

## Le rôle de l'omalizumab dans le traitement de l'asthme allergique grave

Kenneth R Chapman, M.D., M.Sc., FRCPC<sup>1</sup>; André Cartier, M.D., FRCPC<sup>2</sup>; Jacques Hébert, M.D., FRCPC<sup>3</sup>;  
R Andrew McIvor, M.D., M.Sc., FRCPC<sup>4</sup>; R Robert Schellenberg, M.D., FRCPC<sup>5</sup>

KR Chapman, A Cartier, J Hébert, RA McIvor, RR Schellenberg. Le rôle de l'omalizumab dans le traitement de l'asthme allergique grave. *Can Respir J* 2006;13(Suppl B):10B-20B.

**CONTEXTE :** Un nouveau traitement anti-immunoglobuline E (anti-IgE) contre l'asthme, l'omalizumab, a été approuvé au Canada. **OBJECTIF :** Passer en revue les données fondamentales et cliniques sur l'omalizumab et examiner le rôle possible de ce médicament dans la prise en charge de l'asthme au Canada.

**MÉTHODOLOGIE :** Une recherche documentaire a été effectuée dans MEDLINE afin de repérer les études menées de 1960 à 2006 sur l'omalizumab. La recherche a également porté sur les résumés de réunions scientifiques récentes dans le domaine des maladies respiratoires et des allergies; par ailleurs, toute donnée non publiée a été demandée au fabricant. Après avoir revu et résumé les données, un comité mixte constitué de spécialistes des maladies respiratoires et des allergies a rédigé un ensemble de recommandations relatives à l'utilisation de l'omalizumab.

**RÉSULTATS :** L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au domaine C epsilon 3 de la molécule d'IgE pour former des complexes immuns solubles qui sont éliminés par le système réticulo-endothélial. L'administration d'injections sous-cutanées espacées de deux ou de quatre semaines à la dose recommandée entraîne une diminution rapide des taux d'IgE circulantes libres. Lors de deux essais cliniques de phase III menés auprès de 1 405 adultes et adolescents atteints d'asthme modéré à grave qui recevaient des doses moyennes stables de corticostéroïdes en inhalation (CSI), l'omalizumab a diminué les taux d'exacerbation par rapport au placebo et a été associé à une amélioration des symptômes ainsi qu'à une épargne plus importante des corticostéroïdes. Dans un essai mené auprès de 419 patients atteints d'asthme grave non maîtrisé malgré l'utilisation de doses élevées de CSI et de la prise concomitante d'agonistes bêta-2 à action prolongée, les exacerbations graves étaient de 50 % moins fréquentes chez les patients traités par l'omalizumab que chez les sujets témoins. Des analyses rétrospectives ont permis d'identifier les caractéristiques des patients les plus susceptibles de répondre au traitement par l'omalizumab.

**RECOMMANDATIONS :** L'omalizumab pourrait être envisagé comme traitement d'appoint dans les cas atopiques d'asthme grave non maîtrisé avec des traitements classiques par des doses optimales de CSI et un traitement d'appoint approprié (p. ex. : agonistes bêta-2 à action prolongée). En général, les patients sont classés en fonction de leur recours – traitement court et fréquent ou continu et oral – aux corticostéroïdes. Il ne faut amorcer le traitement qu'après avoir consulté un spécialiste pour confirmer le diagnostic et s'assurer que le traitement classique est optimal.

**Mots clés :** anticorps monoclonaux, atopie, gravité de l'asthme, IgE

### The role of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma

**BACKGROUND:** A novel anti-immunoglobulin E (anti-IgE) therapy for asthma, omalizumab, has been approved for use in Canada.

**OBJECTIVE:** To review the basic and clinical data for omalizumab, and to examine its possible role for asthma management in Canada.

**METHODS:** A literature search from 1960 to 2006 was conducted in MEDLINE to identify studies of omalizumab. In addition, abstracts from recent respiratory and allergy scientific meetings were sought, and any unpublished data were requested from the manufacturer. A consensus panel of respiratory and allergy specialists reviewed and summarized the data, and derived a set of recommendations for omalizumab use.

**RESULTS:** Omalizumab is a humanized monoclonal antibody designed to bind to the C epsilon 3 domain of the IgE molecule, forming soluble immune complexes that are cleared by the reticulo-endothelial system. Subcutaneous injections, given at two- or four-week intervals at the recommended dose, result in a rapid decrease in free circulating IgE levels. In two phase III clinical trials of 1405 adult and adolescent patients with moderate to severe asthma maintained on moderate doses of inhaled corticosteroids (ICS), omalizumab reduced exacerbation rates compared with placebo, and was associated with improved symptoms and a greater corticosteroid-sparing effect. In a trial of 419 patients with severe disease that was uncontrolled despite the use of high-dose ICS and concurrent long-acting beta<sub>2</sub>-agonists, severe exacerbations were 50% less frequent in omalizumab-treated patients than in control subjects. Retrospective analyses have identified the characteristics of patients most likely to respond to omalizumab treatment.

**RECOMMENDATIONS:** Omalizumab may be considered as a potential adjunctive therapy in atopic patients with severe asthma uncontrolled by conventional therapy with optimal doses of ICS and appropriate adjunctive therapy (eg, long-acting beta<sub>2</sub>-agonists). Typically, patients are identified by the need for frequent short course or continuous oral corticosteroids. Therapy should be initiated only after review by a specialist to confirm the diagnosis and that conventional therapy is optimal.

---

<sup>1</sup>Department of Medicine, Division of Respiratory Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario; <sup>2</sup>Département de médecine, Division de médecine respiratoire, Université de Montréal, Montréal; <sup>3</sup>Allergie et immunologie clinique, Centre hospitalier universitaire de Québec et Centre de recherche appliquée en allergie de Québec, Université Laval, Laval, Québec; <sup>4</sup>Department of Medicine, Firestone Institute for Respiratory Health, McMaster University, Hamilton, Ontario; <sup>5</sup>Department of Medicine, Division of Allergy and Immunology, University of British Columbia, Vancouver, Colombie-Britannique

Correspondance et tirés à part Dr Kenneth R Chapman, Asthma & Airway Centre, University Health Network, Toronto Western Hospital, Room 7E-451, 399 Bathurst Street, Toronto (Ontario) M5T 2S8. Téléphone : 416 603-5499, Télécopieur : 416 603-3456, Courriel : kchapman@ca.inter.net

Les recommandations de diverses lignes directrices nationales et internationales sur la prise en charge de l'asthme sont remarquablement uniformes (1-4) (voir les Lignes directrices consensuelles canadiennes sur l'asthme) (figure 1). Une fois le diagnostic de l'asthme posé, le fait d'informer le patient est crucial, de même que l'identification et l'élimination des facteurs environnementaux déclenchant.

Lorsque les patients ne présentent que des symptômes occasionnels de sifflement et d'essoufflement, les bronchodilatateurs à action rapide ne sont utilisés qu'au besoin. Lorsque les symptômes sont plus fréquents ou persistants, les soins d'entretien de base consistent en des corticostéroïdes en inhalation (CSI) pris régulièrement. Lorsque la gravité de la maladie augmente, il est possible d'ajouter aux CSI un traitement d'appoint qui consiste le plus souvent en des agonistes bêta-2 à action prolongée. Les stéroïdes oraux sont généralement réservés pour l'utilisation occasionnelle à court terme dans le traitement des exacerbations, mais certains patients ont besoin de corticostéroïdes oraux chaque jour, et cette approche est adoptée avec réticence dans les cas les plus graves. Il semble que cette approche ait donné de bons résultats au Canada. Comme ces traitements sont devenus très répandus, on observe des réductions de la morbidité et de la mortalité liées à l'asthme au Canada. Malgré la prévalence croissante de l'asthme au cours des 20 dernières années, la mortalité a diminué par rapport à son niveau maximal du milieu des années 1980. En outre, les taux d'hospitalisation liée aux soins de l'asthme dans tous les groupes d'âge ont chuté pendant la même période, à l'exception éventuelle des nourrissons les plus jeunes (âgés de moins de 4 ans) (5).

Malheureusement, de nombreux patients asthmatiques continuent de souffrir des symptômes invalidants de cette maladie. Le sondage critique sur l'asthme au Canada (6) a révélé que plus de la moitié des Canadiens recevant un traitement pour l'asthme ne parviennent pas à maîtriser suffisamment leur maladie comme le recommandent les lignes directrices consensuelles. Bien qu'un grand nombre de ces patients présentent une invalidité relativement légère, il y a lieu de s'inquiéter du petit pourcentage de personnes atteintes d'asthme grave ou « réfractaire » malgré la prise en charge apparemment optimale par la polythérapie. Ces patients ont souvent besoin de soins urgents, y compris l'hospitalisation, malgré l'utilisation de doses élevées de stéroïdes en inhalation, d'agonistes bêta-2 à action prolongée, d'autres traitements d'appoint et de prednisone. Ces personnes risquent donc de s'absenter souvent du travail ou de l'école et leur qualité de vie est compromise.

Les patients souffrant d'asthme apparemment grave peuvent être répartis en plusieurs catégories. Certains patients présentent un asthme qui, même s'il est maîtrisable, ne l'est pas pour des raisons très simples que l'on peut mettre en évidence en revenant aux principes de base de la prise en charge de l'asthme. Il se peut que ces patients ne soient pas fidèles à un traitement potentiellement utile (7,8), qu'ils n'utilisent pas correctement leur médicament en inhalation (9), qu'ils vivent ou travaillent en présence d'un antigène puissant ou qu'ils soient des fumeurs (10,11).

Aussi, un examen plus approfondi pourrait révéler que d'autres patients ne sont pas du tout asthmatiques. En effet, il arrive que la bronchopneumopathie chronique obstructive soit prise pour de l'asthme, en particulier en présence d'une variante d'apparition précoce telle qu'un déficit en  $\alpha_1$ -antitrypsine

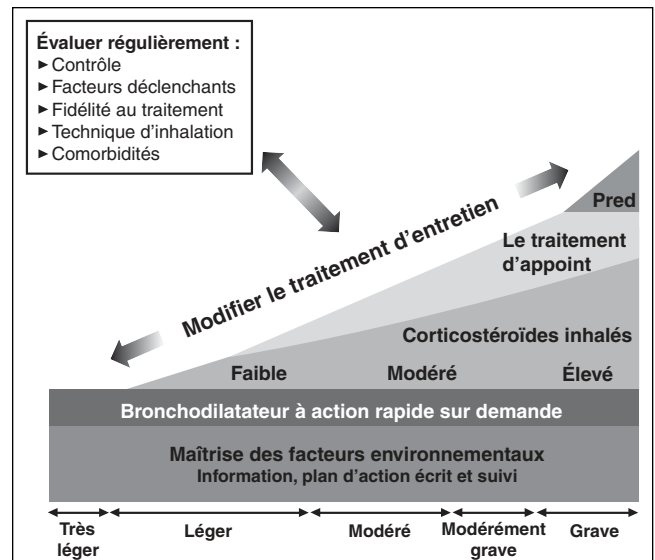


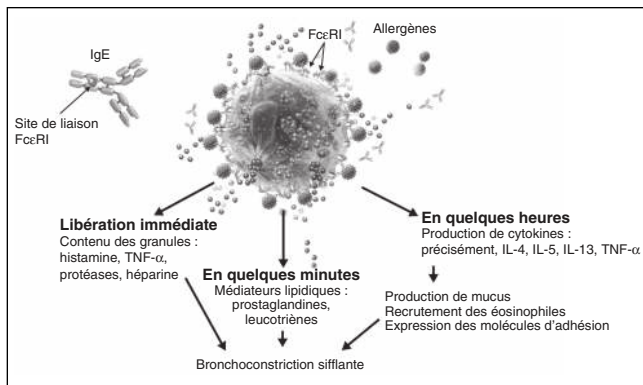
Figure 1) Continuum des traitements pour la prise en charge de l'asthme. Pred Prednisone. Reproduite avec la permission des auteurs de la référence 60.

(12,13). Des tumeurs endobronchiques ou d'autres causes telles que l'obstruction ou l'effondrement des voies aériennes larges peuvent ressembler aux symptômes de l'asthme (14). Le syndrome d'hyperventilation et le dysfonctionnement des cordes vocales peuvent entraîner un diagnostic erroné d'asthme grave et réfractaire (15).

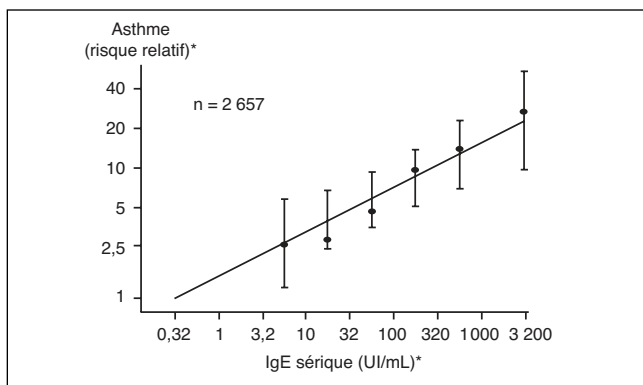
Certains patients présentent une variante de l'asthme qui complique les soins; ces variantes comprennent l'aspergillose bronchopulmonaire clinique allergique, la maladie de Churg et Strauss et l'asthme associé à divers déficits en immunoglobulines (16). Il existe aussi d'autres patients qui résistent au traitement standard de l'asthme, notamment aux corticostéroïdes. Ces patients sont atteints d'asthme dit « difficile à maîtriser » (s'ils répondent à des doses de stéroïdes supérieures aux doses habituelles) ou « résistant aux stéroïdes » (si les corticostéroïdes ne produisent aucun effet) (17). Enfin, certains patients sont atteints d'asthme réfractaire sans raison définie; on parle alors d'asthme réfractaire, d'asthme labile ou d'asthme grave.

Il n'existe pas d'approche thérapeutique établie pour l'asthme grave. On a souvent recours au traitement à long terme par des stéroïdes oraux en essayant de maintenir des posologies minimales afin de réduire les effets secondaires systémiques inévitables tels que l'ostéoporose, la formation de la cataracte, le gain pondéral, l'intolérance au glucose et l'immunosuppression. Des agents comme la troléandomycine ont été recommandés, mais ils semblent offrir peu ou pas d'avantages par rapport aux stéroïdes systémiques utilisés seuls (18). D'autres agents immunosuppresseurs ont été recommandés comme solution de rechange ou comme traitement d'appoint aux corticostéroïdes. Ces agents comprennent le méthotrexate, l'azathioprine et le cyclophosphamide (19,20), mais aucun n'est utilisé fréquemment. Malgré l'optimisme initial suscité par les immunoglobulines intraveineuses dans la prise en charge de l'asthme grave, des études contrôlées n'ont pas réussi à démontrer leur bienfait (21).

Selon la mise à jour des Lignes directrices consensuelles canadiennes sur l'asthme de 2003, le fait de cibler des

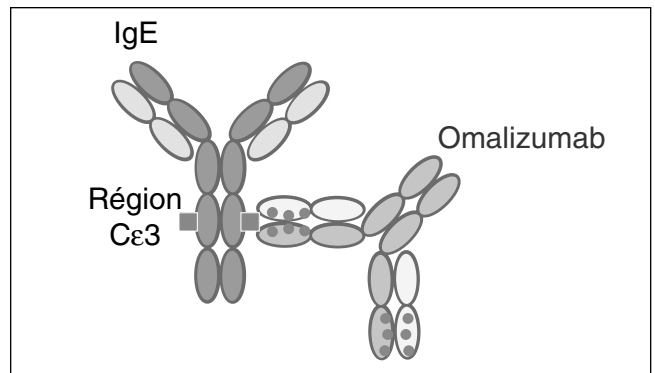


**Figure 2)** Libération des médiateurs de l'inflammation dépendante des immunoglobulines E (IgE). FcεRI RI Fc epsilon; IL Interleukine; TNF-α Facteur de nécrose tumorale-alpha. Reproduite avec la permission des auteurs de la référence 61.



**Figure 3)** La prévalence de l'asthme est liée au taux sériques d'immunoglobulines E (IgE). \*Échelle logarithmique. Traduction tirée de la référence 62. Copyright ©1989 Massachusetts Medical Society. Tous droits réservés.

mécanismes physiopathologiques à médiation immunitaire spécifiques de l'inflammation des voies aériennes « pourrait ouvrir la voie au traitement futur de l'asthme » (2). L'année suivante, Santé Canada a approuvé un agent doté d'un tel mécanisme pour le traitement de l'asthme allergique modéré à grave, à savoir, l'anticorps monoclonal recombinant humanisé anti-immunoglobuline E (anti-IgE), l'omalizumab. Le traitement anti-IgE a été inclus parmi les options thérapeutiques de l'asthme allergique grave et persistant – étape 4 de la version courante des lignes directrices de la *Global Initiative for Asthma* (GINA) [preuves de niveau B (sujettes à révision pour un niveau A en fonction des mises à jour possibles des lignes directrices de la GINA)] (4). L'omalizumab est le premier traitement « biologique » disponible pour l'asthme, même si d'autres anticorps monoclonaux font encore l'objet d'études et pourraient devenir disponibles (17). L'apparition d'une nouvelle classe thérapeutique devra être placée dans le contexte des pratiques actuelles de prise en charge de l'asthme. Par conséquent, en attendant de poursuivre l'analyse et la révision des lignes directrices canadiennes, nous avons jugé opportun de résumer la justification du traitement anti-IgE, notre examen des données cliniques actuelles sur l'efficacité et l'innocuité de l'omalizumab et nos recommandations relatives à l'utilisation appropriée de ce traitement par les cliniciens canadiens.



**Figure 4)** L'anticorps monoclonal humanisé anti-immunoglobuline E (IgE), omalizumab. Cε3 C epsilon 3. Reproduite avec la permission des auteurs de la référence 58.

## JUSTIFICATION DU TRAITEMENT ANTI-IgE DANS L'ASTHME

Les IgE jouent un rôle central dans la pathogenèse des réactions d'hypersensibilité de type I, notamment l'asthme allergique, la rhinite et les allergies alimentaires. Chez les patients sensibles, l'exposition à un allergène stimule la libération d'IgE par les cellules B et les plasmocytes, lesquelles se lient au récepteur RI Fc epsilon (FcεRI) de haute affinité sur les cellules effectrices tels les basophiles et les mastocytes (22). Le réseau formé par l'allergène et l'IgE lié à une cellule entraîne la libération des médiateurs des réactions allergiques de la phase précoce et de la phase tardive (figure 2) (23). Chez les patients atteints d'asthme allergique, on pense que la réponse inflammatoire médiée par les IgE favorise l'hyperréactivité persistante des voies aériennes et contribue aux symptômes (24). Les limitations du débit d'air et les exacerbations épisodiques signalent une inflammation tissulaire chronique médiée par les IgE (25). Des données épidémiologiques ont confirmé l'existence d'une relation entre l'augmentation des taux sériques d'IgE et la prévalence ou la gravité de l'asthme (figure 3) tant chez les adultes que chez les enfants, ce qui laisse penser que la prédisposition à la production d'IgE serait innée (22,26). Il existe une corrélation entre les taux sériques d'IgE élevés et l'augmentation du nombre des récepteurs Fc RI de haute affinité sur les mastocytes et les basophiles (22). Les taux élevés d'IgE seraient également en corrélation avec les issues de l'asthme; les analyses post-mortem montrent que les tissus pulmonaires des patients décédés des suites de l'asthme contiennent plus de récepteurs d'IgE de haute affinité que ceux des personnes atteintes d'asthme léger au moment du décès, ou des personnes asthmatiques décédées des suites d'affections non pulmonaires (27). Ces résultats cliniques et pathologiques ont donné lieu au concept selon lequel la diminution des taux d'IgE pourrait atténuer ou inhiber les réponses inflammatoires associées aux IgE chez les patients dont l'asthme demeure non maîtrisé avec les meilleures pratiques actuelles de prise en charge. Cette approche cible la cascade inflammatoire dès ses débuts et non pas une fois que les modifications inflammatoires sont présentes et bien établies (22).

## OMALIZUMAB : PHARMACOLOGIE

L'omalizumab est un anticorps monoclonal recombinant dérivé de l'ADN, humanisé, avec environ 5 % de séquences murines fixés à une structure d'IgG humaine (figure 4). En se liant au

domaine Cε3 des IgE, l'omalizumab inhibe la liaison des IgE à leur récepteur Fcε de haute affinité sur les cellules effectrices. Il diminue ainsi la quantité d'IgE libres pouvant être reconnues par les cellules effectrices qui déclenchent la cascade inflammatoire allergique.

L'omalizumab ne se lie pas aux IgE déjà fixées sur des cellules (25,28). La diminution du taux d'IgE libres (au moins 96 % à la posologie recommandée) est observée dans l'heure qui suit l'administration sous-cutanée de l'omalizumab. Ce médicament fait baisser de manière significative le nombre de récepteurs FcεRI sur les cellules effectrices du sang périphérique et des organes cibles (25). Dans une étude en phase I, la densité des récepteurs sur les basophiles a diminué de 50 % entre le début de l'étude et le jour 3, et de 97 % entre le début de l'étude et le jour 90 (29). La libération d'histamine consécutive à l'exposition à un allergène est également significativement réduite (28). Les études pharmacodynamiques indiquent l'absence d'effet de rebond du taux d'IgE libres lorsqu'on interrompt le traitement avec l'omalizumab, bien que les taux d'IgE totaux retrouvent leur valeur initiale un an après l'arrêt du traitement. Les complexes omalizumab/IgE sont éliminés par le système réticulo-endothélial. Chez les patients asthmatiques, la demi-vie de la clairance est en moyenne de 26 jours.

### ESSAIS DE VALIDATION DE CONCEPT

Les premières preuves de l'efficacité anti-histaminique de l'omalizumab ont été obtenues vers la fin des années 1990, lorsque des chercheurs ont démontré que l'administration intraveineuse de l'agent (qui était initialement appelé anticorps anti-IgE E25) inhibait les réponses asthmatiques de la phase précoce ou tardive induite par des allergènes (30-32). Des chercheurs ont obtenu des résultats moins encourageants avec l'administration d'anticorps E25 en aérosol, laquelle s'est révélée inefficace pour réduire la réponse asthmatique et plus immunogène que l'administration parentérale (33). Lors des principaux essais ayant confirmé son efficacité (28), l'omalizumab avait été administré par voie sous-cutanée.

Des études plus récentes ont élucidé le rôle que joue la diminution de l'inflammation cellulaire avec l'omalizumab dans les issues cliniques de l'asthme grave. Djukanovic *et al.* (34) ont rapporté que le traitement par l'omalizumab produisait une diminution marquée des taux sériques d'IgE et des cellules IgE positives dans la muqueuse des voies aériennes, ainsi qu'une diminution significative des expectorations et des éosinophiles tissulaires – cellules porteuses de récepteurs Fcε de haute affinité – et d'autres types cellulaires inflammatoires. Cependant, ce traitement n'a pas eu d'effet sur la réponse bronchique à la méthacholine chez les sujets étudiés atteints d'asthme persistant léger à modéré (34). De plus, le traitement anti-IgE pourrait avoir un impact limité sur le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) à cause des lésions irréversibles aux voies aériennes et de l'obstruction causée par l'inflammation chronique (35).

### EFFICACITÉ DANS L'ASTHME PERSISTANT MODÉRÉ À GRAVE

De nombreuses études ont examiné l'effet obtenu lorsqu'on ajoute l'omalizumab au traitement conventionnel chez des patients atteints d'asthme grave et non maîtrisé. Ces études sont énumérées et résumées au tableau 1. Les populations de

patients différaient quelque peu quant à la définition de la gravité utilisée et quant à l'administration concomitante de médicaments; les études plus récentes avaient tendance à s'attarder davantage sur l'asthme plus grave et sur les traitements concomitants plus intensifs. La variable primaire de l'efficacité habituellement utilisée lors de ces essais était le nombre ou le taux d'exacerbations de l'asthme présentées par les sujets. Dans l'ensemble, le taux annualisé d'exacerbations était réduit de 38,3 % chez les patients ayant reçu l'omalizumab par rapport aux témoins (36). Les résultats spécifiques à chaque étude sont discutés ci-dessous.

La posologie utilisée dans les essais présentés ci-dessous reposait sur les pratiques cliniques courantes; plus précisément, les patients ont reçu une dose d'omalizumab calculée de manière à diminuer les taux d'IgE circulantes de plus de 90 % par rapport au début de l'étude (cet effet ne peut être mesuré que par des techniques spéciales, car les mesures des IgE en laboratoire ne permettent pas de distinguer les IgE sériques libres des IgE liées à l'omalizumab, ce qui ne permet pas de quantifier l'effet de liaison de l'omalizumab aux IgE). La quantité d'omalizumab administrée était d'environ 0,016 mg/kg pour chaque 1 U/mL d'IgE – calculée simplement à partir du poids des patients et de leur taux d'IgE, puis en consultant un tableau posologique. Les tableaux permettent de calculer les doses administrées par voie sous-cutanée toutes les deux à quatre semaines.

Dans deux essais en phase III, randomisés, à double insu, menés par Soler *et al.* (24) et Busse *et al.* (37), 1 071 patients (âgés de 12 ans et plus) atteints d'asthme allergique encore symptomatique malgré la prise de 500 à 1 200 µg/jour de CSI, ont été répartis au hasard pour recevoir un placebo ou l'omalizumab (environ 0,016 mg/kg pour chaque 1 U/mL d'IgE) administré par voie sous-cutanée toutes les deux ou quatre semaines. Pendant les 16 premières semaines de ces études de 28 semaines (« phase d'administration stable »), les patients ont reçu une dose constante de dipropionate de bécloéthasone (BDP). Dans la « phase de réduction des CSI », leur dose de CSI a été diminuée graduellement au cours des 8 semaines suivantes (de 25 % par rapport à la dose initiale toutes les 2 semaines jusqu'à l'élimination des CSI ou jusqu'à ce que le patient présente une diminution du VEMS supérieure à 20 % par rapport à la dernière mesure). Pendant les quatre dernières semaines de l'étude, les patients ont reçu la dose la plus faible possible de CSI pour maîtriser leur asthme. Après 28 semaines, la réduction de la dose de BDP était significativement plus élevée dans le groupe ayant reçu l'omalizumab que dans celui ayant reçu le placebo (dose médiane prescrite de 100 µg/jour vs 300 µg/jour;  $p < 0,001$ ). Dans l'étude de Soler *et al.* (24), les exacerbations de l'asthme étaient moins nombreuses de 58 % chez les patients ayant reçu le traitement actif que chez les patients ayant reçu le placebo pendant la phase d'administration stable des stéroïdes, et de 52 % pendant la phase de réduction des CSI (dans les deux cas,  $p < 0,001$ ). De la même façon, dans l'étude menée par Busse *et al.* (37), le pourcentage de patients présentant des exacerbations de l'asthme était moins élevé parmi les patients prenant l'omalizumab que chez les patients prenant le placebo, et ce, pendant la phase d'administration stable de stéroïdes et pendant la phase de réduction des CSI (14,6 % contre 23,3 % et 21,3 % contre 32,3 %, respectivement). En plus de ces résultats, la probabilité de diminuer la dose de CSI ou d'éliminer ces agents était plus élevée chez les patients ayant



**TABEAU 1**  
**Sommaire des études examinant l'effet obtenu lorsqu'on ajoute l'omalizumab au traitement conventionnel chez les patients atteints d'asthme non maîtrisé**

Étude (n)	Caractéristiques des patients au début de l'étude	Durée et type de l'étude	Traitement concomitant	Principal critère d'évaluation de l'efficacité	Taux de sujets traités vs témoins	Autres résultats significatifs (omalizumab vs médicament de comparaison)
Solèr <i>et al.</i> (24) (n = 546)	De 12 à 75 ans Asthme allergique modéré ou grave BDP à 769/772 µg/jour (traitement/placebo)	28 semaines (PASS 16, PRS 8, PE 4) Étude multicentrique, randomisée, à double insu, menée en parallèle et contrôlée par placebo	BDP à la dose requise pour une stabilité dans la PASS Dans la PRS, l'utilisation de BDP a diminué à chaque visite de 25 % par rapport au début* Salbutamol à 100 µg/inhalation comme traitement de secours	Taux d'exacerbation (épisodes par sujet par an)	PASS : 0,28 vs 0,66; p < 0,001 PRS : 0,36 vs 0,75; p < 0,001	Dose quotidienne médiane de CSI de 100 µg vs 300 µg, p < 0,001 Dose de CSI réduite de ≥ 50 % chez 79 % vs 55 % des patients Retrait des CSI chez 43 % vs 19 % Recours significativement inférieur au médicament de secours, p < 0,001
Buhl <i>et al.</i> (40) <sup>†</sup> (n = 483)	De 12 à 75 ans Asthme allergique modéré ou grave BDP à 766/773 µg/jour (traitement/placebo)	24 semaines Étude multicentrique, randomisée, à double insu, menée en parallèle et contrôlée par placebo	BDP ou autre CSI à la dose efficace la plus faible Autres médicaments contre l'asthme au besoin	Taux d'exacerbation (épisodes par sujet par an)	0,48 vs 1,14; p < 0,001	24 % vs 40,6 % des patients ont présenté ≥ 1 exacerbation; p < 0,001 Dose équivalente moyenne de BDP de 253 µg/jour vs 434 µg/jour ~35 % vs ~15 % des sujets n'ont pas eu besoin de CSI Utilisation moindre de thérapies concomitantes
Busse <i>et al.</i> (37) (n = 525)	De 12 à 75 ans Asthme allergique modéré ou grave BDP à 568/570 µg/jour (traitement/placebo)	28 semaines (PASS 16, PRS 8, PE 4) Randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, multicentrique, menée en parallèle	Dose de BDP requise pour atteindre la stabilité pendant la PASS; pendant la PRS, la dose a été réduite à chaque visite de 25 % par rapport au début* Albutérol : 2 inhalations (90 µg/inhalation) au besoin (maximum de 8 inhalations par jour) comme médicament de secours Maintien de l'immunothérapie et des médicaments non liés à l'asthme	Taux d'exacerbation (épisodes par sujet par an)	PASS : 0,28 vs 0,54; p = 0,006 PRS : 0,39 vs 0,66; p = 0,009	Réduction médiane de la dose de CSI de 75 % vs 50 %, p < 0,001 Réduction ≥ 50 % de la dose de BDP chez 72,4 % vs 54,9 % des sujets, p < 0,001 Arrêt du BDP chez 39,6 % vs 19,1 % des sujets, p < 0,001
Lanier <i>et al.</i> (41) <sup>‡</sup> (n = 460)	De 12 à 75 ans Asthme allergique modéré ou grave BDP à 565/552 µg/jour (traitement/placebo)	24 semaines À double insu, contrôlée par placebo	BDP ou autre CSI à la dose efficace la plus faible Autres médicaments contre l'asthme au besoin	Taux d'exacerbation (épisodes par sujet par an)	0,6 vs 0,83; p = 0,023	31,8 % vs 42,8 % des patients ont présenté ≥ 1 exacerbation; p = 0,015 Dose moyenne équivalente de BDP de 227 µg/jour vs 335 µg/jour, p < 0,001 Un nombre significativement plus élevé de patients traités ont pu réduire de ≥ 50 % les CSI ou arrêter de les prendre Utilisation moindre de thérapies concomitantes
INNOVATE (38) (n = 419)	De 12 à 75 ans Antécédents récents d'exacerbations Asthme mal maîtrisé malgré une forte dose de CSI (> 2 300 µg/jour) et d'ABAP	28 semaines Randomisée, à double insu, à groupes parallèles, multicentrique Ajout de l'omalizumab au traitement courant	Dose élevée de CSI et d'ABAP Deux tiers des patients ont reçu d'autres médicaments de contrôle, y compris des corticostéroïdes oraux dans 22 % des cas	Taux d'exacerbation (épisodes par sujet par an)	0,68 vs 0,91; p = 0,042	Réduction de 50 % des exacerbations graves; p = 0,002 Réduction de 44 % du nombre total de visites aux urgences; p = 0,038

Suite à la page suivante

**TABEAU 1 (Suite)**

Étude (n)	Caractéristiques des patients au début de l'étude	Durée et type de l'étude	Traitement concomitant	Principal critère d'évaluation de l'efficacité	Taux de sujets traités vs témoins	Autres résultats significatifs (omalizumab vs médicament de comparaison)
ETOPA (39) (n = 312)	De 12 à 73 ans Asthme allergique persistant, modéré à grave CSI ≥ 400 µg/jour (adolescents) ou ≥ 800 µg/jour (adultes)	52 semaines Randomisée, ouverte, multicentrique, à groupes parallèles Ajout de l'omalizumab au meilleur traitement standard	CSI quotidiennement 1 000 µg (30,1 %), 2 000 µg (38,8 %), 4 000 µg (16 %) ABAP, 78 % Antileucotriènes, 28 % CSS, 21,2 % Salbutamol comme médicament de secours	Taux d'incident lié à une détérioration de l'asthme par patient-année	4,92 vs 9,76; p < 0,001	Diminution de 60,8 % des exacerbations significatives sur le plan clinique; p < 0,001 Variation moyenne de la dose quotidienne de CSI : - 342 µg/jour vs +68 µg/jour; p < 0,001 Utilisation médiane de bronchodilatateur de secours de 0,6 vs 3 inhalations/jour, p < 0,001
Holgate <i>et al.</i> (43) (n = 246)	De 12 à 75 ans Asthme allergique grave ≥ 1 000 µg/jour de fluticasone Dose moyenne quotidienne de 1 362/1 375 µg/jour (placebo/ traitement)	32 semaines (16 traitements d'appoint, 16 PRS) Randomisée, à double insu, multicentrique, contrôlée par placebo Ajout de l'omalizumab au traitement courant	ABAP (43,3 % et 49,2 % respectivement dans les groupes sous traitement et sous placebo) Agonistes bêta à action brève au besoin	Réduction en pourcentage de l'utilisation des CSI par rapport au début	Réduction médiane des CSI de 60 % vs 50 %; p = 0,003 Moyenne de 57,2 % vs 43,3 %; p = 0,003	Réduction ≥ 50 % des CSI chez 73,8 % vs 50,8 % des patients; p = 0,001 Réduction à ≤ 500 µg/jour chez 60,3 % vs 45,8 % des patients; p = 0,026

\*Pendant huit semaines, jusqu'à l'élimination totale ou jusqu'à ce que le volume expiratoire maximal en une seconde ait baissé de 20 % ou plus, ou jusqu'à ce que l'asthme s'aggrave; †Prolongation de l'étude de Solèr *et al.* (24); ‡Prolongation de l'étude de Busse *et al.* (37). BDP Dipropionate de bécloéthasone; ETOPA Efficacy and Tolerability of Omalizumab in Poorly controlled Asthma; CSI Corticostéroïdes en inhalation; INNOVATE Investigation of Omalizumab in Severe Asthma Treatment; ABAP Agonistes bêta-2 à action prolongée; PE Phase d'entretien; CSS Corticostéroïdes systémiques; PRS Phase de réduction des stéroïdes; PASS Phase d'administration stable des stéroïdes; vs Versus

reçu l'omalizumab que chez ceux ayant reçu le placebo. Dans ces deux études, la réduction du taux d'IgE chez les patients traités par l'omalizumab était comprise entre 89 % et 98 à 99 %. Les taux d'abandon du traitement [6,9 % contre 14,7 % dans l'étude de Solèr *et al.* (24)], les scores des symptômes de l'asthme et l'utilisation de médicaments de secours pendant toutes les phases de traitement étaient en faveur de l'omalizumab.

Un troisième essai intitulé INNOVATE (*Investigation of Omalizumab in Severe Asthma Treatment*) (38) a étudié l'hypothèse selon laquelle l'omalizumab conviendrait aux patients dont l'asthme demeure non maîtrisé malgré l'administration d'un traitement optimal (étape 4 des lignes directrices de la GINA). Contrairement aux études susmentionnées, tous les patients ont reçu un traitement de routine avec des doses élevées de CSI et des agonistes bêta-2 en association. L'étude INNOVATE a été menée auprès de 419 sujets âgés de 12 ans ou plus qui présentaient un asthme allergique confirmé (dû à au moins un allergène apériodique), une insuffisance pulmonaire (VEMS compris entre 40 et 80 % de la valeur prévue) et présentant des antécédents récents d'exacerbations cliniques significatives de l'asthme malgré la prise de doses élevées de CSI, d'agonistes bêta-2 et d'autres agents. Les sujets ont reçu l'omalizumab ou un placebo pendant 28 semaines. Pendant cette période de traitement, le taux d'exacerbation clinique significative était de 26 % plus bas dans le groupe ayant reçu le traitement actif que dans le groupe placebo (0,68 vs 0,91 exacerbation par sujet par an; p = 0,0002). Les exacerbations graves de l'asthme et les admissions au service des urgences étaient par ailleurs significativement

moins fréquentes parmi les sujets traités par l'omalizumab (0,24 contre 0,48 exacerbation par sujet par an; p = 0,002; et 0,24 contre 0,43 visite par sujet par an; p = 0,038, respectivement). Les scores des symptômes de l'asthme et le débit d'expiration de pointe le matin se sont significativement améliorés avec le traitement actif.

De même, un essai de 12 mois, randomisé, ouvert, contrôlé, mené auprès de 312 patients atteints d'asthme mal maîtrisé, modéré à grave, a permis de déterminer que l'ajout de l'omalizumab (administré à intervalles de quatre semaines) aux traitements optimaux courants, comme ces derniers sont définis par le *National Heart, Lung, and Blood Institute*, permettait de diminuer de moitié le nombre moyen annualisé d'incidents liés à la détérioration de l'asthme (4,92 contre 9,76 incidents par patient-année avec l'omalizumab comparativement au placebo, p < 0,001) et les exacerbations significatives sur le plan clinique (1,12 contre 2,86 exacerbations par patient-année; p < 0,001). Le recours à des médicaments de secours et aux ressources du système de santé était inférieur, et la fonction pulmonaire s'est améliorée de manière plus importante chez les sujets ayant reçu le traitement anti-IgE (39).

Ces résultats, de même que ceux des études de prolongation à double insu des essais de Solèr *et al.* (24) et de Busse *et al.* (37) laissent penser que la réduction de la fréquence des exacerbations observées avec l'omalizumab est maintenue pendant au moins un an (40,41). Des données récentes portant sur approximativement 150 patients ayant pris l'omalizumab pendant au moins trois ans indiquent que les bienfaits de ce médicament sur la maîtrise de l'asthme (telle que mesurée par

l'évaluation du médecin) et sur la fonction pulmonaire (VEMS) sont maintenus pendant cette période, et que l'utilisation concomitante des CSI pourrait continuer à diminuer progressivement (42).

Une étude dont la méthodologie était similaire à celle des essais susmentionnés, menée par Holgate *et al.* (43), a évalué la réduction du recours aux CSI comme principal critère d'évaluation de l'efficacité. Dans cette analyse, la réduction moyenne du recours aux CSI était de 60 % chez les sujets traités par l'omalizumab et de 50 % ( $p = 0,003$ ) chez ceux ayant reçu le traitement standard (fluticasone et agonistes bêta à action brève ou prolongée, selon le cas). Environ 74 % des patients ayant reçu l'omalizumab ont pu réduire de 50 % ou plus leur recours aux CSI; le taux correspondant était de 51 % chez ceux ayant reçu le traitement standard ( $p = 0,001$ ).

L'amélioration de la qualité de vie fait partie des résultats prévus de l'efficacité accrue d'un traitement, au même titre que la réduction des exacerbations et du recours concomitant aux soins médicaux. Les données compilées obtenues à partir des six dernières études semblent indiquer une augmentation de la qualité de vie avec le traitement par l'omalizumab, en plus d'une amélioration marquée de la maîtrise de l'asthme (24,35,37-41,43).

### Patients en pédiatrie

Même si la variable primaire de leur étude était l'innocuité, Milgrom *et al.* (44) ont évalué l'impact de l'omalizumab sur l'utilisation des stéroïdes et les exacerbations de l'asthme chez 334 enfants âgés de 6 à 12 ans. Comme dans les études susmentionnées, le traitement actif administré à intervalles de quatre semaines a permis d'augmenter la probabilité et le degré de réduction du BDP par rapport au placebo (réduction médiane de 100 % vs 66,7 %). Cinquante-cinq pour cent des enfants traités par l'omalizumab et 39 % du groupe sous placebo ont pu cesser de prendre le BDP. En outre, les exacerbations de l'asthme survenues pendant la phase de réduction des stéroïdes pendant cet essai concernaient 18,2 % des patients sous omalizumab et 38,5 % de ceux ayant reçu le placebo; les nombres moyens d'épisodes par patient étaient de 0,42 vs 2,72, respectivement. Le recours aux médicaments de secours par les patients du groupe recevant l'omalizumab était inférieur pendant les phases d'administration stable de stéroïdes et de réduction de la dose de CSI; plus précisément, à 28 semaines, le nombre médian d'inhalations quotidiennes de secours était de zéro dans le groupe recevant l'omalizumab contre 0,46 dans le groupe recevant le placebo.

### INNOCUITÉ

L'omalizumab a été bien toléré dans les essais dont il est question ci-dessus. L'incidence des effets indésirables dans les essais cliniques menés auprès de patients asthmatiques pendant une durée maximale d'un an a été constamment similaire (différence des incidences ne dépassant pas plus de 1 %) chez les sujets traités par l'omalizumab, le placebo ou d'autres médicaments témoins. Les réactions indésirables observées le plus souvent chez les patients traités par l'omalizumab comprennent les réactions au point d'injection (45 %), les infections virales (24 %), les infections des voies respiratoires supérieures (19 %), la sinusite (16 %), les céphalées (15 %) et la pharyngite (10 %). Les effets indésirables requièrent rarement (0,1 % ou moins) une intervention clinique et sont généralement considérés comme d'intensité légère à modérée (28).

Des évaluations récentes à long terme effectuées auprès d'adultes et d'enfants indiquent que le profil d'innocuité et de tolérance de l'agent est maintenu pendant une période d'au moins trois ans. Parmi les 149 adultes ayant pris l'omalizumab pendant près de 3,5 ans, aucun nouveau problème d'innocuité n'est apparu. Les effets indésirables rapportés le plus souvent étaient les infections et les infestations (52,8 %), les troubles locomoteurs et conjonctifs (14 %) et les troubles de la fonction gastro-intestinale (11,8 %). L'asthme était l'effet indésirable individuel le plus fréquent (27,5 %) (45). De même, parmi les quelque 100 enfants âgés de 6 à 12 ans ayant pris l'omalizumab dans le cadre d'une étude de prolongation ouverte de trois ans, les effets indésirables signalés le plus souvent étaient de gravité légère à modérée et comprenaient les infections des voies respiratoires supérieures (51,6 %), les infections virales (35,1 %), l'asthme (34 %), la pharyngite (26,6 %), les céphalées (24,5 %) et la sinusite (22,3 %) (46).

À la suite du programme de développement clinique de l'omalizumab, une revue des données d'innocuité a permis de documenter une légère augmentation du taux de tumeur chez les patients traités par l'omalizumab par rapport aux sujets témoins (0,5 % contre 0,2 %) (28). Ces données étaient disponibles avant les licences de mise en marché et ont été examinées attentivement par les organismes de réglementation des pays où l'omalizumab a été approuvé. Plusieurs facteurs ont incité ces organismes à considérer les tumeurs comme presque certainement non reliées à l'omalizumab, tout en reflétant les résultats mentionnés dans la monographie du produit. Ces facteurs comprennent les observations selon lesquelles les tumeurs documentées étaient en grande partie de types différents et touchaient divers organes. De plus, les tumeurs, dont la biologie était connue, ont généralement été documentées au cours d'essais d'une année, ce qui laisse supposer qu'elles étaient présentes avant l'admission des patients à l'étude et leur exposition au médicament. Enfin, la présence de tumeurs sous-jacentes ne faisait pas partie des facteurs d'exclusion lors des essais sur l'omalizumab. La prévalence des tumeurs a été surveillée de près dans le cadre d'études de pharmacovigilance, et aucune tendance inquiétante n'a été constatée. Les données disponibles sur la question sont nombreuses; l'omalizumab d'ores et déjà été administré à plus de 25 000 adolescents et adultes au Canada et aux États-Unis, et certains l'ont pris pendant au moins cinq ans dans le cadre du programme d'essai clinique du fabricant.

Il est par ailleurs mentionné dans la monographie qu'il y a eu de rares cas d'anaphylaxie et de développement d'anticorps à l'omalizumab. Jusqu'à présent, les données de surveillance aux États-Unis n'ont fait état d'aucune indication d'incidence accrue de tumeurs chez les patients traités; les taux observés d'anaphylaxie et d'immunogénicité sont inférieurs à 0,1 % chez les patients traités et chez les sujets témoins. De même, aucun cas de néoplasie ou de réactions immunologiques n'a été constaté chez des enfants après quatre ans de traitement (46).

### RENTABILITÉ

L'asthme grave demeure un problème prévalent et coûteux pour le système de santé. Comparativement à l'asthme intermittent ou léger, l'asthme grave est associé à une incidence accrue d'admissions au service des urgences, d'hospitalisations et de décès (47,48). La majorité des coûts totaux du système de santé liés à l'asthme provient des patients atteints d'asthme grave (49-51). Selon une étude, l'asthme

persistant et grave occasionne plus de 2 700 \$ US par an de coûts directs, sans compter les hospitalisations, un montant de plus de deux fois supérieur à celui engendré par l'asthme persistant et modéré, et de quatre à dix fois supérieur aux coûts associés à l'asthme léger ou persistant et intermittent, respectivement (52). Les coûts indirects, y compris ceux liés à la diminution de la qualité de vie à cause de la maladie elle-même ou à cause des effets indésirables des médicaments, sont également considérables.

Étant donné l'impact de l'asthme grave sur le recours aux ressources du système de santé et sur l'invalidité des patients, il est raisonnable de s'attendre à ce que l'ajout d'un agent thérapeutique dont on a démontré l'efficacité à diminuer les exacerbations, les hospitalisations et le recours des patients aux stéroïdes en inhalation ou oraux, permette de diminuer les coûts directs et indirects. Selon une autre étude, le traitement de 4,6 patients par l'omalizumab pendant un an permet à un patient de ne pas avoir d'exacerbations graves pendant cette période (53).

Les avantages de l'omalizumab en termes de coûts indirects n'ont pas encore été calculés. Cependant, comme nous l'avons mentionné, certaines données montrent que les patients traités par l'omalizumab présentent une amélioration de la qualité de vie significative sur le plan clinique, ce qui pourrait être associé à des avantages économiques. L'étude de Soler *et al.* (24) indique que l'absentéisme lié à l'asthme avait significativement diminué chez les patients ayant reçu l'omalizumab par rapport à ceux ayant reçu le placebo. En outre, pour les jeunes enfants dont le traitement comprenait l'omalizumab, le nombre de journées d'absence à l'école était d'environ moitié de celui des sujets ayant reçu des CSI ( $p = 0,04$ ) (44).

Au Canada, le coût actuel d'un flacon d'omalizumab est de 600 \$; le coût annuel prévu par patient est d'environ 12 000 \$ (54). Il sera plus probable de réaliser des économies si ce médicament est réservé aux patients atteints d'asthme allergique grave, qui demeurent symptomatiques avec des exacerbations fréquentes malgré le recours aux mesures préventives et de prise en charge appropriées, y compris l'utilisation optimale de traitements conventionnels prouvés. Nous insistons sur la nécessité de sélectionner avec soin et de manière responsable les patients admissibles au traitement. Cette opinion s'appuie sur une analyse rétrospective d'une année des coûts directs visant à améliorer la qualité de vie par l'administration de l'omalizumab dans le cadre de deux essais cliniques menés aux États-Unis. Les auteurs de cette analyse suggèrent que l'omalizumab permet de réaliser des économies s'il est administré à des patients non fumeurs hospitalisés au moins cinq fois ou pendant au moins 20 jours malgré l'administration du traitement maximal (55). Une évaluation de l'omalizumab selon une perspective de soins gérés laisse aussi entrevoir que le coût élevé de ce médicament pourrait être compensé par des économies dans d'autres domaines des soins urgents et chroniques de l'asthme si ce médicament est réservé aux patients ayant utilisé le plus souvent ou le plus abondamment les ressources médicales (56).

### SÉLECTION DES PATIENTS ET RÉPONSE AU TRAITEMENT

Les caractéristiques des antécédents du patient peuvent aider à déterminer s'il convient d'essayer l'omalizumab. À l'aide d'une analyse de régression logistique des caractéristiques initiales de 1 070 sujets, Bousquet *et al.* (57) ont déterminé

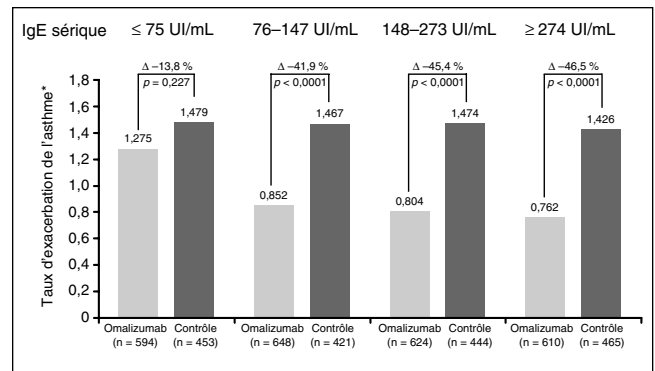


Figure 5) Réduction plus importante du taux d'exacerbation chez les patients dont les titres d'immunoglobulines E (IgE) sont égaux ou supérieurs à 76 U/ml. \*Taux annualisé. Reproduite avec la permission des auteurs de la référence 58.

que les patients atteints d'asthme allergique étaient les plus susceptibles de bénéficier de l'ajout de l'omalizumab à leur schéma thérapeutique s'ils présentaient les facteurs suivants : des antécédents de recours fréquent au traitement d'urgence (taux de réponse de 67 % à l'omalizumab vs 42 % au placebo); doses requises de BDP de 800 µg/jour ou plus ou doses de fluticasone supérieures à 400 µg/jour (taux de réponse de 65 % vs 40 %); ou VEMS inférieur à 65 % de la valeur prévue (taux de réponse de 60 % vs 40 %). Dans cette analyse, 76 % des patients présentaient au moins l'un de ces facteurs, lequel a fait plus que doubler la probabilité de réponse au traitement actif. Notons que les auteurs ont utilisé une définition combinée de la réponse qui consistait en l'absence d'exacerbations pendant 16 semaines de traitement et en la présence d'au moins l'un des facteurs suivants : diminution du score des symptômes; diminution du recours au médicament de secours; amélioration de la fonction pulmonaire et amélioration de la qualité de vie.

En plus de la gravité de l'asthme, la détermination des taux d'IgE pourrait devenir un facteur à prendre en considération pour l'admission des patients au traitement, mais cette approche fait encore l'objet d'études. Dans l'étude INNOVATE, des taux initiaux totaux d'IgE supérieurs à 76 U/mL ont été associés à la plus grande probabilité de réponse globale et à la plus importante réduction du taux d'exacerbation de l'asthme (figure 5) (58).

Il faut évaluer la réponse au traitement après quatre à six mois et cesser le traitement par l'omalizumab si la maîtrise de l'asthme ne s'améliore pas. S'il est efficace, le traitement par l'omalizumab peut être poursuivi indéfiniment puisque la production d'IgE n'est pas altérée.

### Grossesse

L'innocuité et l'efficacité de l'omalizumab pendant la grossesse n'ont pas été établies. Les IgG traversent la barrière placentaire, mais en théorie, les anti-IgE ne devraient pas être nuisibles pour le fœtus, au contraire. Les études des effets sur la reproduction à l'aide de 75 mg/kg d'omalizumab administré par voie sous-cutanée à des macaques (12 fois les doses maximales de l'humain) n'ont pas fait état d'une toxicité maternelle, d'une embryotoxicité ou d'une tératogénicité lorsque le médicament a été administré pendant toute l'organogenèse, et n'ont pas fait état d'effets indésirables sur la croissance foetale ou maternelle lorsque le médicament a été administré pendant la phase tardive de la gestation, au moment de la mise à bas ou



**TABLEAU 2**  
**Critères pour l'administration de l'omalizumab**

- Adulte ou adolescent ( $\geq 12$  ans)
- Résultat positif à un test cutané ou à une épreuve de réactivité in vitro après avoir été exposé à au moins un pneumallergène apériodique
- Titres initiaux d'immunoglobulines E compris entre 30 U/mL et 700 U/mL
- Poids compris entre 20 kg et 150 kg
- Dose calculée d'omalizumab  $< 750$  mg
- Asthme grave ou mal maîtrisé tel que défini par des exacerbations fréquentes et/ou le recours à des corticostéroïdes oraux quotidiens malgré une maîtrise des facteurs environnementaux, le fait de cesser de fumer (au besoin), l'information des patients et le traitement constant par des corticostéroïdes en inhalation à raison d'une dose quotidienne minimale de 500  $\mu$ g de fluticasone ou l'équivalent avec un traitement d'appoint

*Données regroupées des références 28 et 57*

de l'allaitement [monographie de Xolair (Novartis Pharma Canada inc) (28)]. La *Food and Drug Administration* (FDA) classe Xolair dans la catégorie B de grossesse. Blaiss (59) a mentionné que « plusieurs femmes ayant participé à des études cliniques sur l'omalizumab avant son approbation par la FDA sont devenues enceintes et ont donné naissance à des nourrissons normaux. Compte tenu de la nouveauté de cet agent, il est important de mettre en balance les avantages et les risques qu'il présente avant de l'administrer pendant la grossesse ».

### DOMAINES D'ÉTUDES FUTURES

Comme nous l'avons décrit plus haut, l'omalizumab a été étudié comme traitement possible de l'asthme chez des enfants âgés de moins de 12 ans. Bien que les résultats précoces soient positifs et similaires à ceux observés chez les adultes, l'omalizumab n'est pas encore indiqué pour cette population. Son efficacité dans la rhinite allergique, dans la maladie pulmonaire obstructive chronique et dans les allergies aux arachides et au latex fait également l'objet d'études, mais aucune recommandation spécifique n'a été émise pour le moment. Des stratégies d'administration optimale à long terme font également l'objet d'études en cours. Bien que cela n'ait pas encore été prouvé, il est possible qu'avec le temps, les doses et la fréquence posologique de l'omalizumab soient réduites sans perte d'efficacité vu la régulation à la baisse de la production d'IgE pendant le traitement; cependant, aucune recommandation à ce sujet n'a encore été émise. De même, les patients ne sont pas actuellement considérés comme candidats au traitement par l'omalizumab si leur taux sérique d'IgE et/ou leur poids corporel dépassent les valeurs précisées dans les tableaux posologiques disponibles, ce qui signifie que les doses maximales d'omalizumab ne pourraient pas être liées à la valeur cible de 96 % ou plus des IgE circulantes. De tels patients pourraient-ils bénéficier d'une dose inférieure d'omalizumab, qui entraînerait une réduction partielle des taux d'IgE libres circulantes? Là encore, cette hypothèse plausible doit être vérifiée et aucune recommandation ne peut être émise à ce sujet pour le moment.

### CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

L'ensemble des données provenant des études résumées dans le présent rapport appuie notre thèse selon laquelle

l'omalizumab répond à des besoins encore non comblés dans la prise en charge de l'asthme allergique persistant et grave. En inhibant l'inflammation due aux IgE, l'omalizumab permettrait à certains patients âgés de 12 ans ou plus, présentant une atopie confirmée à un pneumallergène apériodique et de l'asthme grave, de profiter d'une baisse de la fréquence des exacerbations, de diminuer en toute sécurité leur recours aux CSI ou aux stéroïdes oraux, ainsi que d'améliorer leur qualité de vie. Le tableau 2 résume les critères typiques de l'utilisation de l'omalizumab.

Malgré la participation des compagnies d'assurances privées, le coût de l'omalizumab pourrait être problématique. Le fait de sélectionner judicieusement les patients admissibles au traitement permet d'assurer que ce médicament est utilisé de manière économique comme ajout utile à l'arsenal thérapeutique de l'asthme. Les candidats appropriés sont probablement ceux qui présentent un asthme grave se manifestant par des exacerbations fréquentes ou une invalidité significative persistante liée à l'asthme malgré l'emploi d'un traitement optimal par plusieurs agents (conformément aux Lignes directrices consensuelles canadiennes sur l'asthme), malgré l'observance du schéma thérapeutique prescrit et malgré le diagnostic et le traitement de toute comorbidité. Il est probable que ces patients aient reçu plusieurs traitements par la prednisone ou qu'ils aient requis des stéroïdes oraux quotidiens, et/ou qu'ils aient présenté un échec ou des effets indésirables graves au traitement par des CSI, des ABAP ou d'autres traitements d'appoint. L'omalizumab n'est pas indiqué ni justifié pour l'asthme léger pouvant être facilement maîtrisé par les traitements conventionnels efficaces en inhalation.

Avant l'amorce du traitement par l'omalizumab, l'état du patient devrait être évalué par un spécialiste qui doit confirmer le diagnostic, évaluer le degré d'information du patient au sujet de l'asthme, évaluer la pertinence et l'observance des traitements courants, ainsi que prendre en charge les questions telles que le tabagisme et l'exposition à des antigènes à domicile ou au travail. L'évaluation de la fonction pulmonaire initiale est très utile, car la probabilité de réponse à l'omalizumab augmente si la valeur du VEMS est faible.

La posologie de l'omalizumab, est établie d'après les taux sériques d'IgE avant le traitement et le poids corporel du patient; elle se calcule facilement en consultant les tableaux posologiques disponibles. Une fois le traitement amorcé, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie ni de remesurer les taux sériques d'IgE. Bien que l'omalizumab diminue les taux sériques d'IgE libres, les mesures de laboratoire conventionnelles des taux sériques d'IgE ne rendent pas compte de cette réduction. Par mesure de précaution en cas de réactions d'hypersensibilité graves, les patients sont mis sous observation pendant deux heures après la première injection ainsi qu'une heure après les injections subséquentes. L'auto-injection du médicament par le patient n'est donc pas possible et les injections doivent être administrées dans un établissement médical pourvu d'appareils de réanimation. Si les médecins refusent ou ne sont pas en mesure de fournir de tels équipements, il existe un réseau de cliniques d'injection qui administrent le traitement prescrit.

Il faut compter au moins quatre à six mois de traitement avant de pouvoir évaluer l'efficacité thérapeutique (temps suffisant à l'élimination des IgE liées à des cellules). Dans l'étude menée par Bousquet *et al.* (36), 38 % des patients ont présenté une réponse au bout de quatre semaines et 64 % en au

bout de 16 semaines. Moins des deux tiers des patients ayant répondu à 16 semaines avaient répondu à quatre semaines; 87 % des patients ont présenté une réponse après 12 semaines.

Conformément aux Lignes directrices consensuelles canadiennes sur l'asthme, la maîtrise acceptable soutenue obtenue avec l'omalizumab devrait permettre une réduction graduelle et prudente des stéroïdes oraux chroniques. Le retrait complet des corticostéroïdes oraux est un objectif thérapeutique raisonnable; on pourrait aussi être tenté de diminuer une dose très élevée de CSI, mais il convient d'être prudent car le retrait total des CSI n'est peut-être pas possible, et il semble plus raisonnable de chercher à réduire leurs doses à des valeurs basses ou moyennes. Bien qu'il existe des données prouvant que la production d'IgE pourrait diminuer avec le temps, nous ne savons pas pour le moment si la dose d'omalizumab pourrait en fin de compte être réduite ou s'il sera possible de cesser le traitement.

## RÉFÉRENCES

- Boulet LP, Becker A, Berube D, Beveridge R, Ernst P. Rapport canadien de consensus sur l'asthme, 1999. Groupe responsable du consensus canadien sur l'asthme. CMAJ 1999;161(suppl 11):S1-S61.
- Lemiere C, Bai T, Balter M *et al.* Adult Asthma Consensus Guidelines Update 2003. Can Respir J 2004;11(suppl A):9A-18A.
- National Institutes of Health and National Heart, Lung and Blood Institute. Rapport du groupe d'experts sur la NAEPP. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda: NIH Publications 97-5051 (1997) et 02-5075 (mise à jour 2002).
- Global Initiative for Asthma. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention (mise à jour 2005). <www.ginasthma.org> (Version du 1<sup>er</sup> juin 2006).
- Institut canadien d'information sur la santé, Association pulmonaire du Canada, Santé Canada et Statistique Canada. Les maladies respiratoires au Canada. Ottawa: Santé Canada, 2001:H39-593/2001E.
- Chapman KR, Ernst P, Grenville A, Dewland P, Zimmerman S. Control of asthma in Canada: Failure to achieve guideline targets. Can Respir J 2001;8(suppl A):35A-40A.
- Chapman KR, Walker L, Cluley S, Fabbri L. Improving patient compliance with asthma therapy. Ann Med 2000;94:2-9.
- Cochrane GM. Compliance and outcomes in patients with asthma. Circulation 1996;52(suppl. 6):12-9.
- Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR *et al.*; American College of Chest Physicians; American College of Asthma, Allergy, and Immunology. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. Chest 2005;127:335-71.
- Chilmonczyk BA, Salmun LM, Megathlin KN *et al.* Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. N Engl J Med 1993;328:1665-9. (voir commentaires)
- Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. Lancet 2002;359:226-30.
- Stoller JK, Sandhaus RA, Turino G, Dickson R, Rodgers K, Strange C. Delay in diagnosis of alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency: A continuing problem. Chest 2005;128:1989-94.
- Campos MA, Wanner A, Zhang G, Sandhaus RA. Trends in the diagnosis of symptomatic patients with alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency between 1968 and 2003. Chest 2005;128:1179-86.
- Cicutto LC, Chapman KR, Chamberlain D, Downey GP. Difficult asthma: Consider all of the possibilities. Can Respir J 2000;7:415-8.
- Newman KB, Mason UG III, Schmalzing KB. Clinical features of vocal cord dysfunction. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1382-6.
- Chapman KR. Asthma unresponsive to usual therapy. In: FitzGerald JM, Ernst P, Boulet L-P, O'Byrne PM. Evidence-Based Asthma Management. Hamilton: BC Decker, 2001:291-305.
- Szeffler SJ, Leung DY. Glucocorticoid-resistant asthma: Pathogenesis and clinical implications for management. Eur Respir J 1997;10:1640-7.
- Nelson HS, Hamilos DL, Corsello PR, Levesque NV, Buchmeier AD, Bucher BL. A double-blind study of troleandomycin and methylprednisolone in asthmatic subjects who require daily corticosteroids. Am Rev Respir Dis 1993;147:398-404.
- Alvarez J, Szeffler SJ. Alternative therapy in severe asthma. J Asthma 1992;29:3-11.
- Moss RB. Alternative pharmacotherapies for steroid-dependent asthma. Chest 1995;107:817-25.
- Kishiyama JL, Valacer D, Cunningham-Rundles C *et al.* A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose intravenous immunoglobulin for oral corticosteroid-dependent asthma. Clin Immunol 1999;91:126-33.
- Brownell J, Casale TB. Anti-IgE therapy. Immunol Allergy Clin North Am 2004;24:551-68.
- Davis L. Omalizumab: A novel therapy for allergic asthma. Ann Pharmacother 2004;38:1236-42.
- Solèr M, Matz J, Townley R *et al.* The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. Eur Respir J 2001;18:254-61. (Erratum dans le numéro 2001;18:739-40).
- Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisman C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. J Allergy Clin Immunol 2005;115:459-65.
- Oettgen HC, Geha RS. IgE regulation and roles in asthma pathogenesis. J Allergy Clin Immunol 2001;107:429-40.
- Fregonese L, Patel A, van Schadewijk A *et al.* Expression of the high-affinity IgE receptor (Fc RI) is increased in fatal asthma. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:A297. (résumé)
- Monographie de Xolair. Novartis Pharma Canada inc, novembre 2004.
- McGlashan DW, Bochner BS, Adelman JC *et al.* Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. J Immunol 1997;158:1438-45.
- Fahy JV, Fleming HE, Wong HH *et al.* The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1828-34.
- Boulet LP, Chapman KR, Côté J *et al.* Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1835-40.
- Milgrom H, Fick RB, Su JQ *et al.* Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAB-E25 Study Group. N Engl J Med 1999;341:1966-73.
- Fahy JV, Cockcroft DW, Boulet LP *et al.* Effect of aerosolized anti-IgE (E25) on airway responses to inhaled allergen in asthmatic subjects. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1023-7.
- Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M *et al.* Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:583-93.
- Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G *et al.* Airway remodeling in asthma. Chest 2003;123(Suppl 3):417S-22S.
- Bousquet J, Cabrera P, Berkman N *et al.* The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. Allergy 2005;60:302-8.
- Busse W, Corren J, Lanier BQ *et al.* Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108:184-90.
- Humbert M, Beasley R, Ayres J *et al.* 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;60:309-16.
- Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. Allergy 2004;59:701-8.
- Buhl R, Solèr M, Matz J *et al.* Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. Eur Respir J 2002;20:73-8.
- Lanier BQ, Corren J, Lumry W, Liu J, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;91:154-9.
- Chung KF, Ankerst J, Rolli M, Gao J, Reisman C. Long-term asthma control with omalizumab, an anti-IgE monoclonal antibody, in patients with severe allergic asthma. Eur Respir J 2005;26(Suppl 49):47S. (Résumé)
- Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J *et al.*; Omalizumab 011 International Study Group. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. Clin Exp Allergy 2004;34:632-8.
- Milgrom H, Berger W, Nayak A *et al.* Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). Pediatrics 2001;108:E36. (Résumé)

45. Chuchalin A, Herbert J, Rolli M *et al.* Long-term safety and tolerability of omalizumab, an anti-IgE monoclonal antibody, in patients with severe allergic asthma. *Eur Respir J* 2005;26(Suppl 49):48S. (Résumé)
  46. Milgrom H, Miller SD, Lanier BQ, Fowler-Taylor A, Chen H, Gupta N. Long-term omalizumab therapy is well tolerated in children with moderate-to-severe IgE-mediated asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:A358. (Résumé)
  47. Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER *et al*; TENOR Study Group. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: A large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:32-9.
  48. Hartert TV, Speroff T, Trogias A *et al.* Risk factors for recurrent asthma hospital visits and death among a population of indigent older adults with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:467-73.
  49. Antonicelli L, Bucca C, Neri M *et al.* Asthma severity and medical resource utilisation. *Eur Respir J* 2004;23:723-9.
  50. Serra-Batles J, Plaza V, Morejon E, Comella A, Bruges J. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J* 1998;12:1322-6.
  51. Barnes PJ, Jonsson B, Klim JB. The costs of asthma. *Eur Respir J* 1996;9:636-42.
  52. Godard P, Chanez P, Siraudin L, Nicoloyannis N, Duru G. Costs of asthma are correlated with severity: A 1-yr prospective study. *Eur Respir J* 2002;19:61-7.
  53. Holgate S, Chuchalin A, Herbert J *et al.* Omalizumab improves asthma-specific quality of life in patients with severe allergic asthma. *Eur Respir J* 2001;18:P348. (Résumé)
  54. Hadj Tahar A. Omalizumab as add-on therapy to inhaled steroids for asthma. *Issues Emerg Health Technol* 2004;58:1-4.
  55. Oba Y, Salzman GA. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:265-9.
  56. Belliveau PP, Lahoz MR. Evaluation of omalizumab from a health plan perspective. *J Manag Care Pharm* 2005;11:735-45.
  57. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest* 2004;125:1378-86.
  58. Holgate ST. Identifying the patients to treat: Implications for clinical practice. [Anti-IgE: A new era in the control of severe persistent allergic asthma?]. Congrès annuel de l'European Respiratory Society. Copenhagen, Danemark, 19 septembre 2005.
  59. Blaiss MS; National Institute of Health. Management of asthma during pregnancy. *Allergy Asthma Proc* 2004;25:375-9.
  60. Becker A, Watson W, Ferguson A, Dimich-Ward H, Chan-Yeung M. The Canadian asthma primary prevention study: Outcomes at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:650-6.
  61. Schulman ES. Development of a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:S6-S11.
  62. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989;320:271-7.
- 
-





**Hindawi**  
Submit your manuscripts at  
<http://www.hindawi.com>

