



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### EXTRAIT ALLERGÉNIQUE DE POLLEN DE GRAMINÉES

(Oralair – Laboratoires Paladin Inc.)

Indication : rhinite allergique (pollen de graminées)

#### Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande l'inscription aux listes de médicaments de l'extrait de pollen de cinq graminées pour le traitement de la rhinite allergique saisonnière associée au pollen de graminées si tous les critères cliniques et conditions ci-dessous sont satisfaits.

#### Critères cliniques

1. Le patient a mal répondu à la pharmacothérapie classique ou ne l'a pas tolérée.
2. Le traitement par l'extrait de pollen de cinq graminées doit être mis en route par un allergologue.

#### Condition : réduction du prix

Le coût du traitement saisonnier de la rhinite allergique par l'extrait de pollen de cinq graminées ne devrait pas dépasser le coût de l'immunothérapie sous-cutanée (ITSC).

#### Motifs de la recommandation

1. La supériorité de l'extrait de pollen de cinq graminées sur un placebo pour le traitement de la rhinite allergique a été démontrée au cours de quatre essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) à double insu. Il n'y a toutefois pas de données probantes provenant d'un ECR qui démontrent l'efficacité relative de l'extrait de pollen de cinq graminées par rapport à l'ITSC.
2. Au prix proposé, le traitement saisonnier de la rhinite allergique par l'extrait de pollen de cinq graminées est plus coûteux que le traitement de la rhinite allergique par l'ITSC. Comme il n'y a pas assez de données probantes qui démontrent l'efficacité relative de l'extrait de pollen de cinq graminées par rapport à l'ITSC, le Comité a conclu que le coût du traitement par l'extrait de pollen de cinq graminées ne devrait pas dépasser celui de l'ITSC.

#### Remarque

Le Comité a signalé que les régimes d'assurance-médicaments participant au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) qui financent actuellement l'ITSC de la rhinite allergique pourraient inscrire l'extrait de pollen de cinq graminées de la même façon que l'ITSC, à condition que le coût de l'extrait de pollen de cinq graminées ne dépasse pas celui de l'ITSC.

### Programme commun d'évaluation des médicaments

### Contexte

Santé Canada a approuvé l'extrait de pollen de cinq graminées pour le traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière modérée ou grave associée au pollen de graminées, avec ou sans conjonctivite, chez les patients âgés de 5 à 50 ans qui sont atteints de rhinite allergique, avec ou sans conjonctivite, depuis au moins deux saisons polliniques et qui n'ont pas répondu adéquatement ou toléré la pharmacothérapie classique. Le diagnostic de rhinite allergique doit avoir été confirmé par des symptômes cliniquement pertinents, un test cutané positif et un dosage positif d'immunoglobulines E (IgE) spécifiques au pollen de graminées. L'extrait de pollen de cinq graminées est présenté en comprimés sublinguaux de 100 ou 300 IR (indice de réactivité). Les comprimés d'extrait de pollen de cinq graminées contiennent l'extrait allergénique de pollen normalisé de cinq graminées indigènes ou naturalisées de partout au Canada. La monographie de produit précise que le traitement doit être entrepris quatre mois avant le début prévu de la saison pollinique et se poursuivre jusqu'à la fin de celle-ci. La dose d'entretien recommandée est d'un comprimé de 300 IR par jour.

### Synthèse des considérations du CCEM

Le Comité a examiné les renseignements suivants, préparés par le PCEM : un examen méthodique des ECR sur l'extrait de pollen de cinq graminées et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Le fabricant a présenté un prix confidentiel pour l'extrait de pollen de cinq graminées.

### Observations de groupes de patients

On n'a pas reçu d'observations de groupes de patients sur l'extrait de pollen de cinq graminées.

### Essais cliniques

L'examen méthodique a porté sur quatre ECR à double insu et contrôlés par placebo commandités par le fabricant.

- L'étude VO53.06 (N = 633) était un essai à trois branches ayant comparé un comprimé de 300 IR de l'extrait de pollen de cinq graminées pris une fois par jour à compter de quatre mois avant la saison pollinique à un comprimé de 300 IR de l'extrait de pollen de cinq graminées pris une fois par jour à compter de deux mois avant la saison pollinique et à un placebo, dans les trois cas pendant trois saisons polliniques consécutives, chez des adultes présentant une rhinite allergique modérée ou grave. Après l'essai, il y a eu un suivi sans traitement de deux ans.
- L'étude VO34.04 (N = 628) était un essai à quatre branches ayant comparé trois doses de l'extrait de pollen de cinq graminées (100 IR une fois par jour, 300 IR une fois par jour et 500 IR une fois par jour) prises à compter de quatre mois avant le début de la saison à un placebo pendant une saison pollinique chez des adultes présentant une rhinite allergique modérée ou grave.
- L'étude VO61.08 (N = 473) a comparé la prise de l'extrait de pollen de cinq graminées à raison de 300 IR une fois par jour à compter de quatre mois avant la saison à un placebo pendant une saison pollinique chez des adultes présentant une rhinite allergique modérée ou grave.
- L'étude VO52.06 (N = 278) a comparé la prise de l'extrait de pollen de cinq graminées à raison de 300 IR une fois par jour (à compter de quatre mois avant la saison) à un placebo pendant une saison pollinique chez des enfants et des adolescents de cinq à 17 ans présentant une rhinite allergique modérée ou grave.

### Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation avaient été définis *a priori* dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le Comité s'est penché sur les suivants :

- Le score ARTSS (score moyen total des symptômes de rhinoconjonctivite), somme (de 0 à 18) des scores correspondant à six symptômes de rhinoconjonctivite qui sont cotés sur une échelle de 0 à 3 (le score étant d'autant plus élevé que les symptômes sont graves)
- Le score AASS (score moyen ajusté des symptômes), variation du score ARTSS qui permet un ajustement en fonction des effets confusionnels attribuables à la prise d'un médicament de secours
- Le questionnaire RQLQ (sur la qualité de vie des patients atteints de rhinoconjonctivite) rempli par les patients, qui contient 28 questions sur les sept domaines suivants : restriction des activités, troubles du sommeil, symptômes nasaux, symptômes oculaires, symptômes autres que nasaux ou oculaires, problèmes pratiques et fonction affective
- Le score combiné quotidien, qui réunit le score des symptômes de rhinoconjonctivite et le score RMS (score du médicament de secours), lequel porte sur le type de médicament de secours pris par le patient pendant la saison pollinique, comme suit : 0 (aucun médicament), 1 (antihistaminique), 2 (corticostéroïde pris par voie nasale) et 3 (corticostéroïde pris par voie orale)
- La prise de médicaments de secours
- L'ensemble des effets indésirables, effets indésirables graves et abandon du traitement en raison des effets indésirables.

Le principal critère d'évaluation était le score ARTSS au cours de deux essais (VO34.04 et VO52.06), le score AASS au cours d'un essai (VO53.06) et le score combiné quotidien au cours d'un essai (VO61.08). Les résultats des essais VO34.04, VO61.08 et VO52.06 étaient donnés après une saison pollinique et ceux de l'essai VO53.06, après trois saisons polliniques.

### Résultats

Compte tenu de la posologie recommandée par Santé Canada, la discussion du Comité a porté sur les résultats pour un comprimé de 300 IR par jour.

### Efficacité

- Le comprimé de 300 IR de l'extrait de pollen de cinq graminées a été statistiquement supérieur au placebo pour ce qui est du score ARTSS au cours des essais VO53.06 (différence moyenne [DM] [IC de 95 %] : -1,37 [-2,03 à -0,71]), VO34.04 (DM [IC de 95 %] : -1,39 [-2,09 à -0,69]), VO61.08 (DM [IC de 95 %] : -0,94 [-1,58 à -0,30]) et VO52.06 (DM [IC de 95 %] : -1,13 [-1,18 à -0,46]).
- Au cours de l'essai VO53.06, le comprimé de 300 IR de l'extrait de pollen de cinq graminées a été statistiquement supérieur au placebo pour ce qui est du score AASS (DM [IC de 95 %] : -1,81 [-2,61 à -1,02]).
- Au cours de l'essai VO61.08, il y a eu une différence statistiquement significative pour ce qui est du score combiné quotidien en faveur de l'extrait de pollen de cinq graminées par rapport au placebo (DM [IC de 95 %] : -0,13 [-0,19 à -0,06]).
- Il y a eu significativement moins de jours de prise d'un médicament de secours chez les patients traités par le comprimé de 300 IR de l'extrait de pollen de cinq graminées que chez ceux du groupe placebo au cours des essais VO53.06 (19,6 % contre 29,4 %), VO34.04 (19,7 % contre 27,9 %), VO61.08 (9,1 % contre 16,1 %) et VO52.06 (35,4 % contre 46,5 %).

- Le comprimé de 300 IR de l'extrait de pollen de cinq graminées a été associé à une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie selon le questionnaire RQLQ par rapport au placebo au cours des essais VO53.06 (DM [IC de 95 %] : -0,41 [-0,64 à -0,19]), VO34.04 (DM [IC de 95 %] : -0,11 [-0,19 à -0,04]) et VO61.08 (DM [IC de 95 %] : -0,32 [-0,55 à -0,10]).

### **Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)**

- Une plus forte proportion des patients traités par l'extrait de pollen de cinq graminées que de ceux recevant le placebo a présenté au moins un effet indésirable au cours des essais VO53.06 (62,9 % contre 46,4 %), VO34.04 (62,6 % contre 48,7 %) et VO61.08 (82,0 % contre 76,7 %). Chez les enfants (essai VO52.06), une proportion semblable des patients traités par l'extrait de pollen de cinq graminées et de ceux du groupe placebo a présenté au moins un effet indésirable (84,9 % contre 82,0 %). La plupart des effets indésirables ont été légers ou modérés. Le prurit de la bouche, l'irritation de la gorge et l'œdème de la bouche ont été signalés plus souvent dans les groupes traités par l'extrait de pollen de cinq graminées que dans les groupes placebo.
- Les effets indésirables graves ont été rares au cours des essais retenus. Une plus forte proportion des patients traités par l'extrait de pollen de cinq graminées que de ceux recevant le placebo a présenté au moins un effet indésirable grave au cours de la première année de l'essai VO53.06 (3,4 % contre 0,5 %). Une proportion semblable des patients traités par l'extrait de pollen de cinq graminées et de ceux du groupe placebo a présenté au moins un effet indésirable grave au cours des essais VO34.04 (0,6 % contre 0 %), VO52.06 (1,4 % contre 1,4 %) et VO61.08 (0,9 % contre 1,7 %). Dans les groupes traités par l'extrait de pollen de cinq graminées, on n'a signalé aucun cas de choc anaphylactique grave, de trouble auto-immun ni de décès.
- Il y a eu plus de cas de retrait en raison des effets indésirables chez les patients traités par l'extrait de pollen de cinq graminées que chez ceux du groupe placebo au cours des essais VO34.04 (3,9 % contre 0 %), VO61.08 (6,4 % contre 0,8 %) et VO52.06 (5,0 % contre 1,4 %). Au cours de l'essai VO53.06, il n'y a eu aucun retrait en raison des effets indésirables.

### **Coût et rentabilité**

Le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts comparant l'extrait de pollen de cinq graminées aux extraits allergéniques pour l'ITSC, administrés de façon saisonnière ou non saisonnière. Faute d'essais ayant comparé directement l'extrait de pollen de cinq graminées à l'ITSC, le fabricant a procédé à une comparaison indirecte pour démontrer le bien-fondé de l'hypothèse voulant que l'efficacité clinique et l'innocuité de l'extrait de pollen de cinq graminées soient semblables à celles de l'ITSC. Selon l'évaluation du fabricant, au cours de la première année de traitement, le coût total (traitement, honoraires du pharmacien, consultations médicales et traitement des effets indésirables) de l'extrait de pollen de cinq graminées (*prix confidentiel retiré à la demande du fabricant*) est inférieur à celui de l'ITSC non saisonnière (1 583 \$) et semblable à celui de l'ITSC saisonnière (946 \$). Au cours des années suivantes, les coûts de l'extrait de pollen de cinq graminées et de l'ITSC saisonnière sont semblables, tandis que ceux de l'ITSC non saisonnière sont inférieurs (716 \$).

Le PCEM a souligné que l'analyse du fabricant présentait les lacunes suivantes :

- Il n'y a pas d'essai randomisé ayant comparé directement l'extrait de pollen de cinq graminées à l'ITSC. La comparaison indirecte présentée par le fabricant n'a pas porté sur les mêmes estimations des paramètres ni précisé la différence minimale cliniquement importante (DMCI) liée à l'échelle des symptômes. On ne sait donc pas si l'efficacité clinique de l'extrait de pollen de cinq graminées est comparable à celle de l'ITSC.
- Le remboursement du coût de l'ITSC varie d'un régime public participant à l'autre. Pour les régimes qui ne remboursent pas le coût de l'ITSC, le comparateur convenable pour le traitement des patients qui n'ont pas toléré la pharmacothérapie classique ou qui y ont mal répondu serait l'absence de traitement, car l'extrait de pollen de cinq graminées serait le premier agent modificateur de la rhinite allergique associée au pollen de graminées, mais le fabricant n'a pas comparé l'extrait de pollen de cinq graminées à l'absence de traitement.

Le coût de l'extrait de pollen de cinq graminées (*prix confidentiel retiré à la demande du fabricant*) dépend de la durée du traitement, allant de (*prix confidentiel retiré à la demande du fabricant*) pour un traitement de six mois à (*prix confidentiel retiré à la demande du fabricant*) pour un traitement de dix mois. Le coût de l'ITSC va de 83 \$ (pour un traitement saisonnier de neuf semaines) à 333 \$ (pour la première année d'un traitement non saisonnier).

### Autres sujets de discussion

Le Comité a fait les constatations suivantes :

- L'indication approuvée par Santé Canada de l'extrait de pollen de cinq graminées est limitée aux patients qui ont mal répondu à la pharmacothérapie classique ou qui ne l'ont pas tolérée, mais les essais présentés dans la demande adressée au PCEM n'ont pas été menés uniquement auprès de tels patients.
- Les données présentées dans la demande adressée au PCEM laissent planer l'incertitude quant à l'efficacité relative de la mise en route du traitement par l'extrait de pollen de cinq graminées deux mois ou quatre mois avant le début prévu de la saison pollinique.
- Selon la monographie de produit de l'extrait de pollen de cinq graminées, le premier comprimé de cet extrait doit être pris sous surveillance médicale et le patient doit être observé pendant les 30 minutes suivantes. Par la suite, il n'est pas nécessaire que les comprimés de l'extrait de pollen de cinq graminées soient pris sous la surveillance d'un médecin. Par contre, chaque séance d'ITSC exige une période d'observation de 20 à 30 minutes au cabinet d'un médecin. De l'avis du Comité, un des avantages possibles de l'extrait de pollen de cinq graminées est qu'il réduit la demande de services médicaux; il a toutefois fait remarquer que l'incertitude plane quant à l'innocuité à long terme de l'extrait de pollen de cinq graminées, car on a signalé [*données confidentielles retirées à la demande du fabricant*] avec ce traitement.

### Lacunes de la recherche

Le Comité a fait remarquer qu'il n'y a pas de comparaison directe entre l'extrait de pollen de cinq graminées et l'ITSC pour la rhinite allergique associée au pollen de graminées.



### Membres du CCEM

D<sup>r</sup> Robert Peterson (président), D<sup>re</sup> Lindsay Nicolle (vice-présidente), D<sup>r</sup> Ahmed Bayoumi, D<sup>r</sup> Bruce Carleton, M<sup>me</sup> Cate Dobhran, M. Frank Gavin, D<sup>r</sup> John Hawboldt, D<sup>r</sup> Peter Jamieson, D<sup>re</sup> Julia Lowe, D<sup>r</sup> Kerry Mansell, D<sup>r</sup> Irvin Mayers, D<sup>re</sup> Yvonne Shevchuk, D<sup>r</sup> James Silvius et D<sup>r</sup> Adil Virani.

### Réunion du 20 février 2013

#### Absences

Deux membres du CCEM n'ont pas assisté à la réunion.

#### Conflits d'intérêts

Aucun

#### À propos du présent document

Le CCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation sont accessibles sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens cliniques et pharmacoéconomiques, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*,

La recommandation finale du CCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.