



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

EXTRAIT ALLERGÉNIQUE STANDARDISÉ, FLÉOLE DES PRÉS (Grastek — Merck Canada inc.)

Indication : rhinite allergique (allergie aux graminées)

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas ajouter l'extrait allergénique standardisé de fléole des prés (*Phleum pratense*) aux listes de médicaments assurés des régimes d'assurance médicaments.

Motif de la recommandation :

Le CCEM estime que l'avantage clinique comparatif de l'extrait allergénique standardisé de fléole des prés (extrait FP) est incertain en raison de la variabilité des résultats sur l'efficacité des essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) examinés et des minimales différences absolues entre l'extrait et le placebo.

Contexte :

L'extrait FP est indiqué pour atténuer les signes et les symptômes de la rhinite allergique saisonnière modérée ou grave, avec ou sans conjonctivite, causée par le pollen de la fléole des prés et des graminées apparentées chez les adultes et les enfants de cinq ans ou plus, pour qui le diagnostic de rhinite allergique est fondé sur la présence de symptômes cliniques pertinents au cours de deux saisons polliniques à tout le moins et sur un résultat positif au test de la piqure ou au dosage des immunoglobulines E spécifiques au *Phleum pratense*, qui n'ont pas répondu suffisamment à la pharmacothérapie usuelle ou y sont intolérants.

L'extrait FP se présente en comprimés sublinguaux renfermant 2 800 unités d'allergène bioéquivalentes (UAB) correspondant à 75 000 unités de qualité standardisée (SQ-U). La posologie recommandée est d'un comprimé sous la langue une fois par jour; le traitement commence huit semaines avant la saison des allergies au pollen des graminées et il se poursuit tout au long de la saison.

Synthèse des considérations du CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique d'ECR portant sur l'extrait FP, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et le résumé des observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – le 18 juin 2014; réexamen du CCEM – le 17 septembre 2014

Avis de recommandation finale – le 24 septembre 2014

© ACMTS, 2014

page 1 sur 6
SR0352

Observations de groupes de patients

Voici le résumé des observations transmises par un groupe de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- Les allergies saisonnières occasionnent divers symptômes, dont la difficulté à respirer, l'irritation de la gorge, des yeux et du nez, des troubles du sommeil et la fatigue qui en découle, et l'humeur dépressive.
- Les allergies respiratoires peuvent avoir des répercussions néfastes sur certains aspects de la vie, dont la capacité d'occuper un emploi, les activités récréatives, les activités physiques, le bien-être émotionnel, la capacité de voyager, les activités sociales, l'autonomie, la situation financière et les relations familiales ou amicales.
- De nombreux patients ont du mal à supporter les effets indésirables des traitements et les répercussions financières de la maladie et des traitements.
- La plupart des patients s'étant prêtés à l'immunothérapie sous-cutanée contre l'allergie préféreraient un traitement par la voie orale.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM couvre huit ECR à double insu contre placebo menés auprès de patients présentant une rhinite allergique, soit des adultes dans les ECR GT-02 (N = 855), GT-07 (N = 114), GT-08 (N = 634), GT-14 (N = 329) et P05238 (N = 439), des enfants pour les essais GT-12 (N = 253) et P05239 (N = 345) et un groupe d'enfants et d'adultes dans l'essai P08067 (N = 1 501). Toutes les études, à l'exception de GT-02, répartissent les patients de façon aléatoire dans deux groupes : l'extrait FP à raison de 2 800 UAB par jour et le placebo. L'étude GT-02 est un essai à plusieurs bras qui compare l'extrait FP à trois doses (2 500 SQ-U, 25 000 SQ-U et 75 000 SQ-U) au placebo et dont la randomisation est également fonction de la médication de secours (loratadine ou placebo).

Dans les études GT-02, GT-07, GT-12, GT-14, P05238, P05239 et P08067, le traitement commence de 8 à 16 semaines avant le début de la saison des allergies au pollen des graminées; la durée de traitement totale est d'environ 24 semaines. Dans l'essai GT-08, le traitement avant le début de la saison des allergies s'étire sur 16 à 35 semaines. Toutes les études (sauf GT-02 comme il est mentionné ci-dessus) autorisent le recours à un médicament de secours au besoin, que ce soit pour maîtriser les symptômes de la rhinite allergique ou ceux de l'asthme.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a retenu les critères que voici :

- L'indice des symptômes quotidiens de la rhinoconjonctivite — symptômes évalués selon une échelle allant de 0 (aucun symptôme) à 3 (symptômes graves); ce sont quatre symptômes nasaux (écoulement, congestion, éternuements et démangeaison) et deux symptômes oculaires (démangeaison, rougeur ou sensation d'un corps étranger dans l'œil et larmoiement).
- L'indice d'utilisation quotidienne de médicaments — système de notation mesurant l'utilisation de médicaments de secours (la notation varie selon l'étude, le score maximal va de 12 à 38).
- L'indice total combiné — la somme des deux indices mentionnés ci-dessus.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – le 18 juin 2014; réexamen du CCEM – le 17 septembre 2014

Avis de recommandation finale – le 24 septembre 2014

© ACMTS, 2014

page 2 sur 6

- Le questionnaire sur la qualité de vie en présence de rhinoconjonctivite — questionnaire que remplit le patient, renfermant 28 questions dans 7 domaines : limitations d'activité, problèmes de sommeil, symptômes nasaux, symptômes oculaires, autres symptômes, problèmes d'ordre pratique et état émotionnel.
- Les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons pour cause d'effets indésirables.

Les indices des symptômes quotidiens et d'utilisation de médicaments de secours durant l'entière saison des allergies au pollen des graminées sont les deux principaux critères d'évaluation des essais cliniques GT-02, GT-08 et GT-12. L'indice des symptômes quotidiens est le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'étude GT-14. L'indice total combiné durant l'entière saison des allergies représente le principal critère d'évaluation des études P05238, P05239 et P08067. Dans l'essai clinique GT-07, qui a recruté à dessein des patients atteints d'asthme, le principal critère de jugement est l'indice d'utilisation de médicaments contre l'asthme au cours de la saison des allergies. Dans toutes les études, à l'exception de GT-08, l'évaluation de l'efficacité selon le critère choisi s'effectue tout au long d'une saison des allergies. L'essai GT-08 évalue l'efficacité durant la saison des allergies pendant cinq ans (traitement saisonnier pendant trois ans et deux ans sans traitement).

Effacité

- Du point de vue de l'indice d'utilisation quotidienne de médicaments, l'extrait FP est statistiquement supérieur au placebo dans quatre essais cliniques (GT-02, GT-08, GT-12 et P08067) et non statistiquement différent du placebo dans quatre autres (GT-07, GT-14, P05238 et P05239). La différence moyenne entre l'extrait FP et le placebo va comme suit :
 - Adultes : -1,03 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : -1,44 à -0,63) dans l'étude GT-08; -0,40 (IC à 95 % : -0,85 à 0,05) dans l'étude GT-14; -0,45 (IC à 95 % : -0,96 à 0,06) dans l'étude P05238; -0,58 (IC à 95 % : -1,16 à -0,01) dans l'étude GT-02; -1,21 ($P = 0,136$) dans l'étude GT-07.
 - Enfants : -0,41 (IC à 95 % : -0,68 à -0,01) dans l'étude GT-12 et -0,42 (IC à 95 % : -0,88 à 0,03) dans l'étude P05239.
 - Groupe mixte : -0,40 (IC à 95 % : -0,65 à -0,15) dans l'étude P08067.
- La différence moyenne de score total à l'indice des symptômes quotidiens entre l'extrait FP et le placebo va comme suit :
 - Adultes : -1,29 (IC à 95 % : -1,68 à -0,90) dans l'étude GT-08; -0,37 (IC à 95 % : -1,16 à 0,41) dans l'étude GT-14; -0,86 (IC à 95 % : -1,46 à -0,26) dans l'étude P05238.
 - Enfants : -0,62 (IC à 95 % : -1,15 à -0,10) dans l'étude GT-12 et -1,20 (IC à 95 % : -1,95 à -0,45) dans l'étude P05239.
 - Groupe mixte : -0,47 (IC à 95 % : -0,79 à -0,16) dans l'étude P08067.
- Pour ce qui est de l'indice total combiné, l'extrait FP est statistiquement supérieur au placebo dans les études GT-08, P05238, GT-12, P05239 et P08067, et statistiquement non différent du placebo dans l'étude GT-14.
- Quant aux scores du questionnaire sur la qualité de vie, l'extrait FP est statistiquement supérieur au placebo dans cinq études (GT-02, GT-08, P05238, P05239 et P08067) et non différent statistiquement du placebo dans l'étude GT-14.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La proportion de patients subissant un incident indésirable est plus grande dans les groupes de l'extrait FP (gamme de 74 % à 95 %) que dans les groupes du placebo (gamme de 61 % à 90 %). Les incidents indésirables sont d'intensité légère ou modérée. Les plus fréquents sont ceux touchant la bouche ou la gorge. Les données à long terme (traitement saisonnier pendant trois ans) de la phase de prolongation de l'étude GT-08 ne font pas ressortir d'autres préoccupations en matière d'innocuité.
- La proportion de patients aux prises avec un incident indésirable grave est du même ordre dans les groupes de l'extrait FP (gamme de 0 % à 2 %) et dans les groupes du placebo (gamme de 0 % à 2,4 %).
- La proportion des abandons pour cause d'effets indésirables est numériquement plus élevée dans les groupes de l'extrait FP (gamme de 3 % à 7,2 %) que dans les groupes du placebo (gamme de 0 % à 4 %).

Coût et rentabilité

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant porte sur des patients atteints de rhinite allergique saisonnière due au pollen des graminées, d'intensité modérée ou grave, et s'inscrit dans un horizon temporel de trois ans. Les éléments de l'analyse proviennent en majeure partie d'une métaanalyse en réseau du fabricant; l'analyse estime la différence de coût entre l'extrait FP, l'immunothérapie sous-cutanée apériodique, l'immunothérapie sous-cutanée saisonnière et l'extrait allergénique de pollen de cinq graminées en administration sublinguale (5— GPAE). Le fabricant rapporte que le traitement par l'extrait FP s'accompagne d'une économie de 1 391 \$ par patient en trois ans comparativement à l'immunothérapie apériodique, de 862 \$ par patient comparativement à l'immunothérapie saisonnière et de 756 \$ par patient comparativement à 5— GPAE.

La principale limite de l'analyse de minimisation des coûts du fabricant tient à ce que le coût du traitement est établi en fonction d'une saison pollinique de trois mois et d'un traitement avant saison de huit semaines. Au Canada, la saison pollinique s'étire sur deux à six mois. En tenant compte de cela, le PCEM a recalculé les coûts de traitement en fonction d'une saison pollinique de deux à six mois et d'un traitement avant saison de 8 à 16 semaines.

Le fabricant vend son médicament au prix de 3,80 \$ le comprimé sublingual de 2 800 UAB. À la dose recommandée de 2 800 UAB par jour, le coût du traitement annuel varie de 555 \$ à 897 \$ par patient lorsque le traitement commence huit semaines avant la saison pollinique et se poursuit pendant toute la saison. Quant à 5— GPAE (100 indice de réactivité [IR] les jours 1 et 2, et 300 IR par jour ensuite), son coût va de 862 \$ à 1 233 \$ par patient par an lorsqu'il est utilisé durant quatre mois avant le début de la saison pollinique et pendant toute la saison. L'immunothérapie sous-cutanée saisonnière (100 000 UAB/ml dilué selon la réactivité du patient) coûte 80 \$ par an à raison de 9 injections durant la saison pollinique. L'immunothérapie sous-cutanée apériodique (100 000 UAB/ml dilué selon la réactivité du patient) coûte de 248 \$ à 346 \$ la première année et 106 \$ les années suivantes lorsqu'elle est administrée en injection hebdomadaire pendant cinq à huit mois, puis en injection mensuelle en période d'entretien.

Autres sujets de discussion :

Le Comité souligne ce qui suit :

- L'indice des symptômes quotidiens, l'indice d'utilisation de médicaments de secours et l'indice total combiné n'ont pas été validés et l'importance clinique des différences observées est incertaine.
- Une seule étude examine l'effet de l'extrait FP pendant plusieurs saisons polliniques, et l'étude est limitée par la grande proportion de patients ayant mis un terme prématurément à leur participation (environ 50 %) et le taux d'abandons différentiel entre les groupes de l'extrait et du placebo.
- Dans cinq ECR, l'amélioration de la qualité de vie (score au questionnaire sur la qualité de vie en présence de rhinoconjonctivite) due à l'extrait FP, par rapport au placebo, est statistiquement significative; cependant, les différences absolues vont de 0,008 à 0,37 et ne franchissent pas le seuil de la différence minimale d'importance clinique.

Lacunes de la recherche :

Le Comité note l'insuffisance des données probantes à propos de l'aspect que voici :

- Études comparant directement l'extrait FP à l'immunothérapie sous-cutanée ou à d'autres produits d'immunothérapie en formulation sublinguale.

Réunion du 17 septembre 2014 :

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Absences : Aucune

Conflits d'intérêts : Aucun

Réunion du 18 juin 2014 :

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, et M^{me} Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

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'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. 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 n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent 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.