



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS RECOMMANDATION FINALE

OMALIZUMAB — NOUVELLE DEMANDE D'ÉVALUATION

(Xolair — Novartis Pharma Canada inc.)

Indication : asthme

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS (CCEM) recommande l'inscription de l'omalizumab sur la liste des médicaments remboursés pour les adultes et les adolescents (12 ans et plus) atteints d'asthme persistant modéré à sévère qui réagissent au test cutané ou à la réactivité in vitro aux aéroallergènes per-annuels, si les critères et conditions cliniques suivants sont respectés :

Critères :

Utilisation impossible, intolérance ou réponse insuffisante à une combinaison de bêta agoniste à longue durée d'action (BALA) et de corticostéroïde en inhalation (CSI) et à au moins un autre traitement contre l'asthme remboursé.

Conditions :

1. Le traitement des patients doit être géré par un médecin expérimenté dans le traitement de l'asthme.
2. Le prix doit être réduit.

Motifs de la recommandation :

1. Les preuves issues de six essais cliniques incluant de nouvelles données probantes accessibles depuis le précédent examen de l'omalizumab pour la même indication démontrent que l'omalizumab réduit les taux d'hospitalisation, les visites à la salle des urgences ainsi que les visites chez le médecin traitant chez les patients dont l'asthme est insuffisamment contrôlé avec les CSI ou une combinaison de CSI et de BALA, avec ou sans autre médicament contre l'asthme, bien que les preuves étaient contradictoires d'une étude à l'autre et que l'ampleur de l'effet du traitement restait incertaine. Par ailleurs, les mêmes études ont démontré l'avantage potentiel de l'omalizumab pour les paramètres cliniques importants, comme la réduction des exacerbations de l'asthme et certains autres paramètres liés à l'asthme.
2. Le coût de l'omalizumab est considérablement plus élevé que celui de tout autre médicament contre l'asthme remboursé. Les données économiques dont nous disposons sont fortement limitées par l'absence d'une analyse de rentabilité actualisée. Par conséquent, le rapport coût-utilité différentiel pour l'omalizumab est des plus incertains. Il pourrait cependant être considérablement plus élevé que celui normalement considéré comme étant acceptable.

Programme commun d'évaluation des médicaments

À souligner :

1. L'utilisation impossible, l'intolérance, ou la réponse insuffisante à une combinaison de CSI et de BALA et à au moins un autre traitement remboursé doivent s'aligner avec les critères actuels de remboursement des régimes d'assurance médicaments.
2. Les autres traitements contre l'asthme remboursés pouvant être considérés incluent les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (ARL) et le tiotropium.
3. Une incertitude considérable subsiste concernant la rentabilité de l'omalizumab dans le traitement de l'asthme persistant modéré à sévère au Canada. Un prix moins élevé que celui présenté par le fabricant contribuerait à améliorer la rentabilité de l'omalizumab, mais en l'absence d'une analyse économique actualisée, aucune ligne directrice ne peut être élaborée quant à l'ampleur de la réduction de prix nécessaire.

Contexte :

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-immunoglobuline E (IgE) dérivé de l'ADN recombinant. Ce médicament est indiqué par Santé Canada pour les adultes et adolescents (≥ 12 ans) atteints d'asthme persistant modéré à sévère qui réagissent au test cutané ou à la réactivité in vitro aux aéroallergènes per-annuels et dont les symptômes ne sont pas adéquatement contrôlés par les CSI. Il est administré par injection sous-cutanée une fois toutes les 2 ou 4 semaines, selon la dose. La dose est calculée à la fois d'après le poids et le taux d'IgE (UI/mL) du patient, en ciblant 0,016 mg/kg IgE UI/mL.

Sommaire des éléments pris en considération par le CCEM :

Le CCEM a analysé l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS (PCEM) : un examen systématique des essais contrôlés randomisés et des études pivots portant sur l'omalizumab pour le traitement de l'asthme allergique ainsi que les renseignements présentés par les groupes de patients concernant les résultats et enjeux d'importance aux yeux des personnes atteintes d'asthme. Étant donné que le fabricant a refusé de fournir une mise à jour de l'information pharmacoéconomique pour les besoins du présent examen, le CCEM a pris en considération un examen du rapport pharmacoéconomique figurant dans la demande en date du mois d'avril 2005 de même qu'un examen des études économiques publiées sur l'omalizumab pour le traitement des patients atteints d'asthme persistant modéré à sévère au Canada.

Données recueillies des patients

Trois groupes de patients [la Société canadienne de l'asthme/la National Asthma Patient Alliance (SCA), la British Columbia Lung Association et l'Ontario Lung Association] ont répondu à l'appel de rétroaction du PCEM. L'information figurant dans leurs soumissions est issue de l'évaluation de la recherche, des lignes directrices de pratiques exemplaires, de la participation directe des patients, des rééducateurs respiratoires certifiés et de cinq sondages en ligne. Les groupes de patients ont soulevé les enjeux clés ci-après.

L'asthme peut avoir un effet négatif sur de nombreux aspects de la vie des patients. Les symptômes et les défis communs à ces derniers ont des répercussions sur leur vie familiale et sont de cet ordre : une respiration sifflante, un essoufflement avec une oppression thoracique ou une toux, une limitation des activités courantes, une fatigue, des difficultés à lutter contre les infections, des difficultés à perdre du poids. Environ 35 % patients souffrant d'asthme sévère sont d'avis que leurs symptômes ne sont pas adéquatement maîtrisés, et les effets des

exacerbations demeurent une préoccupation majeure à leurs yeux. Les patients souhaiteraient avoir accès à une gamme d'options thérapeutiques plus vaste, avec des traitements administrés en temps opportun et abordables. Par ailleurs, étant donné que de nombreux patients sont de fréquents utilisateurs de médicaments, ils estiment que la fréquence des médicaments, les options thérapeutiques optimales et plus nombreuses, la commodité et l'accessibilité représentent d'importants aspects du traitement. Les patients ont exprimé le souhait que davantage de traitements contre l'asthme, notamment le xolair, soient remboursés par les régimes d'assurance médicaments publics afin d'en faciliter l'accès, surtout pour les familles à faible revenu.

Essais cliniques

L'examen systématique du PCEM incluait six nouveaux essais randomisés contrôlés contre placebo (ECR), quatre ECR à double insu (DI) [EXTRA (N = 850, 48 semaines), CIGE025AUS23, cité ci-après sous le nom de AUS23 (N = 271, 24 semaines), ICAC-08 (N = 419, 60 semaines), et PROSE (N = 513, 4 mois)] ainsi que deux études en mode ouvert [CIGE025A2425, citée ci-après sous le nom de A2425 (N = 404, 32 semaines) et l'étude Rubin (N = 116, 20 semaines)]. Deux des quatre ECR DI (ICAC-08 et PROSE) ont été menés principalement auprès d'enfants (âgés de 6 à 20 ans). Tous les patients présentaient un diagnostic d'asthme allergique persistant modéré à sévère dont les symptômes étaient inadéquatement maîtrisés au minimum avec un traitement composé de CSI à forte dose ou à dose maximale tolérable ou d'une combinaison de CSI et de BALA, avec ou sans autre médicament apparenté aux ARL.

Résultats

Les résultats ont été définis à priori dans le protocole d'examen systématique du PCEM. Le CCEM a particulièrement discuté de ce qui suit :

- Les hospitalisations, les visites à la salle des urgences et les visites chez le médecin traitant à la suite d'une exacerbation de l'asthme.
- Les exacerbations aiguës de l'asthme.
- L'utilisation de corticostéroïdes par voie orale.
- La qualité de vie.
- Les jours d'absence de l'école ou du travail.
- L'altération de la fonction pulmonaire (FEV₁).
- L'atténuation des symptômes.
- La variation du nombre de jours ou de nuits sans symptômes d'asthme.
- La fréquence de réveils nocturnes.
- La réduction de l'utilisation des CSI.
- La réduction de l'utilisation de médicaments de secours.
- La mortalité.

Efficacité

Les nouvelles preuves cliniques accessibles depuis le précédent examen du PCEM portant sur le xolair dans le traitement de l'asthme incluent six nouveaux ECR. Tous les patients présentaient un diagnostic d'asthme allergique persistant modéré à sévère dont les symptômes étaient insuffisamment maîtrisés par une forte dose ou une dose maximale tolérable de CSI, d'une combinaison de CSI et de BALA, ou encore d'une combinaison de CSI et de BALA, avec ou sans autres médicaments apparentés aux ARL. Quatre ECR portaient sur des patients âgés

de 12 à 75 ans, tandis que les deux autres études concernaient les patients âgés de 6 à 20 ans. La notion de « maîtrise insuffisante de l'asthme » manquait de consistance d'une étude à l'autre, mais en général, pour être considérés comme souffrant d'asthme insuffisamment maîtrisé, les patients devaient présenter un ou plusieurs réveils nocturnes par semaine, des symptômes asthmatiques pendant la journée nécessitant l'utilisation de médicaments de secours pendant deux jours ou plus par semaine, ou au moins une exacerbation de l'asthme au cours de l'année passée.

Les patients ont été randomisés pour recevoir l'omalizumab (OMA) en traitement d'appoint, à raison de 75 mg à 300 mg par voie SC toutes les 4 semaines, ou 225 mg à 375 mg toutes les 2 semaines, ou un placebo similaire au traitement de fond de l'asthme administré dans les essais à double insu, ou bien encore ont été assignés au groupe témoin sans traitement d'appoint supplémentaire dans les essais en mode ouvert. Les principaux paramètres des études incluses étaient les exacerbations de l'asthme (dans deux études), la maîtrise des symptômes (dans trois études) ou la qualité de vie (questionnaire *Asthma Quality of life Questionnaire* [AQLQ] dans une étude), lesquels représentaient tous les paramètres d'intérêt pour les besoins du présent examen. La taille des échantillons variait entre 116 et 850 patients et la durée des essais entre 20 et 60 semaines. Parmi les limites des études figurant dans l'examen, notons : l'inclusion des patients < 12 ans dans deux études, ce qui est susceptible de restreindre la généralisation des résultats aux patients âgés; le risque de biais en faveur de l'OMA pour les résultats signalés par les patients dans les deux études ouvertes; l'absence d'ajustement pour la multiplicité lors de l'évaluation des paramètres secondaires; et, dans de nombreux cas, l'absence de comparaison statistique entre le groupe recevant l'OMA et le groupe témoin/placebo.

Hospitalisations

Les hospitalisations en raison d'une exacerbation de l'asthme ont été signalées dans trois études. [REDACTED]

Bien que nous ne disposions d'aucun test statistique d'importance pour cette mesure, l'expert clinique consulté pour les besoins du présent examen est d'avis que la différence observée entre les groupes de traitement est cliniquement pertinente. Dans l'étude ICAC-08, un nombre statistiquement significativement moindre de patients du groupe OMA ont été hospitalisés en raison d'une exacerbation de leur asthme par rapport aux patients du groupe placebo (différence moyenne : - 4,7 %, IC à 95 % de - 8,6 à - 0,9, $P = 0,02$). [REDACTED]

Dans l'étude A2425, le taux d'hospitalisations chez les patients recevant l'OMA était réduit de 67 % sur une période de 32 semaines comparativement aux patients recevant le placebo (ratio des taux [RT] de 0,33, IC à 95 % de 0,118 à 0,937, $P = 0,037$). [REDACTED]

Visites à la salle des urgences

[REDACTED]

████████████████████ Dans l'étude A2425, le taux de visites à la salle des urgences était de 60 % plus faible chez les patients traités par l'OMA comparativement aux patients ayant reçu le placebo (RT de 0,40, IC à 95 % de 0,24 à 0,65, $P < 0,001$).

Visites chez le médecin traitant

████████████████████ Bien qu'aucune des études incluses ne possédait la puissance nécessaire pour évaluer la signification statistique des variations entre les groupes en ce qui concerne les taux d'hospitalisation, des visites à la salle des urgences et des visites chez le médecin traitant à la suite d'une exacerbation de l'asthme, ces résultats suggèrent qu'une réduction de tous ces aspects est associée avec l'ajout de l'OMA aux CSI + BALA, avec ou sans autre médicament de contrôle de l'asthme, chez les patients dont l'asthme est insuffisamment maîtrisé avec ces combinaisons thérapeutiques. Il est toutefois à noter que l'ampleur précise de l'effet de l'OMA sur ces paramètres reste incertaine. Ces données probantes semblent néanmoins pallier les inadéquations observées dans l'examen précédent du PCEM portant sur ce médicament.

Exacerbation de l'asthme

Toutes les études incluses ont fait état des exacerbations de l'asthme, à l'exception de l'étude AUS23. Toutefois, aucune d'entre elles n'avait la puissance nécessaire pour évaluer les variations observées dans la proportion de patients subissant une exacerbation de l'asthme parmi les groupes de traitement. Le taux d'exacerbation (nombre d'évènements par patient) a été signalé comme paramètre principal dans l'étude EXTRA et l'étude PROSE. Dans l'ensemble, les résultats démontrent que l'ajout de l'OMA à la thérapie existante (CSI, CSI + BALA, avec ou sans autre médicament de contrôle de l'asthme) réduit la proportion de patients subissant une exacerbation de 5,4 % à 18,5 % par rapport au placebo, et cette réduction était statistiquement significative dans l'étude ICAC-08 ($P < 0,001$) et l'étude PROSE (RT de 0,45, IC à 95 % de 0,25 à 0,92). De même, on note que le taux d'exacerbation était statistiquement plus faible chez les patients traités par l'OMA dans l'étude EXTRA (réduction de 25 %; $P = 0,006$) et dans l'étude A2425 (réduction de 43 %; $P < 0,001$). Ces nouvelles données suggèrent que l'OMA contribue à diminuer les exacerbations de l'asthme lorsqu'ajouté à la thérapie existante chez les patients atteints d'asthme allergique modéré à sévère, ce qui concorde avec les résultats cliniques signalés dans l'examen précédent du PCEM portant sur ce médicament.

████████████████████ chez les patients traités par l'OMA dans l'étude EXTRA, l'étude AUS23 et l'étude A2425, respectivement. La signification statistique des variations entre les traitements pour ce qui a trait à la réduction de l'utilisation des CSI n'était pas indiquée.

Qualité de vie

Trois études ont évalué la qualité de vie à l'aide du questionnaire AQLQ. Une amélioration cliniquement et statistiquement significative a été observée chez les patients traités par l'OMA comparativement au groupe placebo dans deux études ouvertes. Toutefois, cette conclusion doit être interprétée avec prudence en raison du biais potentiel en faveur de l'OMA résultant du mode ouvert de cette étude. Aucune différence cliniquement significative n'a été relevée entre

l'OMA et le placebo dans l'ECR DI portant sur ce médicament, bien qu'aucune des études n'était dotée de la puissance nécessaire pour détecter des variations significatives dans les scores de l'AQLQ. L'absence d'amélioration constante et significative de la qualité de vie par rapport au placebo concorde avec les résultats cliniques signalés dans le précédent examen du PCEM en 2006.

Jours d'absence de l'école ou du travail

D'après ce que l'on peut observer, l'effet du traitement avec l'OMA sur la réduction des jours d'absence du travail ou de l'école est minime dans les quatre études qui ont signalé ce résultat. Cependant, le nombre de jours d'absence du travail est statistiquement significativement plus faible chez les patients traités par l'OMA selon l'étude ICAC-08 (différence moyenne de $-0,09$ jour - IC à 95 % de $-0,8$ à $-0,01$, $P = 0,038$).

Autres résultats

Cinq ECR ont fait état d'une amélioration plus importante du volume expiratoire maximal en une seconde (FEV₁) chez les patients recevant l'OMA comparativement au groupe placebo/groupe témoin. Cependant, une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la FEV₁ n'a été signalée que dans une seule étude (différence moyenne par rapport au groupe témoin = $0,13$ L; $P = 0,049$). Ces constatations relatives à l'effet de l'OMA sur le FEV₁ sont compatibles avec les données probantes figurant dans l'examen précédent du PCEM en 2006.

Effets nuisibles

Dans l'ensemble, le profil d'innocuité de l'OMA en ce qui concerne les événements indésirables (EI), les événements indésirables graves et les retraits de l'étude en raison d'EI était similaire à celui du placebo, bien que l'incidence et la nature des événements indésirables étaient variables parmi les études incluses. Les EI d'intérêt particulier, comme l'anaphylaxie, étaient rares et aucun patient n'a présenté de syndrome de Churg-Strauss ou n'a subi d'événements thromboemboliques dans l'une ou l'autre des six études. L'incidence des réactions au site d'injection était similaire dans les deux groupes de traitement, et ce, dans toutes les études. Par conséquent, les données cliniques récentes n'ont révélé aucune préoccupation nouvelle ou remarquable concernant l'innocuité par rapport à celles signalées dans l'examen précédent du PCEM en 2006.

Cout et rentabilité

Le prix publié de l'omalizumab est de 612,00 \$ par flacon; le cout annuel varie sensiblement selon le régime thérapeutique approuvé par Santé Canada, allant de 7 956 \$ par patient recevant un flacon par mois à 47 736 \$ par patient recevant trois flacons toutes les deux semaines.

Le fabricant de l'omalizumab a été invité à soumettre des informations pharmacoéconomiques pour les besoins de cette présentation. En réponse, il a fourni le rapport pharmacoéconomique issu de la demande effectuée au PCEM au mois d'avril 2005 (à l'exception du modèle économique sous-jacent). En l'absence d'un modèle économique, le PCEM a analysé le rapport pharmacoéconomique fourni par le fabricant et a également procédé à un examen de la documentation en vue de repérer les études économiques publiées sur l'omalizumab dans le traitement des patients atteints d'asthme persistant modéré à sévère au Canada. Nous avons repéré une étude évaluant la rentabilité de l'association de l'omalizumab et du traitement

traditionnel (défini comme étant un CSI à dose élevée associé à un BALA additionné d'un traitement de maintien supplémentaire, si nécessaire) par rapport à la monothérapie habituelle sur un horizon temporel couvrant une vie entière chez les patients atteints d'asthme persistant sévère malgré un traitement composé de CSI à dose élevée associé à un BALA. Alors que le Canada a été désigné comme le pays de référence pour cette étude et que les données canadiennes sur les coûts ont, selon toute vraisemblance, été utilisées, les données cliniques étaient extraites d'une sous-population participant à une étude européenne tandis qu'un modèle suédois a été adapté pour les besoins de l'analyse. Les auteurs ont estimé la rentabilité de l'omalizumab à 69,7 % selon un seuil de consentement à payer de 50,000 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). En raison des limites de cette analyse, et parce qu'elle n'a tenu compte d'aucune étude clinique examinée par le PCEM dans le cadre de la présentation actuelle, l'information relative à la rentabilité de l'omalizumab a été jugée d'une valeur limitée.

Dans le rapport pharmacoéconomique qu'il a soumis au PCEM en 2005, le fabricant a fait état d'un coût marginal par exacerbation cliniquement significative évitée de 53 000 \$ d'après une évaluation reposant sur un essai de 28 semaines et de 13 000 \$ d'après une évaluation modélisée d'une durée d'un an. Du fait que ce rapport est obsolète et n'a pu être validé en l'absence du modèle sous-jacent, le PCEM le considère d'utilité limitée. Le PCEM a noté que la recommandation en date de 2006 du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM, à l'époque) concernant l'omalizumab repose sur une analyse pharmacoéconomique du fabricant différente du rapport fourni par le fabricant en 2005 pour les besoins de la présente demande. Le rapport coût/efficacité différentiel signalé dans la recommandation était de 63 000 \$ par QALY (intervalle de variation de 35 000 \$ à 219 000 \$ par QALY). À l'époque, le CCCEM avait observé que les avantages de l'omalizumab avaient potentiellement été surévalués par les taux d'exacerbation de l'asthme dans l'analyse, et que la rentabilité réelle de l'omalizumab était « peut-être beaucoup moins favorable ».

Le PCEM a repéré plusieurs nouvelles études depuis son précédent examen, lesquelles ont démontré les avantages potentiels de l'omalizumab sur les principaux paramètres d'intérêt tels que les visites à la salle des urgences ou les hospitalisations subséquentes à une exacerbation de l'asthme, bien que la cohérence et l'ampleur des effets observés demeurent incertaines. En l'absence d'un modèle économique, le PCEM n'a pas été en mesure d'évaluer la rentabilité de l'omalizumab à la lumière des nouvelles informations cliniques.

Membres du CCCEM :

D^{re} Lindsay Nicolle (présidente), D^r James Silvius (vice-président), D^{re} Silvia Alessi-Severini, D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, Monsieur Frank Gavin, D^r Peter Jamieson, D^r Anatoly Langer, Monsieur Allen Lefebvre, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk, D^r Adil Virani, et D^r Harindra Wijesundera.

Séance du 20 avril 2016 :

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'attention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Les examens cliniques et pharmacoéconomiques du PCEM reposent sur des informations publiées et non publiées disponibles jusqu'au moment où le CCEM a délibéré sur l'examen et émis une recommandation ou publié un compte rendu de ses conseils. L'information des patients fournie par les groupes de patients canadiens est incluse dans les commentaires du PCEM et utilisée dans les délibérations du CCEM.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

Les recommandations du CCEM ou comptes rendus de ses conseils ne remplacent pas les soins qu'un professionnel fournit à un patient en particulier ni ne sont-ils destinés à remplacer les conseils professionnels.

L'ACMTS n'est juridiquement pas responsable de tout dommage découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou implicite dans le présent document.

Les déclarations, conclusions et opinions qui y sont exprimées ne reflètent pas nécessairement le point de vue de Santé Canada ou des gouvernements provinciaux et territoriaux, du gouvernement fédéral ou du fabricant.