

SYNTÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**XOLAIR (omalizumab), anticorps monoclonal anti-IgE****Progrès thérapeutique mineur dans l'asthme allergique persistant sévère des enfants de 6 à 12 ans par rapport aux autres thérapeutiques disponibles****L'essentiel**

- XOLAIR est désormais indiqué chez l'enfant de 6 à moins de 12 ans, en traitement additionnel :
 - pour améliorer le contrôle de l'asthme allergique persistant sévère) ;
 - chez les patients 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.
- XOLAIR ne doit être envisagé que si l'asthme est dépendant aux IgE et que l'allergie a été établie selon des critères probants : test cutané positif ou réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel.
- Malgré la gravité de la pathologie, la fréquence élevée de l'asthme allergique persistant sévère mal contrôlé chez l'enfant et la mauvaise tolérance des corticoïdes oraux au long cours, seule alternative chez ces patients, le progrès thérapeutique apporté par ce médicament est mineur.

Indication préexistante

- XOLAIR était déjà indiqué dans l'asthme de l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

- Chez l'enfant de plus de 6 ans, l'asthme persistant sévère est traité par l'administration continue d'un corticoïde inhalé à forte dose et d'un agoniste bêta-2 inhalé de longue durée d'action.
- En cas de mauvais contrôle de l'asthme en dépit de ce traitement, on peut ajouter la théophylline retard. En dernier recours, un traitement additionnel par corticothérapie orale en cures courtes ou continue peut être instauré. Il faudra tenir régulièrement d'en réduire la posologie ou de l'interrompre.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

L'omalizumab peut être utilisé en alternative à la corticothérapie orale, chez les patients ayant un asthme persistant sévère mal contrôlé par une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un bêta-2 agoniste inhalé de longue durée d'action et éventuellement à la théophylline retard.

La mise sous traitement doit se faire après avoir vérifié ou tenté d'améliorer l'observance du traitement initial.

L'efficacité du traitement doit être évaluée après 16 semaines, avant qu'il ne soit poursuivi.

Données cliniques

L'efficacité de l'omalizumab a été évaluée versus placebo pendant 1 an dans une étude randomisée en double aveugle chez des enfants âgés de 6 à moins de 12 ans atteints d'asthme allergique persistant, modéré (hors AMM) à sévère, mal contrôlé malgré un traitement par une dose ≥ 200 µg par jour de fluticasone ou équivalent, avec ou sans autres traitements continus (hors AMM).

- L'omalizumab (n = 384) s'est montré supérieur au placebo (n = 192) sur le nombre moyen d'exacerbations de l'asthme cliniquement significatives (aggravation de l'asthme nécessitant le doublement de la dose de corticoïde inhalé ou une corticothérapie systémique), mesuré après 24 semaines pour le critère principal : 0,45 versus 0,64 exacerbation (p = 0,007), soit 1 exacerbation évitée tous les 2,7 ans.

Dans le sous-groupe des patients ayant un asthme persistant sévère traité par corticoïde inhalé à forte dose associé à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (population de l'AMM, n = 235), le nombre d'exacerbations cliniquement significatives a été de 0,42 avec l'omalizumab et de 0,63 avec le placebo (p = 0,047), soit une exacerbation évitée tous les 2,4 ans. La taille de l'effet peut être qualifiée de faible à modérée. La validité de ce résultat est par ailleurs discutable, puisqu'il porte sur un sous-groupe.

La différence entre omalizumab et placebo s'est maintenue après 52 semaines de traitement. En revanche, l'omalizumab n'a pas réduit la consommation de bronchodilatateur de secours dans le sous-groupe d'enfants ayant un asthme persistant sévère. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur les symptômes nocturnes, ni sur la qualité de vie.

L'efficacité de l'omalizumab par rapport aux corticoïdes oraux et son intérêt en termes d'épargne des corticoïdes inhalés ou oraux n'est pas démontrée.

- Les effets indésirables les plus fréquents ont été : céphalées, fièvre, douleurs abdominales, urticaire et réactions au site d'injection. Ces effets ont été dans leur majorité d'intensité légère à modérée. Les risques anaphylactique, cancérogène à long terme, hématologique (thrombocytopenie) et de mésusage doivent être évalués.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par XOLAIR est important.
- L'amélioration du service médical rendu** par XOLAIR est mineure (ASMR IV).
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

