

XOLAIR^{MC} – Asthme

JUILLET 2016

Marque de commerce : Xolair

Dénomination commune : Omalizumab

Fabricant : Novartis

Forme : Poudre pour injection sous-cutanée

Teneur : 150 mg

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – À moins que certaines conditions soient respectées

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Xolair^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'asthme allergique grave, à moins que les conditions suivantes soient respectées. Le cas échéant, une indication reconnue est proposée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre le coût de Xolair^{MC} acceptable en fonction de l'ensemble des critères prévus à la loi.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement de l'asthme grave, chez les personnes :
 - âgées de 12 ans ou plus qui ont obtenu un résultat positif à un test cutané ou à une épreuve de réactivité in vitro à un pneumoallergène apériodique et qui ont un niveau d'IgE d'au moins 30 UI/ml avant le début du traitement à l'omalizumab;
et
 - dont les symptômes ne sont pas maîtrisés malgré un traitement optimal. Par traitement optimal, on entend une utilisation d'un corticostéroïde inhalé à une dose équivalente à au moins 500 mcg (12 ans à moins de 18 ans) ou 1 000 mcg (18 ans ou plus) de propionate de fluticasone, d'un agoniste β_2 à longue action et l'essai d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes, d'un antimuscarinique à longue action en inhalation ou de la théophylline;
et
 - ayant présenté au moins deux exacerbations dans la dernière année nécessitant l'usage d'un corticostéroïde systémique ou une augmentation de la dose de ce dernier chez les patients qui en reçoivent de façon continue.

Le médecin doit fournir le nombre d'exacerbations dans la dernière année comme défini précédemment et le résultat à l'un des questionnaires suivants :

- le résultat au questionnaire *Asthma Control Questionnaire* (ACQ);

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- ou
- le résultat au questionnaire *Asthma Control Test (ACT)*;
- ou
- le résultat au questionnaire *St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)*;
- ou
- le résultat au questionnaire *Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)*.

Lors de la demande initiale, le médecin doit avoir préalablement vérifié la technique d'inhalation, l'observance au traitement pharmacologique et la mise en place de stratégies visant à réduire l'exposition aux pneumoallergènes auxquels la personne a obtenu un résultat positif lors d'un test cutané ou d'une épreuve de réactivité in vitro.

L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 8 mois.

Lors de la deuxième demande, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

- une diminution de 0,5 point ou plus au questionnaire ACQ;
- ou
- une augmentation de 3 points ou plus au questionnaire ACT;
- ou
- une diminution de 4 points ou plus au questionnaire SGRQ;
- ou
- une augmentation de 0,5 point ou plus au questionnaire AQLQ.

La deuxième demande sera autorisée pour une période maximale de 12 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve du maintien des effets bénéfiques à l'un des questionnaires précédemment mentionnés ou d'une diminution du nombre d'exacerbations annuelles tel que défini précédemment.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 375 mg toutes les deux semaines.

- ◆ pour le traitement de l'asthme grave nécessitant l'utilisation d'un corticostéroïde oral de façon continu depuis au moins 3 mois, chez les personnes âgées de 12 ans ou plus qui ont obtenu un résultat positif à un test cutané ou à une épreuve de réactivité in vitro à un pneumoallergène apériodique et qui ont un niveau d'IgE d'au moins 30 UI/ml avant le début du traitement à l'omalizumab.

L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 8 mois.

Lors de la deuxième demande, le médecin doit confirmer une diminution de la dose d'entretien de corticostéroïde équivalente à 10 mg ou plus de prednisone ou d'au moins 50 % par rapport à celle avant le début du traitement à l'omalizumab.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

La deuxième demande sera autorisée pour une période maximale de 12 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin doit confirmer le maintien de la diminution de la dose d'entretien de corticostéroïde oral.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 375 mg toutes les deux semaines.

À l'intention du public

Xolair^{MC} ou l'omalizumab est un médicament utilisé pour le traitement de l'asthme allergique grave dont les symptômes sont notamment la toux et la difficulté à respirer. Les médicaments principalement utilisés pour cette condition sont un corticostéroïde en inhalation à dose élevée et un bronchodilatateur à longue action. En dépit de ces traitements, certains patients continueront de présenter un asthme non contrôlé et un corticostéroïde oral peut être envisagé. Ce dernier peut causer des effets indésirables et des complications importantes.

Les résultats de deux études de bonne qualité montrent que Xolair^{MC} peut diminuer les exacerbations, les hospitalisations et les consultations à l'urgence de même que l'usage de corticostéroïdes oraux de façon chronique, mais ces bénéfices sont jugés cliniquement modestes.

Le prix de Xolair^{MC} est très élevé. Le fabricant n'a pas soumis d'étude dans laquelle le coût et les bienfaits de ce médicament étaient mis en relation chez une population atteinte d'asthme allergique grave. Toutefois, l'INESSS est d'avis qu'il est peu probable que les bénéfices cliniques modestes justifient son coût de traitement élevé. Par ailleurs, il est estimé que Xolair^{MC} entraînerait des coûts d'environ 48,8 millions de dollars dans les 3 prochaines années pour traiter environ 800 personnes par année.

Comme les ressources sont limitées, l'INESSS doit émettre des recommandations pour que celles-ci soient investies de façon responsable afin de permettre d'aider le plus de patients possible dans l'ensemble du système de santé. C'est pourquoi l'INESSS croit qu'il serait plus responsable que le fabricant contribue à la diminution du fardeau économique sur le système de santé.

ÉVALUATION

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui, en se liant aux immunoglobulines E (IgE), bloque les interactions entre ces dernières et leurs récepteurs présents sur les mastocytes et les basophiles. Cela a pour effet d'inhiber la libération des médiateurs inflammatoires tels que l'histamine, les leucotriènes et les cytokines. Il est notamment indiqué « chez les adultes et les adolescents (de 12 ans et plus) atteints d'asthme persistant modéré à grave qui ont obtenu un résultat positif à un test cutané ou à une épreuve de réactivité in vitro après avoir été exposés à un pneumoallergène apériodique, et dont les symptômes ne sont pas parfaitement maîtrisés au moyen d'une corticothérapie en inhalation ».

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Parmi les agents inscrits sur les listes pour le traitement de cette maladie, on retrouve des corticostéroïdes inhalés (CSI) et des agonistes β_2 à longue action (BALA). Il s'agit de la troisième évaluation de Xolair^{MC} pour le traitement de l'asthme allergique réalisée à la demande du ministre.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2005 [Avis de refus – Justesse du prix \(asthme modéré à grave\)](#)

[Avis de refus – Valeur thérapeutique \(asthme grave\)](#)

Février 2006 Avis de refus – Valeur thérapeutique (asthme grave)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors des évaluations antérieures, la valeur thérapeutique de l'omalizumab a été reconnue pour le traitement de l'asthme allergique modéré à grave, mais n'a pas été reconnue pour celui de l'asthme grave. La recommandation concernant le traitement de l'asthme allergique modéré à grave était basée sur trois études à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de 28 à 32 semaines (Solèr 2001, Busse 2001 et Milgrom 2001). Les résultats de ces essais révèlent une diminution du taux d'exacerbation, de la dose de CSI et de l'usage de médication de secours avec l'omalizumab.

Pour ce qui est du traitement de l'asthme allergique grave, l'appréciation de la valeur thérapeutique était principalement appuyée sur les études d'Holgate (2004) et d'Humbert (2005), deux essais à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo. Les principaux constats tirés de ces études sont les suivants :

- Taux d'exacerbation : dans l'étude d'Holgate, l'omalizumab ne s'est pas distingué du placebo pour ce paramètre d'évaluation. Dans l'étude d'Humbert, le taux d'exacerbation cliniquement significative s'est initialement révélé semblable dans les groupes omalizumab et placebo. Toutefois, après ajustement pour tenir compte d'une différence entre les groupes avant l'inclusion, les exacerbations cliniquement significatives se sont avérées réduites mais ces résultats demeurent donc incertains.
- Dose de CSI : dans l'étude d'Holgate, l'omalizumab n'a pas entraîné une réduction du nombre de patients sous CSI, mais on note une réduction significative de la dose et une augmentation du nombre de patients dont la dose de CSI a pu être réduite d'au moins la moitié. Pour sa part, la publication d'Humbert ne rapporte pas ce paramètre clinique.
- Qualité de vie : les résultats des deux études montrent un certain degré d'amélioration de la qualité de vie chez les sujets traités par l'omalizumab selon le questionnaire *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ).

En raison de ces éléments, la valeur thérapeutique de l'omalizumab n'a pas été reconnue pour les patients atteints d'asthme allergique grave.

Analyse des données

Pour la présente évaluation, une recherche de littérature a été réalisée par l'INESSS afin d'identifier d'autres publications que celles soumises concernant l'effet de l'omalizumab sur les exacerbations, les hospitalisations ou la dose de corticostéroïdes oraux utilisée chez des patients ayant un asthme grave non contrôlé malgré l'utilisation d'une dose élevée de CSI et d'un BALA. L'étude contrôlée, à répartition aléatoire et à double insu d'Hanania (2011), ainsi

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

que les études ouvertes de Bousquet (2011), Siergiejko (2011), Barnes (2013) et Brusselle (2009) ont été retenues. Par ailleurs, certaines études fournies par le fabricant, comme celle de Braunstahl (2013), n'ont pas été considérées puisqu'elles ont été jugées de trop faible qualité méthodologique.

L'étude d'Hanania est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de 48 semaines. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'omalizumab chez les patients atteints d'asthme grave non contrôlé. Les patients inclus devaient recevoir un BALA ainsi qu'une dose de CSI équivalente à 1 000 mcg de propionate de fluticasone ou plus par jour. Ils devaient également présenter une réaction positive à un test cutané pour un pneumoallergène apériodique et une absence de contrôle des symptômes d'asthme pendant au moins deux semaines avant la répartition aléatoire. Par la suite, les patients ont été répartis pour recevoir de l'omalizumab en injection sous-cutanée toutes les 2 à 4 semaines selon leur poids et leur concentration sérique en IgE, ou un placebo. Tous les patients pouvaient recevoir un agoniste β_2 à courte action comme traitement de secours, soit de l'albuterol. Le paramètre d'évaluation principal est le taux d'exacerbation définie par une aggravation des symptômes nécessitant l'ajout d'un corticostéroïde oral pendant au moins 3 jours ou une augmentation de la dose de celui-ci d'au moins 20 mg par jour pour ceux qui en recevaient de façon chronique. Les principaux résultats obtenus, selon une analyse en intention de traiter en utilisant le report de la dernière observation pour l'imputation des données manquantes (LOCF, *Last Observation Carried Forward*), sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude d'Hanania (2011)

Paramètre d'évaluation	Omalizumab (n = 427)	Placebo (n = 421)	Différence ^a ou rapport des taux d'incidence (IC95 %); Valeur p
Taux d'exacerbation ^b	0,66	0,88	0,75 (0,61 à 0,92); p = 0,006
Variation du score AQLQ ^{c,d}	1,15	0,92	0,23 ^a (0,07 à 0,39); p = 0,005
Variation du nombre moyen de bouffées quotidiennes d'albuterol ^d	-1,58	-1,31	-0,28 ^a (-0,60 à 0,04); p = 0,090

a Différence entre le groupe omalizumab et le groupe placebo

b Calculé à partir du nombre d'exacerbations survenu sur une période de 48 semaines

c *Asthma Quality of Life Questionnaire* est un questionnaire de 32 questions permettant d'évaluer 4 domaines de la qualité de vie. Le score varie de 1 à 7 points et celui-ci diminue lors d'une détérioration de la qualité de vie.

d Variation entre la valeur initiale et celle à 48 semaines

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Le nombre de sujets est acceptable, la répartition aléatoire est adéquate et la population est comparable entre les groupes. Les critères d'inclusion permettent de bien cibler les patients atteints d'asthme grave. L'objectif d'évaluation principal, soit le taux d'exacerbation, est jugé pertinent pour évaluer l'efficacité du traitement puisqu'il représente un des objectifs de traitement en clinique. Le choix du questionnaire *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) est approprié puisque cet outil est validé pour l'asthme.

Les résultats montrent que l'omalizumab permet une réduction du taux d'exacerbation comparativement au placebo mais celle-ci est jugée cliniquement modeste. Par ailleurs, une amélioration de plus de 1 point du score AQLQ est observée dans le groupe omalizumab à 48 semaines par rapport à la valeur initiale, ce qui excède le seuil de signification clinique de 0,5 point. La différence de ce score entre les deux groupes est statistiquement en faveur de l'omalizumab, mais elle n'est pas considérée comme cliniquement significative. L'omalizumab,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

quant à la variation du nombre moyen de bouffées quotidiennes d'albuterol, ne se distingue pas du placebo.

L'étude de Bousquet est un essai ouvert, multicentrique et à répartition aléatoire. Elle a pour but d'évaluer le maintien de la réponse à l'omalizumab à 32 semaines chez les patients atteints d'asthme grave ayant obtenu une réponse au traitement à 16 semaines selon le *Global Evaluation of Therapeutic Efficacy* (GETE). Ce dernier est une évaluation globale du patient effectuée notamment à partir des résultats de spirométrie, de l'utilisation de médicament de secours, des notes d'évolutions médicales, de l'entrevue avec le patient et de son journal de bord rapportant ses symptômes. Les patients inclus devaient recevoir un BALA ainsi qu'une dose de CSI équivalente à 1 000 mcg de dipropionate de béclo méthasone ou plus par jour. Il devait également présenter une réaction positive à un test cutané pour un pneumoallergène apériodique. La thérapie était optimisée pendant 4 semaines avant la répartition. Les patients dont les symptômes n'étaient pas contrôlés après cette période ont été répartis pour recevoir de l'omalizumab toutes les 2 à 4 semaines selon leur poids et leur concentration sérique en IgE, ou un placebo. Le paramètre d'évaluation principal est le taux de persistance de la réponse au traitement évalué par le GETE chez les patients recevant de l'omalizumab aux semaines 16 et 32. Les patients sont considérés comme répondants s'ils obtiennent un résultat bon ou excellent au GETE. Le taux de persistance est le rapport entre le nombre de patients considéré comme répondants aux semaines 16 et 32 et celui à la semaine 16. Les principaux résultats selon une analyse en intention de traiter modifiée sont présentés dans le tableau suivant.

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

Principaux résultats d'efficacité de l'étude de Bousquet (2011)

Paramètre dévaluation	Omalizumab (n = 272)	Placebo (n = 128)	Différence, rapport des taux d'incidence ^a (IC95 %) ou Valeur p	
Taux de persistance ^b	91,4 %	64,3%	n.d.	
Répondants aux semaines 16 et 32 ^c	62,9 %	14,1 %	p < 0,001	
Taux d'exacerbation cliniquement significative ^d	0,55	0,98	0,57 ^a (0,42 à 0,78)	
Taux d'hospitalisation en lien avec l'asthme	0,05	0,14	0,33 ^a (0,12 à 0,94)	
Taux de consultation à l'urgence en lien avec l'asthme	0,35	0,83	0,40 ^a (0,24 à 0,65)	
Variation du score ACQ ^e	Semaine 16 ^f	-0,78	-0,11	-0,67 (-0,88 à -0,46)
	Semaine 32 ^g	-0,91	-0,04	-0,87 (-1,09 à -0,65)

a Rapport des taux d'incidence

b Le taux de persistance est le rapport entre le nombre de patients considérés comme répondants selon le *Global Evaluation of Therapeutic Efficacy* (GETE) aux semaines 16 et 32 et celui à la semaine 16. Le GETE est une évaluation globale du patient effectuée notamment à partir des résultats de spirométrie, de l'utilisation de médicament de secours, des notes d'évolutions médicales, de l'entrevue avec le patient et de son journal de bord rapportant ses symptômes.

c Les patients sont considérés comme répondants s'ils obtiennent un résultat bon ou excellent au GETE.

d Exacerbation nécessitant le recours aux corticostéroïdes oraux ou intraveineux

e Questionnaire *Asthma Control Questionnaire* est un questionnaire évaluant la maîtrise des symptômes. Le score peut varier de 0 à 6, celui-ci augmente avec la gravité des symptômes.

f Variation entre la valeur initiale et celle à 16 semaines

g Variation entre la valeur initiale et celle à 32 semaines

n.d. non disponible

Cette étude est de qualité méthodologique acceptable malgré certaines limites. Le nombre de sujets est suffisant, la répartition aléatoire est adéquate et la population est comparable entre les groupes. Cependant, l'étude n'a pas été réalisée à l'insu ce qui peut affecter la validité interne des résultats particulièrement pour les paramètres d'évaluation ayant une composante subjective comme le GETE et le *Asthma Control Questionnaire* (ACQ). La dose de CSI utilisée par les patients à l'inclusion est d'environ 2 000 mcg de dipropionate de bécloéthasone par jour ce qui témoigne d'un asthme grave. Le paramètre évaluant le taux de persistance a été jugé peu pertinent. Toutefois, le choix du taux d'exacerbation cliniquement significative, du taux de consultation à l'urgence et du taux d'hospitalisation en lien avec l'asthme comme paramètres d'évaluation secondaires est d'intérêt puisque la diminution de ces événements représente les objectifs de traitement chez ces patients.

Les résultats montrent un pourcentage élevé de répondants aux semaines 16 et 32 dans le groupe omalizumab. Une plus grande proportion de patients dans ce groupe est considérée comme répondants aux semaines 16 et 32 comparativement au groupe placebo. La réponse à la semaine 16 serait prédictive de la réponse à la semaine 32, cependant, 27 des 71 patients non répondants à la semaine 16 dans le groupe omalizumab deviennent répondants à la semaine 32. Les résultats concernant le taux d'exacerbation cliniquement significative, le taux de consultation à l'urgence et le taux d'hospitalisation en lien avec l'asthme sont tous en faveur de l'omalizumab. La différence observée par rapport au placebo pour ces paramètres est considérée cliniquement modeste. Finalement, la variation du score ACQ est en faveur de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

l'omalizumab comparativement au placebo aux semaines 16 et 32. Ce résultat, considéré comme cliniquement significatif, montre un meilleur contrôle des symptômes chez les patients recevant le traitement actif.

La publication de Siergiejko présente une analyse de sous-groupes prédéterminée de l'étude de Bousquet évaluant l'effet de l'omalizumab sur la variation de la dose de corticostéroïdes oraux à 32 semaines chez 82 patients qui en utilisent de façon chronique. Les principaux résultats obtenus sont les suivants :

- La variation de la dose de corticostéroïdes oraux est de -45,0 % dans le groupe omalizumab comparativement à 18,3 % dans le groupe placebo ($p = 0,002$).
- La proportion de patients ayant cessé les corticostéroïdes oraux ou réduit la dose est de 62,7 % dans le groupe omalizumab comparativement à 30,4 % dans le groupe placebo ($p = 0,013$).

La qualité méthodologique de cette analyse est considérée comme acceptable malgré la présence de certaines limites, telles que le faible nombre de sujets et l'absence d'insu pouvant induire un biais quant à la décision de modifier ou de cesser la dose de corticostéroïdes oraux. Les résultats montrent que l'omalizumab permet à une plus grande proportion de patients de diminuer ou de cesser l'usage de corticostéroïdes oraux comparativement au placebo. La diminution ou l'arrêt des corticostéroïdes oraux est un objectif de traitement important chez les patients atteints d'asthme grave puisque ceux-ci peuvent causer des effets néfastes sur la santé.

La publication de Brusselle présente les résultats d'une étude observationnelle, prospective, multicentrique, sans groupe comparateur d'une durée de 52 semaines effectuée en Belgique. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'omalizumab chez 158 patients atteints d'asthme grave non contrôlé. Les paramètres d'évaluation incluent notamment le taux d'exacerbation et la qualité de vie. Le taux d'exacerbation observé est comparé à celui obtenu à partir des données rétrospectives colligées pendant les 52 semaines précédant le traitement avec l'omalizumab. Pour ce qui est de la publication de Barnes, elle présente les résultats d'une étude de cohorte rétrospective, multicentrique et sans groupe comparateur effectuée au Royaume-Uni. Elle a pour but d'évaluer l'effet d'omalizumab pour le traitement de l'asthme allergique non contrôlé dans un contexte de vie réelle. L'objectif principal est la variation de la quantité totale de corticostéroïdes oraux prescrite dans les 12 mois avant et après le début du traitement avec l'omalizumab déterminée à partir des dossiers médicaux de 136 sujets.

Les résultats de ces études tendent à montrer que l'omalizumab diminue les exacerbations ainsi que l'usage de corticostéroïdes oraux et améliore de la qualité de vie. Cependant, ces études sont de faible qualité méthodologique. Le nombre de sujets est petit et l'absence de groupe contrôle contribue à l'incertitude quant à l'appréciation de l'effet du médicament. Bien que ces données comportent des limites, leurs résultats abondent dans le même sens que ceux observés dans les études de meilleure qualité méthodologique.

Innocuité

En ce qui concerne l'innocuité, l'omalizumab est généralement bien toléré. Les effets indésirables rapportés sont majoritairement d'intensité légère à modérée. Les plus fréquents sont notamment les céphalées, les vertiges, l'arthralgie et la douleur au site d'injection.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Besoin de santé

L'asthme est une maladie chronique pour laquelle environ 5 % des patients sont atteints d'une forme grave, qui peut inclure l'asthme allergique. Le traitement de cette dernière vise la prise en charge des signes et symptômes, la prévention des exacerbations et des hospitalisations. Les médicaments actuellement utilisés pour cette condition sont un CSI à haute dose et un BALA associés ou non à un antagoniste des récepteurs des leucotriènes, à un antimuscarinique à longue action et à de la théophylline. En dépit de ces traitements, certains patients continueront de présenter un asthme non contrôlé pouvant se manifester par la présence de symptômes diurnes et nocturnes (dyspnée, toux, respiration sifflante) et un risque accru d'exacerbations. À cette étape, un corticostéroïde oral pris en continu doit être envisagé. Ce choix de traitement comporte des effets indésirables et des complications, qui ne sont pas souhaitables, s'ils sont utilisés à long terme. Ainsi, l'inscription de l'omalizumab pourrait combler un besoin de santé important chez les patients atteints d'asthme allergique grave dont les symptômes ne sont pas contrôlés par une thérapie optimale.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que l'omalizumab satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'asthme allergique grave.

Motifs de la position majoritaire

- L'évaluation de la valeur thérapeutique porte principalement sur deux études contrôlées et à répartition aléatoire, l'une réalisée à double insu et l'autre en devis ouvert.
- Globalement, les résultats de ces études de qualité méthodologique acceptable montrent que l'omalizumab permet de réduire le taux d'exacerbation ainsi que le taux d'hospitalisation et de consultation à l'urgence en lien avec l'asthme comparativement au placebo, mais cette réduction est jugée cliniquement modeste.
- Une analyse de sous-groupes montre que l'omalizumab entraîne une diminution de l'utilisation des corticostéroïdes oraux. Ce résultat est cliniquement pertinent, car la diminution de l'usage des corticostéroïdes oraux est un objectif de traitement important puisque ceux-ci peuvent causer des effets néfastes sur la santé.
- Les résultats d'études observationnelles abondent dans le même sens que ceux observés dans les études de meilleure qualité méthodologique.
- L'omalizumab a un profil d'innocuité acceptable.
- L'omalizumab pourrait combler un besoin de santé important chez les patients atteints d'asthme allergique grave dont les symptômes ne sont pas contrôlés par une thérapie optimale.

Motifs de la position minoritaire

- Les publications de bonne qualité méthodologique portant sur l'utilisation de l'omalizumab chez les patients atteints d'asthme grave sont peu nombreuses. L'évaluation de la valeur thérapeutique ne porte que sur deux études contrôlées et à répartition aléatoire, l'une tenue à double insu et l'autre en devis ouvert.
- Globalement, les résultats de ces études de qualité méthodologique acceptable montrent que l'omalizumab permet de réduire le taux d'exacerbation ainsi que le taux d'hospitalisation et de consultation à l'urgence en lien avec l'asthme

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

comparativement au placebo, mais cette réduction est jugée trop modeste pour reconnaître des bénéfices cliniques.

- Il n'y a pas d'effet significatif de l'omalizumab sur l'utilisation de bronchodilatateur à courte durée d'action et la variation du score de qualité de vie n'est pas cliniquement significative ce qui est préoccupant, car ces paramètres d'évaluation traduisent les bénéfices sur le contrôle des symptômes.
- Les études observationnelles portant sur l'effet de l'omalizumab concernant les exacerbations, les hospitalisations et l'usage des corticostéroïdes oraux présentent des limites rendant difficile l'interprétation des résultats.
- Bien que l'omalizumab puisse combler un besoin de santé important chez les patients atteints d'asthme allergique grave, les données cliniques analysées sont actuellement insuffisantes pour identifier les personnes qui pourraient réellement en bénéficier.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix d'une fiole de 150 mg d'omalizumab est de 612 \$. En fonction de la concentration d'IgE ainsi que du poids du patient, la posologie varie de 150 mg toutes les 4 semaines à 375 mg toutes les 2 semaines, pour un coût de traitement allant de 612 \$ à 3 672 \$ par période de 28 jours. Ces coûts s'ajoutent à ceux des traitements usuels de l'asthme.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-utilité non publiée. Elle a pour but d'évaluer le ratio différentiel entre l'omalizumab en ajout au traitement standard et le traitement standard seul chez les patients qui présentent un asthme modéré à grave non contrôlé. Puisque les données d'efficacité colligées dans le modèle proviennent de l'étude de Braunstahl, laquelle n'a pas été retenue en raison de sa qualité méthodologique jugée trop faible, l'analyse coût-utilité ne peut être utilisée. De plus, l'INESSS est d'avis que l'omalizumab répondrait à un besoin de santé pour les patients souffrant d'asthme grave, population pour laquelle aucune étude pharmacoéconomique n'a été soumise. Malgré cette absence, il est d'avis qu'il est peu probable que l'omalizumab constitue une stratégie efficiente. Ceci s'explique notamment par la présence d'une différence statistiquement mais non cliniquement significative de la qualité de vie comparativement au placebo, élément qui aurait pu contrebalancer le coût de traitement élevé de l'omalizumab. Sur cette base, il ne satisfait pas les critères économique et pharmacoéconomique pour les patients qui présentent un asthme allergique grave.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Les patients atteints d'asthme allergique grave non contrôlé peuvent avoir recours aux corticostéroïdes oraux, soit lors d'une exacerbation ou en utilisation chronique. De plus, les CSI utilisés à dose élevée peuvent également mener à une exposition systémique significative. Il est connu que l'exposition systémique aux glucocorticoïdes, particulièrement s'ils sont prescrits à fortes doses ou pendant longtemps, s'accompagne d'effets indésirables et de complications. Parmi les plus importants figurent la diminution de la tolérance au glucose, le syndrome de Cushing, l'immunosuppression, les cataractes, le glaucome, l'ostéoporose, les fractures et les effets neuropsychiatriques.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Cette maladie peut entraîner un fardeau pour la personne qui en est atteinte et pour son entourage. Les consultations médicales rapprochées et imprévues peuvent interférer avec les activités académiques, professionnelles et familiales. De plus, la possibilité d'exacerbation ou de visite à l'urgence peut générer de l'anxiété chez certaines personnes. Les symptômes tels que la dyspnée, la toux et la fatigue peuvent affecter la capacité d'accomplir les activités de vie quotidienne, nuire aux interactions sociales et limiter le niveau d'activité physique. La présence de symptômes nocturnes réduit également la qualité du sommeil contribuant ainsi à la fatigue. Enfin, il est démontré que les personnes atteintes d'asthme grave s'absentent plus fréquemment de l'école et du travail, sont moins productives et ont un taux de chômage plus élevé que celles atteintes d'asthme modéré à grave (Chen 2008). En somme, l'asthme grave non contrôlé peut nuire significativement à la qualité de vie, aux interactions sociales et à la productivité.

La prise en charge de l'asthme grave requiert un suivi étroit par un médecin ayant développé une expertise dans le traitement de cette condition. Une évaluation rigoureuse est nécessaire afin d'exclure les autres conditions pouvant mener à une présentation clinique similaire à l'asthme grave. De plus, l'évaluation doit permettre de s'assurer que les facteurs externes pouvant aggraver les symptômes soient contrôlés. Il est important que l'adhésion au traitement pharmacologique soit vérifiée, qu'une stratégie visant à réduire l'exposition aux allergènes soit mise en place et que la technique d'inhalation soit validée. Enfin, un suivi étroit des patients est nécessaire lorsqu'un traitement avec l'omalizumab est commencé afin de s'assurer de la réponse au traitement.

Analyse d'impact budgétaire

Pour l'évaluation de l'impact budgétaire, le fabricant a présenté une analyse basée sur l'historique des demandes de remboursement de l'omalizumab, par la mesure du patient d'exception. Il est estimé que ses parts de marché proviendraient [REDACTED] et que son inscription sur les listes [REDACTED].

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Impact budgétaire de l'inscription de Xolair^{MC} à la section des médicaments d'exception de la Liste des médicaments pour le traitement de l'asthme grave

		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT ^a					
Fabricant	RAMQ	█████ \$	█████ \$	█████ \$	█████ \$
	Nombre de fioles	█████	█████	█████	█████
INESSS	RAMQ	14 200 490 \$	16 228 788 \$	18 393 906 \$	48 823 184 \$
	Nombre de personnes	699	799	905	n.d. ^b
IMPACT NET					
Fabricant ^a	RAMQ	█████ \$	█████ \$	█████ \$	█████ \$
	RAMQ ^d	14 200 490 \$	16 228 788 \$	18 393 906 \$	48 823 184 \$
INESSS ^c	RAMQ ^e	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^f			51 844 917 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Le nombre total de personnes n'est pas disponible puisqu'une bonne proportion de patients poursuit leur traitement d'une année à l'autre.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Les estimations excluent la mesure du patient d'exception.
- e Les estimations prennent en considération la mesure du patient d'exception.
- f Les estimations prennent en considération une croissance de 10 % des nouveaux utilisateurs d'omalizumab advenant son inscription.

Selon l'INESSS, la majorité des hypothèses émises par le fabricant sont adéquates. Toutefois, dans le calcul de son scénario principal, la mesure du patient d'exception n'est pas considérée. Ainsi, les coûts bruts engendrés par l'inscription de l'omalizumab représentent les coûts nets pour le budget de la RAMQ, car il n'y a actuellement aucun autre agent inscrit sur la liste pour le traitement de l'asthme allergique grave. Cette exclusion de la mesure par l'INESSS a un effet considérable sur les coûts totaux comparativement au scénario du fabricant. De plus, afin d'estimer le nombre de patients, l'INESSS a utilisé les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1^{er} janvier 2006 au 31 mars 2016. Ceux pour lesquels le prescripteur est un dermatologue n'ont pas été retenus, considérant qu'ils ont reçu le traitement pour un diagnostic d'urticaire.

En se basant sur les hypothèses retenues par l'INESSS, il est estimé que 699, 799 et 905 patients seraient traités avec l'omalizumab au cours de chacune des 3 premières années suivant son inscription; des coûts additionnels d'environ 48,8 M\$ pourraient ainsi s'ajouter au budget de la RAMQ. Toutefois, il convient de mentionner que la majorité des patients reçoivent actuellement l'omalizumab par le biais de la mesure du patient d'exception. Lorsque cette mesure est prise en considération dans le calcul de l'impact budgétaire net, il ressort que les coûts additionnels engendrés par son inscription seraient plutôt nuls.

Par la mesure du patient d'exception, le remboursement de l'omalizumab est autorisé pour le traitement de l'asthme non contrôlé. Cette mesure se base sur des critères d'utilisation qui diffèrent de ceux prescrits dans la Loi sur l'INESSS et appliqués dans le cadre de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, notamment les critères de la justesse du prix et du rapport entre le coût et l'efficacité.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Considérations particulières

Bien que l'INESSS soit sensible aux besoins des patients atteints d'asthme grave, particulièrement lorsqu'un corticostéroïde oral est requis afin de maîtriser les symptômes, les bénéfices démontrés ne parviennent pas à contrebalancer le coût élevé de l'omalizumab. L'INESSS est d'avis que dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'omalizumab chez cette population ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il serait donc nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que l'omalizumab ne représente pas une thérapie qu'il est raisonnable d'inscrire aux listes des médicaments pour le traitement de l'asthme allergique grave, à moins que la condition suivante soit respectée.

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le coût acceptable en fonction des critères prévus à la loi, en raison des constats suivants :

- Compte tenu des bénéfices cliniques modestes, il est peu probable que le coût de traitement élevé de l'omalizumab soit contrebalancé et ainsi qu'il constitue une stratégie efficiente.
- L'inscription de l'omalizumab à la section des médicaments d'exception entraînerait des dépenses de l'ordre de 48,8 M\$ sur le budget de la RAMQ pour les 3 premières années. Advenant une augmentation du nombre de nouveaux utilisateurs suivant son inscription, les coûts additionnels pourraient atteindre 51,8 M\$.

De plus, seule une indication reconnue s'avère un choix responsable, et ce, dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position majoritaire

- Globalement, les études évaluées montrent que l'omalizumab permet de réduire le taux d'exacerbation ainsi que le taux d'hospitalisation et de consultations à l'urgence en lien avec l'asthme comparativement au placebo, mais cette réduction est jugée cliniquement modeste.
- L'omalizumab permettrait également une diminution de l'utilisation des corticostéroïdes oraux.
- L'omalizumab a un profil d'innocuité acceptable.
- L'omalizumab pourrait combler un besoin de santé important chez les patients atteints d'asthme grave dont les symptômes ne sont pas contrôlés par une thérapie optimale.
- Les corticostéroïdes oraux et les CSI à haute dose peuvent mener à une exposition systémique significative qui peut entraîner des effets indésirables et des complications. La diminution de l'exposition aux corticostéroïdes dans ce contexte

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

représente un objectif de traitement.

- La prise en charge de l'asthme grave requiert un suivi étroit par un médecin expérimenté dans le traitement de cette condition.
- Malgré l'absence d'une étude pharmacoéconomique permettant de mettre en relation le coût et l'efficacité de l'omalizumab, l'INESSS est d'avis qu'il est peu probable qu'il constitue une stratégie efficiente pour les patients aux prises avec un asthme grave.
- L'inscription du médicament en médicament d'exception entraînerait des coûts substantiels.

Motifs de la position minoritaire

- Globalement, les études évaluées montrent que l'omalizumab réduit de façon modeste le taux d'exacerbation ainsi que le taux d'hospitalisation et de consultation à l'urgence en lien avec l'asthme comparativement au placebo, mais l'ampleur de cette réduction rend difficile l'appréciation des bénéfices cliniques.
- Il n'y a pas d'effet significatif de l'omalizumab sur l'utilisation de bronchodilatateur à courte durée d'action, la variation du score de qualité de vie n'est pas cliniquement significative et le traitement ne permet pas une réduction de la dose des corticostéroïdes oraux ou l'arrêt de celui-ci chez plusieurs patients.
- Malgré l'absence d'une étude pharmacoéconomique permettant de mettre en relation le coût et l'efficacité de l'omalizumab, l'INESSS est d'avis qu'il est peu probable qu'il constitue une stratégie efficiente pour les patients aux prises avec un asthme grave.
- L'inscription du médicament entraînerait des coûts substantiels.
- Bien que les membres soient sensibles aux besoins des patients atteints d'asthme allergique grave, particulièrement lorsqu'un corticostéroïde oral est requis afin de maîtriser les symptômes, les bénéfices démontrés ne parviennent pas à contrebalancer le coût de traitement avec l'omalizumab ou l'ampleur des coûts qui seraient générés par son inscription.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Barnes N, Menzies-Gow A, Mansur AH, et coll.** Effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a retrospective UK real-world study. *J Asthma* 2013;50(5):529-36.
- **Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, et coll.** Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy* 2011;66(5):671-8.
- **Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, et coll.** The eXpeRIence registry: the 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med* 2013;107(8):1141-51.
- **Brusselle G, Michils A, Louis R, et coll.** "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med* 2009;103(11):1633-42.
- **Busse W, Corren J, Lanier BQ, et coll.** Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(2):184-90.
- **Chen H, Blanc PD, Hayden ML, et coll.** Assessing productivity loss and activity impairment in severe or difficult-to-treat asthma. *Value Health* 2008;11(2):231-9.
- **Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, et coll.** Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;154(9):573-82.
- **Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, et coll.** Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34(4):632-8.
- **Humbert M, Beasley R, Ayres J, et coll.** Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60(3):309-16.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Milgrom H, Berger W, Nayak A, et coll.** Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001;108(2):E36
- **Siergiejko Z, Swiebocka E, Smith N, et coll.** Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. *Curr Med Res Opin* 2011;27(11):2223-8.
- **Solér M, Matz J, Townley R, et coll.** The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18(2):254-61.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).