine ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Aucun des items	1 à 2 de ces items	3 à 4 de ces items
Été réveillé la nuit par son asthme ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			
Eu besoin d'un traitement de secours plus de 2 fois/semaine ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			
Présenté une limitation de son activité due à l'asthme ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			



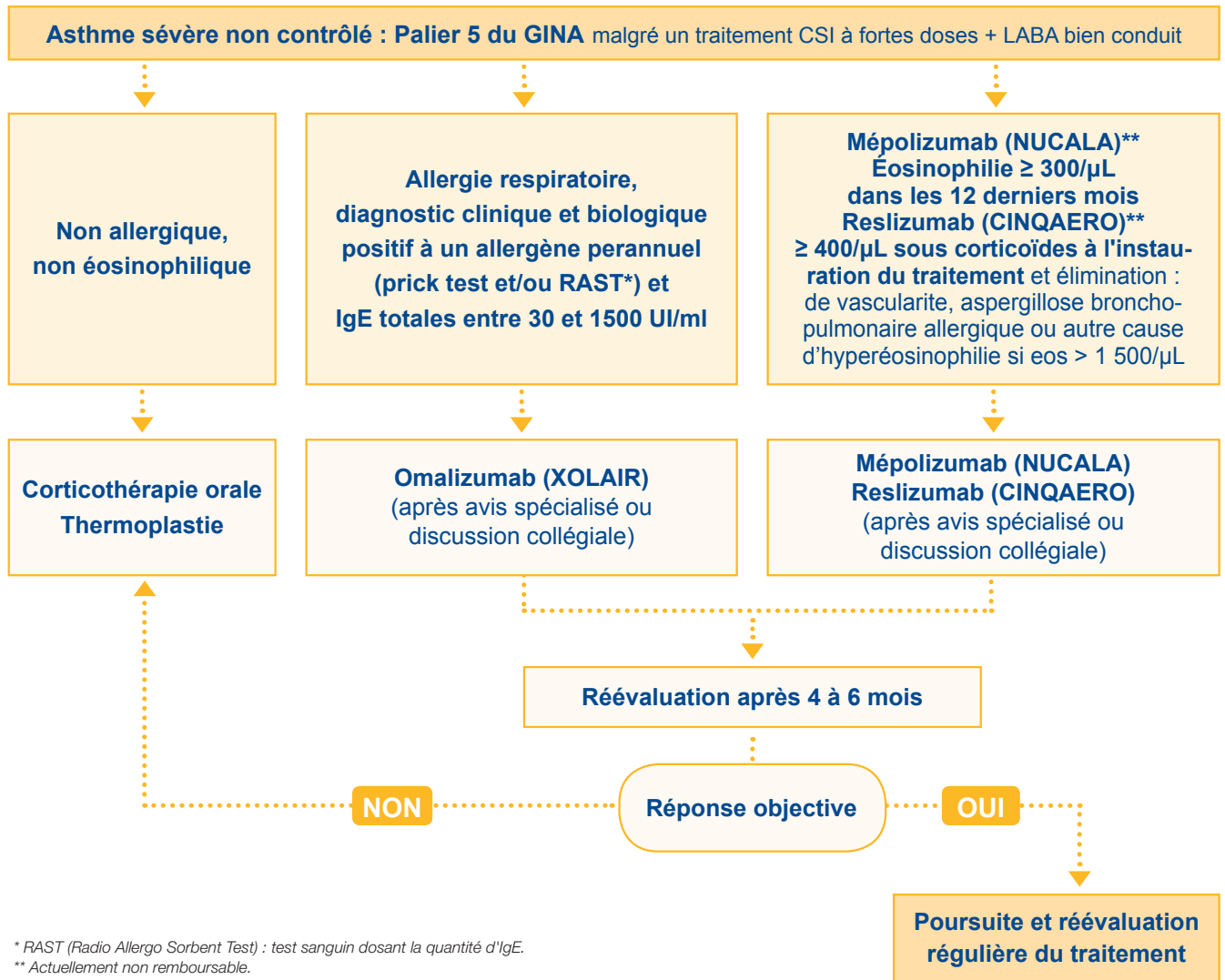
## Prise en charge selon des paliers

TRAITEMENT DE FOND DE 1 <sup>re</sup> INTENTION	PALIER 1	PALIER 2 Faible dose de CSI*	PALIER 3 Faible dose de CSI + LABA**	PALIER 4 Dose moyenne ou forte de CSI + LABA	PALIER 5 Forte dose de CSI + LABA + après réunion collégiale ou avis spécialisé, omalizumab, mépolizumab, reslizumab, tiotropium
Alternatives au traitement de fond de 1 <sup>re</sup> intention	Faible dose de CSI	Montélukast Faible dose de théophylline LP	Dose moyenne ou forte de CSI Faible dose de CSI + montélukast (ou + théophylline LP)	Ajout tiotropium Forte dose de CSI (ou + théophylline LP)	Ajout faible dose de corticoïde oral
Traitement de la crise à la demande	Si besoin, bêta2-agonistes de courte durée d'action		Si besoin, bêta2-agonistes de courte durée d'action ou faible dose de CSI/formatérol		

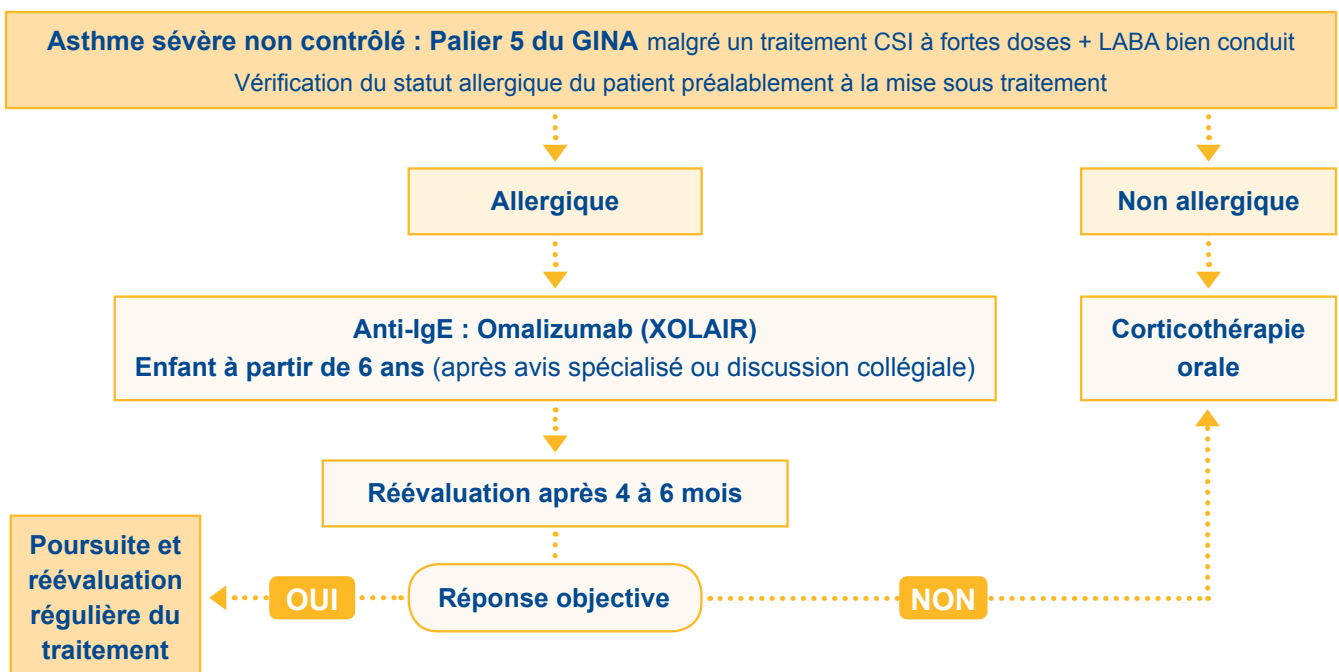
\* CSI : corticoïdes inhalés.

\*\*BALA : bêta2-agonistes de longue durée d'action.

## Prise en charge de l'asthme sévère non contrôlé chez l'adulte



## Prise en charge de l'asthme sévère non contrôlé chez l'enfant



## Prescription de NUCALA (mépilizumab) et CINQAERO (reslizumab)

### **uniquement SI :**

- taux d'éosinophiles sanguins  $\geq 300/\mu\text{L}$  dans les douze derniers mois [Mépilizumab (NUCALA)] ;
- taux d'éosinophiles sanguins  $\geq 400/\mu\text{L}$  sous corticoïdes à l'instauration du traitement [Reslizumab (CINQAERO)] ;



au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticostéroïde oral ( $\geq 3$  jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticostéroïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA) ;

**OU** traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

## DONNÉES CLINIQUES

### Adultes et adolescents

- Deux études randomisées en double-aveugle ont comparé l'efficacité de l'omalizumab par rapport à celle du placebo dans une population de patients atteints d'asthme allergique persistant sévère ( $40\% \leq \text{VEMS} < 80\%$  des valeurs prédites, réversibilité du 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).
- Dans la première étude ayant inclus 419 adultes, après 28 semaines de traitement, la fréquence des exacerbations cliniquement significatives (aggravation de l'asthme nécessitant le recours à une corticothérapie par voie orale ou intraveineuse), ajustée en fonction de la valeur à l'inclusion, a été plus faible avec l'omalizumab qu'avec le placebo : 0,68 exacerbation/patient sous omalizumab *versus* 0,91 sous placebo, soit une différence absolue de 0,23 exacerbation/patient.
- Dans la deuxième étude d'une durée de 48 semaines ayant inclus 850 patients âgés de 12 à 75 ans, la fréquence moyenne des exacerbations cliniquement significatives a été plus faible avec l'omalizumab (0,66 exacerbation/patient) qu'avec le placebo (0,88 exacerbation/patient), soit une différence absolue de 0,22 exacerbation/patient (RR = 0,75, IC95 % = [0,61 ; 0,92], p = 0,006).
- Ces effets peuvent être considérés comme modérés.

### Enfants

- L'efficacité de l'omalizumab a été évaluée *versus* placebo, pendant 1 an, dans une étude randomisée (2:1) 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  $\geq 200 \mu\text{g}$  par jour de fluticasone ou équivalent, avec ou sans (hors AMM) autres traitements continus.
- L'omalizumab (n = 384) s'est montré supérieur au placebo (n = 192) sur le nombre moyen d'exacerbations de l'asthme cliniquement significatives (aggravation de l'asthme nécessitant le doublement de la dose de corticoïde inhalé ou une corticothérapie systémique) mesuré après 24 semaines pour le critère de jugement principal : 0,45 *versus* 0,64 exacerbation avec un risque relatif de 0,693 (IC95 % = [0,533 ; 0,903] ; p = 0,007).
- Un résultat similaire a été observé dans le sous-groupe des patients ayant un asthme persistant sévère traité par corticoïde inhalé à forte dose associé à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (population de l'AMM, n = 235) : 0,42 exacerbation avec l'omalizumab (n = 159) *versus* 0,63 avec le placebo (n = 76) avec un risque relatif de 0,662 (IC95 % = [0,441 ; 0,995], p = 0,047). La taille de l'effet peut être qualifiée de faible à modérée. La validité de ce résultat est discutable du fait d'une analyse en sous-groupe.
- Après 52 semaines de traitement, la différence entre omalizumab et placebo en termes de survenue d'exacerbations cliniquement significatives s'est maintenue dans la population totale analysable comme dans le sous-groupe de patients correspondant à l'indication de l'AMM.

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

Pour plus d'information, veuillez consulter les avis de la commission de la transparence :

- [www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2788633/fr/xolair](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2788633/fr/xolair)
- [www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1277888/fr/xolair?xtmc=&xtcr=5](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1277888/fr/xolair?xtmc=&xtcr=5)
- [www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_400838/fr/xolair](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_400838/fr/xolair)
- [www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_923055/fr/xolair?xtmc=&xtcr=5](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_923055/fr/xolair?xtmc=&xtcr=5)

## PRÉCAUTIONS D'EMPLOI, INTERACTIONS ET EFFETS INDÉSIRABLES

### Précautions d'emploi et mises en garde

- Xolair n'est pas indiqué dans le traitement des exacerbations aiguës de l'asthme, du bronchospasme aigu ou de l'asthme aigu grave.
- Il n'a pas été étudié chez les patients présentant un syndrome d'hyperimmunoglobulinémie E ou une aspergillose bronchopulmonaire allergique ou pour la prévention des réactions anaphylactiques, y compris celles provoquées par une allergie alimentaire, une dermatite atopique, ou une rhinite allergique. Xolair n'est pas indiqué pour le traitement de ces affections.
- Le traitement par Xolair n'a pas été étudié chez les patients atteints de maladies auto-immunes ou à complexes immuns ni chez ceux présentant une insuffisance rénale ou hépatique préexistante. Il conviendra d'être prudent en cas d'administration de Xolair chez ce type de patients.
- L'arrêt brutal de la corticothérapie systémique ou inhalée, après l'instauration du traitement par Xolair, n'est pas recommandé. La diminution des corticoïdes devra être réalisée de façon progressive et sous surveillance médicale.
- Xolair peut entraîner des troubles du système immunitaire : réactions allergiques de type I avec possibilité de réaction anaphylactique et de chocs anaphylactiques, maladie sérique, syndrome de Churg-Strauss et syndrome hyperéosinophilique.
- Xolair ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

### Interactions

- Les IgE pouvant être impliquées dans la réponse immunologique à certaines infestations par des helminthes, Xolair peut, de façon indirecte, réduire l'efficacité des médicaments utilisés dans le traitement des infestations à helminthes ou à d'autres parasites.
- Lors des études cliniques, Xolair a été fréquemment utilisé en association avec des corticoïdes inhalés et oraux, des bêta-agonistes inhalés à courte durée d'action et à longue durée d'action, des antileucotriènes, des théophyllines et des antihistaminiques oraux. Il n'a pas été mis en évidence de modification du profil de tolérance de Xolair en cas d'administration de ces médicaments antiasthmatiques d'utilisation courante. On dispose de données limitées sur l'utilisation de Xolair en association avec une immunothérapie spécifique (désensibilisation).

### Effets indésirables

- Lors des essais cliniques chez les adultes et les adolescents âgés d'au moins 12 ans, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des maux de tête et des réactions au site d'injection, notamment une douleur, un gonflement, un érythème, un prurit au site d'injection. Dans les études cliniques menées chez des enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des céphalées, une fièvre et des douleurs abdominales hautes. La plupart de ces réactions ont été d'intensité légère ou modérée.
- Depuis la commercialisation, de nouveaux effets indésirables pouvant être graves, voire d'évolution fatale, ont été mis en exergue et ajoutés au RCP : maladie sérique, auto-anticorps anti-omalizumab, syndrome de Churg-Strauss, événements thromboemboliques (comprenant accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, infarctus du myocarde, angor instable, décès d'origine cardiovasculaire) et thrombopénie.
- Les données de pharmacovigilance n'ont pas mis en évidence une augmentation du risque de cancer sous omalizumab.

## POSOLOGIE ET DURÉE DE TRAITEMENT

- 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 sous-cutanées pourra être nécessaire lors de chaque administration.
- Xolair est destiné à un traitement à long terme. 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.

## COÛT DU TRAITEMENT

- Prix :
  - 184,49 euros (75 mg de solution injectable en seringue préremplie de 0,5 ml) ;
  - 361,67 euros (150 mg de solution injectable en seringue préremplie de 1 ml).

La prescription doit toujours observer la plus stricte économie compatible avec la qualité des soins.

- Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle. La prescription initiale et le renouvellement sont réservés aux spécialistes en pneumologie, en pédiatrie. Les spécialistes en dermatologie ou en médecine interne ne sont autorisés à prescrire Xolair que dans l'indication urticaire chronique spontanée. Médicament d'exception.
- Xolair est remboursable à 65 % par l'Assurance maladie.



Validé par la commission de la transparence de la HAS, ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la transparence. Ces avis, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)