



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 juillet 2017

Date d'examen par la Commission : 3 mai 2017

L'avis de la Commission adopté le 3 mai 2017 a fait l'objet d'une audition le 19 juillet 2017.

Omalizumab

XOLAIR 75 mg, solution injectable

Boîte de 1 seringue pré-remplie de 0,5 ml (CIP : 34009 392 122 6 5)

XOLAIR 150 mg, solution injectable

Boîte de 1 seringue pré-remplie de 1 ml (CIP : 34009 392 124 9 4)

XOLAIR 150 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Boîte de 1 flacon de poudre de 150 mg + 1 ampoule de solvant de 2 ml (CIP : 34009 370 225 7 6)

Laboratoire NOVARTIS S.A.S.

Code ATC	R03DX05 (anti-IgE) Pas de classification ATC en dermatologie
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« <u>Asthme allergique</u></p> <p>Xolair est indiqué chez les adultes, adolescents et enfants (âgés de 6 ans à moins de 12 ans). Le traitement par Xolair ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE (immunoglobulines E) a été établie sur des critères probants (voir rubrique 4.2 du RCP).</p> <p><u>Chez l'adulte et l'adolescent (à partir de 12 ans) :</u> Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité <i>in vitro</i> à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta 2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS < 80 % de la valeur théorique), des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et</p>

documentées de l'asthme.

Chez l'enfant (de 6 à moins de 12 ans) :

Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta 2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme.

Urticaire chronique spontanée

Xolair est indiqué, en traitement additionnel, dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1 (Xolair 150 mg, poudre et solvant pour solution injectable et solution injectable en seringue pré-remplie). »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<ul style="list-style-type: none">▪ 25/10/2005 : AMM initiale dans l'asthme allergique persistant sévère chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans (Xolair 150 mg, poudre et solvant pour solution injectable).▪ 10/02/2009 : ajout des présentations Xolair 75 mg et 150 mg, solution injectable en seringue pré-remplie.▪ 27/07/2009 : extension d'indication à l'asthme allergique persistant sévère chez l'enfant de 6 ans à moins de 12 ans.▪ 25/01/2010 : nouvelle table de dosage.▪ 28/02/2014 : extension d'indication en traitement additionnel dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1 (Xolair 150 mg, poudre et solvant pour solution injectable et solution injectable en seringue pré-remplie).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle La prescription initiale et le renouvellement sont réservés aux spécialistes en pneumologie, en pédiatrie, en dermatologie ou en médecine interne. Médicament d'exception
Classification ATC	R Système respiratoire R03 Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes R03D Autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes à usage systémique R03DX Autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes à usage systémique omalizumab R03DX05 Omalizumab

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux par tacite reconduction pour une durée de 5 ans à compter du 28/11/2011.

Dans son avis de renouvellement du 06/06/2012, la Commission a considéré que le SMR des spécialités XOLAIR était important dans l'indication asthme allergique chez l'enfant de 6 à 11 ans et chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans).

Dans son avis du 15/04/2015 concernant l'extension d'indication de XOLAIR, la Commission a considéré que le SMR des spécialités XOLAIR était modéré dans l'indication urticaire chronique spontanée chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« **Asthme allergique**

Xolair est indiqué chez les adultes, adolescents et enfants (âgés de 6 ans à moins de 12 ans).

Le traitement par Xolair ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE (immunoglobulines E) a été établie sur des critères probants (voir rubrique 4.2 du RCP).

Chez l'adulte et l'adolescent (à partir de 12 ans) :

Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta 2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS < 80 % de la valeur théorique), des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme.

Chez l'enfant (de 6 à moins de 12 ans) :

Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta 2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme.

Urticaire chronique spontanée

Xolair est indiqué, en traitement additionnel, dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1 (Xolair 150 mg, poudre et solvant pour solution injectable et solution injectable en seringue pré-remplie). »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 Asthme allergique

Le laboratoire a fourni une nouvelle étude clinique d'efficacité (étude X-PORT¹) randomisée en double aveugle versus placebo ayant évalué la persistance de la réponse à l'omalizumab après un traitement de longue durée chez 178 patients âgés entre 17 et 70 ans atteints d'asthme allergique persistant modéré à sévère qui ont continué ou arrêté l'omalizumab après au moins 5 années de traitement. Les patients inclus ont été randomisés en 2 groupes et suivis pendant 52 semaines :

- Groupe omalizumab : les patients ont poursuivi leur traitement à la même posologie qu'avant l'inclusion ;
- Groupe placebo : les patients ont interrompu leur traitement et ont été mis sous placebo.

Le critère de jugement principal était la proportion de patients n'expérimentant aucune exacerbation sévère de l'asthme, définie par une aggravation cliniquement significative de l'asthme au cours des 52 semaines de suivi nécessitant au moins :

- le recours à un traitement par corticothérapie systémique ou une augmentation des doses de la corticothérapie continue pendant au moins 3 jours ;
- une hospitalisation ou une visite aux urgences due à l'asthme, avec recours à une corticothérapie systémique.

Le pourcentage de patients sans exacerbation sévère après 52 semaines de suivi a été plus important dans le groupe omalizumab que dans le groupe placebo : 67 % versus 47,7 %, soit une différence absolue de 19,3 % (IC_{95%} = [5,0 ; 33,6], population ITT).

Le délai de survenue de la 1^{ère} exacerbation sévère a été plus long dans le groupe omalizumab que dans le groupe placebo (HR = 0,49, IC_{95%} = [0,28 ; 0,86]).

4.1.2 Urticaire chronique spontanée

Le laboratoire a fourni une nouvelle étude clinique d'efficacité, randomisée en double aveugle versus placebo ayant pour objectif d'évaluer l'impact de l'omalizumab sur la qualité de vie (évaluée par le score CU-Q_{2oL}²) de 91 patients atteints d'UCS modérée à sévère ayant des antécédents d'angioedèmes et une réponse insuffisante aux traitements anti-histaminiques anti-H1 à forte dose (jusqu'à 4 fois la dose approuvée) (étude X-ACT³). A l'inclusion, le score CU-Q_{2oL} était de 55,4 ± 13,6 dans le groupe omalizumab et de 56,1 ± 17,2 dans le groupe placebo. Après 28 semaines de traitement, l'omalizumab a été supérieur au placebo sur la réduction du score de qualité de vie CU-Q_{2oL} par rapport à l'inclusion avec une différence de -21,5 points entre les deux groupes (IC_{95%} = [-30,9 ; -12,1], p < 0,001), population ITT). La réduction du score de qualité de vie spécifique des angioedèmes (AE-QoL⁴) après 28 semaines a été plus importante dans le groupe omalizumab que dans le groupe placebo (-10,3 versus -24,2 respectivement, p < 0,001). Le nombre de jours avec angioedèmes était de 14,6 ± 19,5 jours (médiane 9 jours) dans le groupe omalizumab versus 49,5 ± 50,8 (médiane 30 jours) dans le groupe placebo.

¹ Ledford D, Busse W, Trzaskoma Bet al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. J Allergy Clin Immunol 2017

² CU-Q_{2oL} : questionnaire de qualité de vie évaluant différents aspects de la qualité de vie qui sont spécifiques de l'urticaire. Echelle variant de 0 à 100, les scores élevés traduisant une mauvaise qualité de vie.

³ Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N et al. Effect of omalizumab on angioedema in H1-antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria patients: results from X-ACT, a randomized controlled trial. Allergy 2016;71;1135-44

⁴ AE-QoL : questionnaire comportant 17 items évaluant 4 domaines de la qualité de vie. Echelle variant de 0 à 100, les scores élevés traduisant une mauvaise qualité de vie.

04.3 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/01/2014 au 31/12/2015). Ces données n'ont pas fait apparaître de nouveau signal de tolérance.

► Aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée.

► Le Plan de gestion des risques prévoit de poursuivre l'évaluation des risques identifiés et potentiels précédemment définis :

- risques identifiés importants :
 - anaphylaxie / réactions anaphylactoïdes
 - maladie sérique / réaction de type maladie sérique
 - formation d'anticorps anti-omalizumab
 - syndrome de Churg-Strauss / syndrome d'hyperéosinophilie
 - thrombocytopénie
- risques potentiels importants :
 - événements thromboemboliques artériels
 - néoplasie maligne
 - mésusage
 - réactions d'hypersensibilité chez les sujets allergiques au latex traités par la solution injectable de XOLAIR dans une seringue préremplie
 - issues des grossesses.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.4 Données d'utilisation et de prescription

4.4.1 Etudes observationnelles

Le laboratoire a fourni trois nouvelles études observationnelles françaises dans l'asthme allergique.

Etude COPLAIR (2014)⁵

Cette étude observationnelle rétrospective française, multicentrique réalisée chez 61 patients, adultes et enfants d'au moins 6 ans, atteints d'asthme allergique sévère avait pour objectif d'évaluer en vie réelle les effets cliniques de l'interruption du traitement par omalizumab pour bon contrôle de l'asthme. Le traitement devait être arrêté depuis au moins 6 mois. La durée moyenne de traitement était de 22,7 mois (médiane de 22,1 mois), avec un bon contrôle de l'asthme pendant 15,1 mois.

Après arrêt du traitement, la durée moyenne de suivi (délai jusqu'à la perte du contrôle de l'asthme ou période entre l'arrêt du traitement et l'obtention des dernières données disponibles chez un patient contrôlé) a été de 12,1 mois (médiane de 9,3 mois).

La perte du contrôle de l'asthme a été documentée pour 34 patients (55,7 %). Le délai moyen entre l'arrêt du traitement par omalizumab et la perte du contrôle de l'asthme a été de 20,4 mois (médiane de 13 mois). Chez 27 patients le contrôle de l'asthme a été maintenu jusqu'à la fin de la période de suivi.

L'arrêt du traitement par omalizumab chez les patients bien contrôlés n'a pas été associé à un effet rebond de la maladie ou à une exacerbation de l'asthme.

⁵ Molimard M, Mala L, Bourdeix I and Le Gros V. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respir Med* 2014;108:571-6

Etude Deschildre et al (2013⁶ et 2015⁷)

Cette étude observationnelle prospective française multicentrique réalisée chez 104 enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans atteints d'asthme sévère allergique débutant un traitement par omalizumab avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'omalizumab en vie réelle avec une durée de suivi allant jusqu'à 2 ans.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients atteignant un bon contrôle de l'asthme après 1 an de traitement. Le bon contrôle de l'asthme était défini selon les recommandations GINA : ≤ 2 symptômes diurnes par semaine, aucune activité limitée, aucun réveil nocturne, recours aux traitements de secours ≤ 2 fois par semaine et VEMS normal.

Après 1 an de traitement (n = 92), 67 % des patients avaient un bon contrôle de l'asthme contre 0 % lors de la mise sous traitement ($p < 0,0001$). Tous les patients qui étaient partiellement contrôlés à l'inclusion ou non contrôlés après 20 semaines de traitement (20 %), ont atteint un bon contrôle de l'asthme après 1 an. Au cours de la 2^{ème} année de traitement (n = 73), le bénéfice s'est accru sur la diminution de la fréquence des exacerbations sévères par rapport à la 1^{ère} année (-83 %, $p = 0,0001$), les résultats observés sur les autres critères de jugement s'étant maintenus.

Etude STELLAIR

Cette étude avait pour objectif principal de décrire en situation réelle de prescription les caractéristiques des patients répondeurs au traitement par omalizumab après 6 mois de traitement. Cette étude s'est déroulée du 22 décembre 2015 au 30 septembre 2016 auprès de 78 médecins pneumologues et pneumo-pédiatres français.

Le critère de jugement principal était de décrire les caractéristiques des patients selon 3 critères :

- évaluation globale de l'efficacité du traitement selon l'avis du spécialiste : contrôle total ou amélioration marquée de l'asthme ;
- réduction d'au moins 40 % du taux annuel d'exacerbations de l'asthme (une exacerbation était définie comme une aggravation de l'asthme ayant nécessité le recours à une corticothérapie orale ou l'augmentation d'une corticothérapie orale continue) ;
- association des 2 critères : avis du spécialiste et réduction des exacerbations.

Au total, 879 patients ont été inclus dont 872 ont été analysés (723 adultes et 149 enfants et adolescents de moins de 18 ans). Les patients ont été évalués à 4-6 mois puis à 12 mois après l'instauration du traitement.

Les patients avaient un asthme persistant sévère avéré (nombre moyen d'exacerbations dans les 12 mois précédant l'étude de 4 chez les adultes et de 5 chez les moins de 18 ans, nombre moyen d'hospitalisations de 1,7 chez les adultes et de 2,3 chez les moins de 18 ans, 34,4 % des patients adultes étaient traités par corticothérapie orale au long cours) et d'origine allergique (taux IgE totales moyen de 1361 UI/mL chez les moins de 18 ans à l'instauration du traitement, 529 UI/ml chez les adultes).

Après 4-6 mois de traitement, 67,2 % des adultes et 77,2 % des moins de 18 ans ont été considérés par les spécialistes comme des répondeurs au traitement (correspondant à un contrôle total ou à une amélioration marquée de l'asthme).

Après 4 à 6 mois de traitement, 65,1 % des patients de moins de 18 ans et 57 % (n = 412 patients) des adultes n'ont eu aucune exacerbation pendant cette première période de traitement. Chez les patients ayant eu au moins une exacerbation pendant cette première période de traitement, le nombre moyen d'exacerbations était de 1,8 chez les adultes et de 1,9 chez les moins de 18 ans.

Le taux de réponse pour ces deux critères associés (avis du spécialiste et réduction des exacerbations) a été de 58,2 % chez les adultes et de 67,8 % chez les de moins de 18 ans. Les répondeurs selon ces deux critères convergeaient dans 78,5 % des cas.

4.4.2 Données de prescription

⁶ Deschildre A, Marguet C, Salleron J et al. Add-on omalizumab un children with severe allergic asthma : a 1-year real life survey. Eur Respir J 2013;42:1224-33

⁷ Deschildre A, Marguet C, Langlois C et al. Real life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma. Eur Resp J 2015;46:856-9

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2016), XOLAIR a fait l'objet de 22.945 prescriptions (dont 17.572 pour XOLAIR en seringue préremplie).

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

04.5 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'asthme et l'urticaire et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{8,9}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 6 juin 2012, la place de XOLAIR dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁸ 2016 GINA Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>

⁹ Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C et al. EAACI/GA2-LEN/EDF/WAO guideline: management of urticarial. *Allergy* 2009;64:1427-43.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 6 juin 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Asthme allergique

► Chez l'adulte et l'adolescent (à partir de 12 ans)

► L'asthme d'origine atopique est rencontré chez 70 % à 80 % des adultes asthmatiques et chez 95 % des enfants asthmatiques. L'asthme persistant sévère mal contrôlé expose les patients à la survenue d'exacerbations sévères conduisant à des hospitalisations ou au traitement en unité de soins intensifs et pouvant engager le pronostic vital.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement de fond.

► Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau représenté par l'asthme est important. La sous-population constituée par les patients pouvant bénéficier de XOLAIR (patients atteints d'asthme persistant sévère allergique et mal contrôlé) représente un fardeau faible.

L'amélioration de la prise en charge de l'asthme constitue un besoin de santé publique qui s'inscrit dans les objectifs nationaux de santé publique (« réduire la fréquence des crises d'asthme nécessitant une hospitalisation de 20 % en 5 ans ») et dans le « Plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques », 2007-2011.

Au vu des données disponibles en pratique courante, l'impact de XOLAIR sur les hospitalisations et les visites en urgence pour exacerbations graves de l'asthme est modéré.

Au total, XOLAIR a apporté une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié et, bien que le doute sur sa tolérance à long terme ne puisse être levé à ce jour, XOLAIR, dans son indication de l'AMM, a rendu un intérêt de santé publique. Au vu de la taille de l'impact et du fardeau, cet intérêt est faible.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est modéré.

► Cette spécialité est réservée aux patients adultes et adolescents (à partir de 12 ans) atteints d'asthme persistant sévère allergique (dosage d'IgE nécessaire), mal contrôlé par les traitements habituels (corticoïde inhalé à forte dose et bêta-2 agoniste de longue durée d'action).

► Il n'existe pas d'alternative au sein de la même classe pharmaco-thérapeutique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités XOLAIR reste important dans l'indication de l'AMM.

► Chez l'enfant de 6 à 11 ans

► L'asthme d'origine atopique est fréquent. L'asthme persistant sévère mal contrôlé expose les patients à la survenue d'exacerbations sévères conduisant à des hospitalisations ou au traitement en unité de soins intensifs et pouvant engager le pronostic vital.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement de fond.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est modéré.

► Cette spécialité est réservée aux patients atteints d'asthme persistant sévère allergique (dosage d'IgE nécessaire), mal contrôlé par les traitements habituels (corticoïde inhalé à forte dose associé à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action et éventuellement la théophylline retard).

► Il n'existe pas d'alternative au sein de la même classe pharmaco-thérapeutique. Chez ces patients, la corticothérapie est la seule alternative thérapeutique.

► Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau représenté par l'asthme est important. La sous-population constituée par les patients pouvant bénéficier de XOLAIR (patients atteints d'asthme persistant sévère allergique et mal contrôlé) représente un fardeau faible.

L'amélioration de la prise en charge de l'asthme constitue un besoin de santé publique qui s'inscrit dans les objectifs nationaux de santé publique (« réduire la fréquence des crises d'asthme nécessitant une hospitalisation de 20 % en 5 ans ») et dans le « Plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques », 2007-2011.

Au vu des données disponibles en pratique courante, l'impact de XOLAIR sur les hospitalisations et les visites en urgence pour exacerbations graves de l'asthme est modéré.

Au total, XOLAIR a apporté une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié et, bien que le doute sur sa tolérance à long terme ne puisse être levé à ce jour, XOLAIR, dans son indication de l'AMM, a rendu un intérêt de santé publique. Au vu de la taille de l'impact et du fardeau, cet intérêt est faible.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités XOLAIR reste important dans l'indication de l'AMM.

5.1.2 Urticaire chronique spontanée

► L'urticaire chronique spontanée (UCS) n'est pas une maladie grave mais elle peut dégrader significativement la qualité de vie.

► Ces spécialités sont des traitements symptomatiques.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.

► Ces spécialités sont des traitements de seconde intention dans l'urticaire chronique spontanée, chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, en traitement additionnel aux antihistaminiques anti-H1 en cas de réponse insuffisante à ces derniers malgré une prise en charge optimisée.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

► Intérêt de santé publique :

L'UCS est une dermatose inflammatoire chronique fréquente dont la prévalence est estimée entre 0,5 % et 1 % selon les études¹⁰ et qui affecte surtout l'adulte jeune. Bien que ne mettant pas en jeu le pronostic vital, elle est responsable d'une altération de la qualité de vie chez les patients les plus sévères avec un inconfort physique, un impact sur la vie sociale, le travail, et peut entraîner des troubles du sommeil et psychologiques. Toutefois, le poids sur la santé publique associé à l'UCS est considéré comme faible dans la sous population relevant du traitement par XOLAIR qui sont en échec aux anti-histaminiques anti-H1.

L'amélioration de la qualité de la prise en charge de l'UCS ne constitue pas un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie.

Au vu des résultats observés *versus* placebo dans les études ASTERIA I, II et GLACIAL, et notamment :

- de l'amélioration absolue du score UAS7 entre 10 et 12 points à 12 semaines cliniquement pertinente (> au seuil de 10 points¹¹),
- de 52 % à 66 % des patients bien contrôlés (UAS7 ≤ 6) à 12 semaines
- de 34 % à 44 % des patients sans aucun symptôme à 12 semaines,

¹⁰ Maurer M. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. Allergy 2011;66:317-30.

¹¹ Mathias SD, Crosby RD et al. Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol. 2012;108:20-4.

- de l'amélioration absolue du score de qualité de vie DLQI de 3,5 à 4 points cliniquement pertinente (> au seuil de 2,2 - 3,1 points) à 12 semaines et 24 semaines¹²,
 - du caractère purement suspensif du traitement (reprise progressive des symptômes dès l'arrêt du traitement rejoignant les valeurs observées avec le placebo à la semaine 40),
- chez les patients en échec d'antihistaminiques antiH1 malgré l'optimisation des doses et donc en impasse thérapeutique, il est attendu un impact modéré de XOLAIR sur la morbidité ainsi que sur la qualité de vie des patients traités.

Des réactions au site d'injection, de l'urticaire et des infections ont été fréquemment rapportées ainsi que notamment dans de rares cas des réactions d'hypersensibilité et des incertitudes persistent sur la tolérance à long terme de l'omalizumab dans l'urticaire chronique spontanée notamment vis-à-vis du risque cardiovasculaire et de cancer.

La transposabilité des données des essais n'est pas assurée en pratique médicale courante dans la mesure où on ne connaît pas son efficacité au-delà de 6 mois de traitement et où persiste une incertitude sur la durée optimale du traitement en l'absence de critères d'arrêt et éventuellement de reprise du traitement.

Compte tenu de ces modalités de prescription et d'administration, il est attendu un impact négatif de XOLAIR sur l'organisation des soins (consultations hospitalières et actes infirmiers supplémentaires).

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de XOLAIR dans cette indication sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XOLAIR 150 mg, poudre et solvant pour solution injectable et solution injectable en seringue pré-remplie, reste modéré dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

Médicament d'exception

¹² Shikiar, Richard et al. Minimal Important Difference (MID) of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): Results from Patients with Chronic Idiopathic Urticaria. Health and Quality of Life Outcomes 2005;3:36.
HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique
Avis 2 modifié le 21 juillet 2017