



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 octobre 2023

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. XOLAIR - Examen – Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à XOLAIR, avec de nouveau Alice Phan qui va se reconnecter. Je lui ai envoyé un message.

(Le Dr Alice Phan rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Rebonjour et merci de nous rejoindre à nouveau pour le dossier XOLAIR, qui va nous être présenté par le chef de projet. Tu es la seule experte ensuite.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous allez examiner la demande de réévaluation à l'initiative du laboratoire concernant la spécialité XOLAIR, omalizumab 150 milligrammes en solution injectable en seringue préremplie. Cette demande de réévaluation fait suite aux résultats définitifs d'une étude post-inscription mise en place à la demande de la commission.

Tout d'abord, pour rappel, l'omalizumab est un anti-IgE qui s'administre en injections sous-cutanées toutes les quatre semaines. L'indication AMM concernée par la réévaluation est la suivante : 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.

Le laboratoire revendique un SMR important dans l'indication de l'AMM, une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique, et il ne revendique pas d'ISP.

Pour vous rappeler l'historique de la première évaluation de la CT dans cette indication, le 15 avril 2015, la CT avait donné un SMR modéré, une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique. Suite aux résultats, XOLAIR avait démontré son efficacité versus placebo dans trois études de phase 3 en traitement additionnel au traitement antihistaminique, notamment en termes de pourcentage de patients ayant un bon contrôle de la maladie, ainsi que sur les symptômes de prurit. Les effets étaient purement suspensifs et régressaient dès l'arrêt du traitement au sixième mois.

La CT avait également considéré que le médicament avait été bien toléré dans les études, mais que les risques cardiovasculaires et ceux liés à l'effet immunosuppresseur notamment carcinogènes n'avaient pas été évalués à long terme. La commission avait également émis le souhait de revoir le dossier dans un délai de 2 ans pour répondre aux questions suivantes, qui portaient essentiellement sur :

- les caractéristiques de l'urticaire et les traitements antérieurs des patients mis sous traitement par XOLAIR ;
- la durée du traitement par XOLAIR ;
- le pourcentage de rémission complète à 6 mois et à plus long terme ;
- le fait de caractériser la tolérance à plus long terme.

Pour cette réévaluation, les nouvelles données dont nous disposons sont les résultats de l'étude post-inscription LUCIOL réalisée à la demande de la commission, les résultats de deux études de phase 4, l'étude XTEND qui était une étude de supériorité versus placebo

randomisée en double aveugle, et l'étude SUNRISE, une étude ouverte non comparative, ainsi que l'actualisation des données de tolérance.

Pour ce dossier, nous avons fait appel au Docteur Alice Phan. Je vais lui laisser la parole pour la présentation des données et de son rapport.

Mme le Dr PHAN.- L'urticaire chronique spontanée, ce sont des poussées de papules œdémateuses qui vont survenir quasiment tous les jours, et ce pendant au moins 6 semaines par définition. En pratique, on pose le diagnostic d'urticaire chronique spontanée s'il n'y a pas de facteur physique déclenchant. Sinon, ce sont d'autres types d'urticaires.

C'est une dermatose qui est chronique, bénigne, mais qui a un fort impact sur la qualité de vie, puisque vous avez des lésions quasiment permanentes, un inconfort physique, un prurit, une sensation de gêne très importante. Cela peut retentir sur le sommeil, et cela a un impact sur les activités sociales et professionnelles, avec dans les études un retentissement sur l'humeur, dépression, anxiété.

Concernant la stratégie thérapeutique, en première ligne, il faut miser les antihistaminiques de deuxième génération qui sont quand même moins sédatifs. Il est recommandé d'utiliser une seule dose, c'est-à-dire la dose de l'AMM. Si cela ne marche pas, on peut augmenter jusqu'à 4 doses par jour, selon des modalités différentes. Il y en a qui passent directement à 3 ou 4 fois par jour. Il n'y a pas de recommandation française par rapport à l'augmentation qui doit être faite. Si malgré cette augmentation de dose des anti-H1 vous avez toujours un mauvais contrôle des symptômes, il est recommandé d'ajouter de l'omalizumab à 300 milligrammes toutes les 4 semaines, et ça au long cours.

Dans les recommandations de la société française, on peut parfois adapter les doses en fonction de l'inefficacité, mais c'est totalement hors AMM par exemple d'augmenter à 600 milligrammes. En cas d'échec, on utilise en dernier recours la ciclosporine en association avec les anti-H1, puisque les effets secondaires ne sont pas négligeables. C'est vraiment après échec de l'omalizumab.

Il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent puisque c'est un traitement en échec des anti-H1 et que souvent, en tout cas en France, il est recommandé d'utiliser la ciclosporine en dernière intention du fait des effets indésirables. Le besoin médical est important et n'est pas couvert pour l'instant pour ces patients qui ne répondent pas aux anti-H1 à bonne dose.

La population étudiée est représentative de la population que nous avons en vie réelle. Ce sont environ deux fois plus de femmes que d'hommes, avec un âge médian autour de 45 ans. Un peu près la moitié ont également des épisodes d'angioœdème associés. Il n'y a pas de souci par rapport à la représentativité.

Concernant le choix du comparateur, étant donné que l'omalizumab est le seul traitement ayant l'AMM dans cette indication pour les urticaires en échec, la comparaison à du placebo est justifiée.

Maintenant, dans les études, on utilise souvent le score UAS7. C'est le score de référence validé pour évaluer la sévérité d'une urticaire chronique. C'est ce qui a été utilisé dans XTEND et dans l'étude en données réelles LUCIOL.

Dans SUNRISE, qui est l'étude en ouvert sans bras comparatif, ils ont préféré utiliser un autre score qui s'appelle l'UCT. Cela a été justifié parce qu'ils ont estimé qu'ils voulaient vérifier l'efficacité sur une période rétrospective un peu plus longue que juste 7 jours. C'est un autoquestionnaire plutôt sur les 4 dernières semaines. Ils l'ont justifié pour sa simplicité d'utilisation en pratique clinique. Les critères secondaires, sauf erreur de ma part, n'étaient pas hiérarchisés.

Globalement, toutes les études qui ont été présentées ont confirmé que le traitement était efficace sur le contrôle des symptômes de l'urticaire chronique spontanée, avec une durée de suivi un peu plus longue que les premières évaluations. Là, on était jusqu'à 1 an. L'étude XTEND donnait des indications sur la poursuite du traitement. L'efficacité était maintenue sur le contrôle de la maladie, avec une rechute à l'arrêt du traitement dans 11 % des cas. C'était beaucoup plus faible que dans le groupe placebo, où il y avait 60 % de rechutes. Le délai médian n'était pas quantifiable dans le groupe traité, mais a priori, les gens qui avaient été traités par omalizumab avaient un délai de rechute un peu plus long que dans le groupe placebo où ils rechutaient dès le troisième mois après l'arrêt.

Dans l'étude LUCIOL en vie réelle, nous avons un bon contrôle de la maladie à 6 mois, avec un contrôle qui est bon pour 70 % des patients et complet à M12 dans pratiquement 60 % des cas, avec un rapport efficacité/effets secondaires favorables. Il n'y a pas eu de nouveau signal de tolérance. Il n'y a rien de nouveau en rapport à ce qui était déjà connu dans le médicament.

L'apport thérapeutique est globalement à peu près le même que dans la première évaluation, c'est-à-dire avec un impact qui avait été évalué modéré. Je l'ai laissé modéré parce que vous avez un contrôle, avec un caractère suspensif. On sait que les patients vont rechuter dans un délai plus ou moins long après l'arrêt du traitement. Le traitement nécessite quand même des injections et de faire venir une infirmière, puisque ce sont des seringues préremplies, et des consultations hospitalières.

L'impact sur la qualité de vie est très important puisque vous avez un contrôle complet qui se maintient dans la grande majorité des cas.

C'est un traitement qui est en deuxième intention après l'échec des antihistaminiques de deuxième génération chez l'adolescent et l'adulte qui sont en impasse thérapeutique, donc pour lesquels il n'y a pas d'alternative. La population cible est la même que celle qui avait été évaluée initialement.

J'avais juste deux ou trois petites remarques. En fait, quand on regarde l'étude LUCIOL en vie réelle, on se rend compte qu'au final, tous les patients n'ont pas été traités par anti-H1, ce qui est un peu étonnant. Je crois qu'il y a quand même presque 8 % des patients qui n'étaient pas résistants aux anti-H1 et 5 % qui n'avaient même pas eu d'anti-H1 avant la mise sous XOLAIR, ce qui est un peu étonnant, mais pourquoi pas.

Dans l'étude en vie réelle, on se rend compte que très vite, les prescripteurs font des adaptations thérapeutiques en fonction de la réponse des malades. C'est-à-dire que soit ils espacent soit ils diminuent la dose, soit ils l'augmentent. C'est très hétérogène comme prise en charge et totalement hors AMM.

Je n'avais pas spécialement d'autres choses à dire. A priori, les patients, lorsque vous avez des suivis au long cours en vie réelle, ne poursuivaient pas tous les anti-H1, et on ne sait pas trop à quelle dose d'anti-H1 ils étaient. Je me demandais s'il y avait vraiment un intérêt à poursuivre les anti-H1. Ce n'est pas très clair de savoir s'il faut poursuivre les antihistaminiques et à quelle dose. Je me pose la question.

À la question qui avait été posée sur les critères d'arrêt et d'espacement du traitement au bout d'un certain temps, je pense que l'étude en vie réelle n'a pas vraiment répondu à cette question. Je ne suis pas sûr qu'on puisse réellement répondre. Y a-t-il un intérêt à faire un traitement séquentiel, par exemple, et au bout de combien de temps ? Il y a des petites remarques. Je ne sais pas si vous avez des questions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Alice. Il y a une question de Serge Kouzan.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'ai trois petites questions. La première est un point de détail, mais je n'ai pas bien compris l'end point principal de l'étude XTEND qui est apparemment ciblé sur le pourcentage d'aggravation du score pendant deux semaines, dans une maladie fluctuante. Je n'ai pas bien compris, mais ce que j'ai retenu après, c'est que les rémissions complètes sont de 60 % au bout d'un an. Ma première question est la suivante. Quelle est la signification de cet end point principal ?

La deuxième question concerne les rémissions complètes. C'était une des questions de la commission de la transparence en 2015. Apparemment, le chiffre est aux alentours de 60 %, ce qui me semble important comme effet.

La troisième question est de savoir si nous avons des données sur un effet à plus long terme au-delà de 1 an. Le médicament est déjà disponible depuis plusieurs années. Savons-nous si au bout de deux ou trois ans on peut interrompre le médicament ? Vous avez parlé d'espacer, mais y a-t-il des publications plus ordonnées ?

Mme le Dr PHAN.- Je ne crois pas, justement. Le problème, dans cette maladie, c'est que l'évolution est imprévisible. Vous avez des poussées. Comme c'est un traitement suspensif, le contrôle est complet, mais ce n'est pas un traitement curatif. Par rapport au critère de jugement, c'est pour cela — et je le comprends comme cela — qu'il faut que le score UAS7 supérieur à 12, qui correspond à une aggravation clinique, soit pendant deux semaines consécutives, parce que vous pouvez avoir une poussée qui peut durer 24 ou 48 heures. Pour autant, si c'est une poussée de temps en temps tous les 6 mois, est-ce qu'on peut considérer que la maladie n'est pas contrôlée ? C'est pour cela que pour eux, le score doit être supérieur à 12 pendant une durée d'au moins deux semaines consécutives. Sinon, ce n'est pas très pertinent cliniquement. Je pense que c'est parce que vous avez une évolution qui est trop fluctuante pour pouvoir avoir un score ponctuellement aggravé.

Je ne sais pas si j'ai répondu à la question. Il y avait une autre question.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Il y a aussi votre appréciation concernant le pourcentage de rémissions complètes.

Mme le Dr PHAN.- Oui, il est de 58,3 % à M12. J'imagine que les patients n'avaient quasiment plus de poussées, donc je trouve que c'est plutôt satisfaisant pour une maladie qui est quand même très invalidante. Après, c'est une rémission des symptômes. Cela ne guérit pas la maladie. C'est pour cela que dans la vie réelle, les prescripteurs espacent les injections ou diminuent les doses, et cela n'a pas été vraiment validé, à ma connaissance.

Je pense que c'est difficile à évaluer puisque chacun est un peu différent, d'où la question qui n'est pas clair, c'est de savoir si les personnes qui ont ce contrôle ou qui ont des rechutes ont poursuivi les anti-H1, réellement. Les ont-ils poursuivis à une dose de 1 par jour ou de 4 par jour ? Ce n'est pas très clair, parce que finalement dans les études il était possible de les poursuivre mais ce n'était pas obligatoire, d'après ce que j'ai compris.

En vie réelle, c'est pareil, il y a des patients qui n'étaient pas sous anti-H1. Je pense qu'il est difficile de répondre à cette question de savoir ce qu'il faut exactement faire une fois que la maladie est contrôlée. Faut-il espacer ? Faut-il faire des traitements séquentiels et reprendre rapidement si les poussées récidivent ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Il n'y a pas de position prise par la Société de dermatologie là-dessus ?

Mme le Dr PHAN.- Je pense que c'est dans les recommandations, on peut le faire, bien sûr hors AMM, et ce n'est pas ce qui est dans le RCP du produit, mais il n'y a pas de critère pour savoir comment on maintient le traitement au long cours. Faut-il le maintenir à la même dose, l'espacer, faire des traitements séquentiels ? Il n'y a pas de recommandations claires.

Je pense que c'est vraiment lié au caractère totalement imprévisible de cette maladie. Je pense qu'il ne serait pas mal de savoir s'il faut réellement poursuivre les anti-H1. En tout cas, dans la pratique clinique, chez ceux qui bénéficient de l'omalizumab et qui répondent, faut-il poursuivre ou arrêter les anti-H1 ? Vont-ils s'aggraver si l'on arrête les anti-H1 ? Au final, dans le RCP, c'est un traitement additionnel donc on est censé rajouter l'omalizumab. Ce serait quelque chose qu'ils pourraient faire et je crois que je n'ai pas trouvé de choses très claires là-dessus.

M. le Pr COCHAT, Président.- Avant de passer la parole à Patrick, je la passe à Alice, parce que nous avons oublié de mentionner les conflits d'intérêts.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Il n'y a pas de problème puisque sur ce dossier il n'y a pas de conflit d'intérêts et il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Docteur Phan en situation de conflit d'intérêts.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Ma question concerne les IgE. Y a-t-il une corrélation entre les taux d'IgE et la gravité des symptômes de la maladie ? D'autre part, y a-t-il une corrélation entre la réponse au traitement et la variation du taux d'IgE sous traitement ?

Mme le Dr PHAN.- Je crois que cela n'a pas été dit. À ma connaissance, je crois que la réponse au traitement n'est pas forcément dépendante des IgE, mais il y a quand même des gens qui

suggèrent qu'en fonction du mécanisme de l'urticaire, un taux élevé d'IgE serait le reflet de bons répondeurs à l'omalizumab. Je crois qu'il n'y a rien de très validé et qu'on n'a pas besoin du taux d'IgE pour savoir si les gens doivent être mis ou pas sous omalizumab. Cela n'a pas été étudié, mais je ne pense pas. Il y a des hypothèses qui suggèrent cela, mais rien de très concret.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Dans l'étude, a-t-on étudié le taux d'IgE chez les répondeurs et les non-répondeurs ?

Mme le Dr PHAN.- Non, il n'y avait pas de sous-groupes.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- C'est peut-être dommage.

Mme le Dr PHAN.- Oui, peut-être. D'un autre côté, en pratique clinique, ce n'est pas un critère décisionnel.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Merci, en tout cas, Alice, pour ta présentation et tes réponses à nos questions. Merci et bonne journée.

(Alice Phan quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des questions ou commentaires après le départ de l'experte ? Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Mon commentaire c'est qu'à l'époque je ne sais pas sur quoi était basé le SMR, mais il y avait en particulier une interrogation sur la carcinogénicité potentielle du XOLAIR. C'est quelque chose qui avait également été évoqué dans l'asthme. Depuis, rien ne s'est matérialisé. En fait, c'est parce qu'il y avait, dans les études précliniques, un signal. Je ne me rappelle plus très bien sur quel modèle. Personnellement, j'ai l'impression que pour une maladie avec 60 % de rémission complète, il y a un SMR plus que modéré.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, nous sommes d'accord. Je pense que le recul que nous avons maintenant avec ces études permet quand même d'upgrader un peu l'évaluation. D'ailleurs, le bureau propose d'accéder aux revendications du laboratoire, c'est-à-dire un SMR important et une ASMR IV. Il n'y avait pas de demande d'ISP. Cela paraît tenir la route. Je propose que nous passions au vote.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Nous votons d'emblée sur le SMR et l'ASMR ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui. Il n'y avait pas de demande d'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 22 voix pour un SMR important et 22 voix pour une ASMR IV.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pouvons-nous également l'adopter sur table ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Absolument.