

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
15 avril 2015

L'avis de la Commission de la transparence adopté le 21 janvier 2015 a fait l'objet d'une audition le 1^{er} avril 2015 et d'une nouvelle adoption le 15 avril 2015

XOLAIR 150 mg, solution injectable

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

XOLAIR 150 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Boîte de 1 flacon de poudre et une ampoule de solvant (CIP : 34009 370 225 7 6)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

DCI	Omalizumab
Code ATC (2015)	R03DX05 (système respiratoire) Pas de classification ATC en dermatologie
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« 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 »

SMR	Modéré
ASMR	Considérant son efficacité sur l'UCS à court terme et en l'absence d'alternative thérapeutique, XOLAIR 150 mg apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'urticaire chronique spontanée, en traitement additionnel, chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1.
Place dans la stratégie thérapeutique	XOLAIR est un traitement 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	<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	2015 R03DX05 (système respiratoire) Pas de classification ATC en dermatologie

02 CONTEXTE

XOLAIR 150 mg, poudre et solvant pour solution injectable et solution injectable en seringue pré-remplie, est examiné dans le cadre d'une extension d'indication en dermatologie dans l'urticaire chronique spontanée.

Ces présentations de XOLAIR ainsi que XOLAIR 75 mg, solution injectable en seringue pré-remplie, sont déjà inscrits sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités dans une indication en pneumologie dans le traitement de l'asthme allergique persistant sévère.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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). »

04 POSOLOGIE

La posologie dans le traitement de l'UCS est différente de celle dans l'asthme allergique persistant sévère.

« Posologie

« La dose recommandée est de 300 mg en injection sous-cutanée toutes les quatre semaines.

Il est conseillé aux prescripteurs de régulièrement réévaluer la nécessité de poursuivre le traitement.

L'expérience clinique dans le traitement à long terme au-delà de 6 mois dans cette indication est limitée.

Mode d'administration

« Le traitement par Xolair est réservé uniquement à l'administration par voie sous-cutanée.

Les injections sous-cutanées seront faites dans la région deltoïde du bras. En cas d'impossibilité elles pourront être réalisées dans la cuisse.

Il existe peu d'expérience sur l'auto-injection de Xolair. Aussi, le médicament devra être administré uniquement par un professionnel de santé. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'urticaire chronique est une affection fréquente qui peut atteindre des patients de tous âges et des deux sexes. Elle se manifeste par des papules fugaces et migratrices associées ou non à des angio-oedèmes cutanés ou muqueux évoluant pendant plus de six semaines consécutives. Dans les formes sévères, le prurit est constant et invalidant, affectant de façon importante le sommeil des patients et leur qualité de vie (inconfort physique, impact sur la vie sociale et professionnelle, anxiété, dépression).

Les facteurs déclenchants et/ou aggravants de ces urticaires chroniques sont multiples :

- physiques : froid, chaleur, pression, vibrations, solaires
- infectieux notamment parasitaires et virales
- auto-immuns
- alimentaires par ingestion d'aliments riches en tyramine ou en histamine

Ces urticaires chroniques ne sont habituellement pas d'origine allergique. Dans la majorité des cas, aucune cause ne peut être mise en évidence, ce sont les urticaires dites chroniques spontanées.

Lorsqu'une cause est retrouvée, l'éviction de la cause sera réalisée chaque fois que c'est possible.

Le traitement de première intention repose sur la prescription d'anti-histaminique anti-H1, souvent utilisés à des doses au-delà de celles recommandées par l'AMM. Environ 8 % des patients atteints d'UCS seraient en échec aux anti-H1 utilisés à des doses allant jusqu'à 4 fois la dose recommandée par l'AMM¹.

En cas d'échec des anti-histaminiques anti-H1, il n'y avait pas jusqu'à présent d'option thérapeutique validée. Des molécules hors AMM étaient proposées sur la base de données de la littérature de faible niveau de preuve.

L'omalizumab est le premier médicament ayant une AMM dans le traitement de l'UCS en échec aux anti-histaminiques anti-H1.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

XOLAIR est le seul médicament ayant l'AMM dans l'urticaire chronique spontanée en traitement additionnel aux anti-H1 en cas de réponse insuffisante aux anti-H1.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

XOLAIR n'a pas de comparateur cliniquement pertinent.

¹ Thénie C, et al. Étude NAtionale rétrospective sur le profil et la prise en charge des patients souffrant d'urticaire chronique (Étude ETNA). Rapport d'étude intermédiaire. Avril 2015. Abstract suppl. JAAD 2015.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge		
	Oui/Non/en cours	Date de prise en charge	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Royaume Uni	Oui dans l'asthme / Evaluation en cours dans l'urticaire chronique spontanée	11/2007	Omalizumab is recommended as an option for treating severe persistent confirmed allergic IgE-mediated asthma as an add-on to optimised standard therapy in people aged 6 years and older who need continuous or frequent treatment with oral corticosteroids (defined as 4 or more courses in the previous year).
Espagne	Oui dans l'asthme / Evaluation en cours dans l'urticaire chronique spontanée	2008	Indication approuvée par l'EMA
Italie	Oui dans l'asthme / Evaluation en cours dans l'urticaire chronique spontanée	2006	Indication approuvée par l'EMA
Allemagne	Oui dans l'asthme / Oui dans l'urticaire chronique spontanée	25/10/2005	Indication approuvée par l'EMA
		28/02/2014	Indication approuvée par l'EMA
Japon	Oui dans l'asthme	13/03/2009	Severe asthma which symptoms cannot be managed by other treatments

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni à l'appui de sa demande 3 études cliniques randomisées en double aveugle ayant comparé l'omalizumab au placebo en traitement additionnel chez des patients ayant une urticaire chronique spontanée (UCS) répondant de façon insuffisante aux antihistaminiques :

- deux études d'efficacité de 24 et 12 semaines (ASTERIA I et ASTERIA II)
- une étude de tolérance de 24 semaines (GLACIAL) ayant comme critères de jugement secondaire, l'évaluation de l'efficacité.

Les études ASTERIA I et II ont étudié 3 doses d'omalizumab (75, 150 et 300 mg), seuls seront présentés les résultats relatifs à la dose de 300 mg qui est celle retenue par l'AMM dans l'indication de l'urticaire chronique spontanée (UCS).

08.1 Efficacité

Etudes ASTERIA I et II			
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité de l'omalizumab versus placebo en traitement additionnel chez des patients ayant une UCS symptomatique malgré un traitement par anti-histaminique H1 à dose de l'AMM.		
Méthode	Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle.		
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients âgés de 12 à 75 ans ▪ UCS depuis au moins 6 mois ▪ Réponse insuffisante aux antihistaminique H1 anti-H1 à dose de l'AMM (1 cp/jour), définie par : <ul style="list-style-type: none"> - Présence de papules/plaques d'urticaire et de prurit pendant au moins 8 semaines en dépit d'un traitement par antihistaminique anti-H1, - Score UAS7\geq16 et score ISS hebdomadaire\geq8 pendant 7 jours précédant la randomisation, - Score UAS7\geq4 en consultation lors d'une des visites de sélection, - Les patients devaient recevoir un traitement antihistaminique anti-H1 pendant au minimum trois jours précédant immédiatement la phase de sélection et avoir documenté la prise d'antihistaminique anti-H1 lors de la première visite de sélection (traitement qui sera poursuivi tout le long de l'étude). 		
Parmi les critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Une étiologie clairement identifiée de l'urticaire (urticaire physique) ▪ Traitement avant la phase de sélection : <ul style="list-style-type: none"> - Prise quotidienne ou 1 jour/2 pendant au moins 5 jours de corticoïdes, de cyclophosphamide, ou d'immunoglobulines intraveineuses dans les 30 jours précédents, - prise d'antihistaminique anti-H2 ou d'anti-leucotriène dans les 7 jours précédents, - prise d'antihistaminique anti-H1 à des doses supérieures à celle l'AMM dans les 3 jours précédents, ▪ Antécédent de cancer, ▪ Hypersensibilité à l'omalizumab, ▪ Traitement par omalizumab dans l'année précédente. 		
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Omalizumab 75 mg ▪ Omalizumab 150 mg ▪ Omalizumab 300 mg ▪ Placebo Administration d'une injection SC toutes les 4 semaines en addition au traitement antihistaminique H1 à dose de l'AMM.		
Déroulement de l'étude	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">Traitement pendant 24 semaines puis phase de suivi pendant 16 semaines (ASTERIA I)</td> <td style="width: 50%;">Traitement pendant 12 semaines puis phase de suivi de 16 semaines (ASTERIA II)</td> </tr> </table>	Traitement pendant 24 semaines puis phase de suivi pendant 16 semaines (ASTERIA I)	Traitement pendant 12 semaines puis phase de suivi de 16 semaines (ASTERIA II)
Traitement pendant 24 semaines puis phase de suivi pendant 16 semaines (ASTERIA I)	Traitement pendant 12 semaines puis phase de suivi de 16 semaines (ASTERIA II)		
Traitements associés	La diphenhydramine (anti-H1 de 1 ^{ère} génération) à la dose de 25 mg pouvait être utilisée comme traitement de secours jusqu'à un maximum de 3 doses/24 h (ou moins selon les réglementations locales) pendant les phases de sélection, de traitement et de suivi.		

Critère de jugement principal	Variation du score de sévérité du prurit : score ISS hebdomadaire ² (score de 0 à 21) à S12 par rapport à l'inclusion.
Critères de jugement secondaires	<p>Analyse à S12 des critères selon l'ordre hiérarchique suivant :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Variation du score de sévérité de l'urticaire (UAS7³) par rapport à l'inclusion. 2. Variation du score hebdomadaire du nombre de papules⁴ par rapport à l'inclusion. 3. Délai jusqu'à obtention d'une réponse cliniquement pertinente pour le score ISS hebdomadaire (Variation du score ISS \geq 5). 4. Pourcentage de patients avec un score UAS7 \leq 6 (symptômes contrôlés). 5. Pourcentage de patients ayant une diminution du score ISS hebdomadaire \geq 5 par rapport à l'inclusion. 6. Variation du score hebdomadaire de la taille de la papule la plus grande⁵ par rapport à l'inclusion. 7. Variation du score de qualité de vie DLQI⁶ par rapport à l'inclusion. 8. Pourcentage de jours sans angio-œdème de S4 à S12. 9. Pourcentage de patients sans aucun symptôme UAS7= 0 (réponse complète)
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Il a été estimé nécessaire un effectif total de 300 patients (75 patients par groupe) pour mettre en évidence une variation du score ISS hebdomadaire à S12 par rapport à l'inclusion de 9 points avec l'omalizumab et de 3,5 points avec le placebo avec un écart-type de 6 points, une puissance de l'étude de 98 %, un risque α de 5 % et en tenant compte de 15 % d'arrêts prématurés de l'étude.

² **Score ISS hebdomadaire (« Weekly Itchy Severity Score »)** : La sévérité du prurit est évaluée par le patient sur une échelle de 0 (aucun) à 3 (sévère) matin et soir. Le score quotidien correspond à la moyenne des scores du matin et du soir (soit un score de 0 à 3). Le score hebdomadaire est la somme des scores quotidiens évalués pendant 7 jours (soit un score de 0 à 21). Une variation du score \geq 5 est considérée cliniquement pertinente.

³ **Score UAS7 (« Weekly Urticaria Activity Score »)** : L'UAS est un score composite basé sur l'auto-évaluation par le patient, de l'intensité du prurit et du nombre de papules. L'intensité des symptômes est mesurée sur une échelle de 0 (aucun) à 3 (sévère). L'UAS quotidien est alors la moyenne des scores du matin et du soir (soit un score de 0 à 6). L'UAS7 est la somme des UAS quotidiens sur 7 jours (soit un score de 0 à 42). Une variation \geq 10 points correspond à une variation cliniquement pertinente. La réponse au traitement est considérée comme bonne et la pathologie est bien contrôlée avec un score UAS7 \leq 6. On peut évaluer la sévérité de la pathologie de l'UCS en fonction du score UAS7 selon les seuils suivants :

- 0 = absence d'urticaire
- 1-6 = urticaire bien contrôlée
- 7-15 = urticaire légère
- 16-27 = urticaire modérée
- 28-42 = urticaire sévère

⁴ **Score hebdomadaire du nombre de papules**: Le score mesuré sur une échelle de 0 (aucune) à 3 (>12 papules) matin et soir. Le score quotidien est la moyenne des scores du matin et du soir (soit un score de 0 à 3). Le score hebdomadaire est la somme des scores quotidiens (soit un score de 0 à 21).

⁵ **Score hebdomadaire de la taille de la papule la plus grande** : Le score est mesuré sur une échelle de 0 (aucune) à 3 (>2,5 cm). Le score quotidien est la moyenne des scores évalués matin et soir (soit un score de 0 à 3). Le score hebdomadaire est la somme des scores quotidiens (soit un score de 0 à 21).

⁶ **DLQI (« Dermatology Life Quality Index »)** : Echelle de qualité de vie spécifique en dermatologie et validé dans l'UCS. Evaluation de l'impact de la maladie sur différents aspects de la vie tels que les symptômes, les sentiments, les activités de la vie quotidienne, les loisirs, le travail, l'école et les relations personnelles. Le score total varie de 0 à 30 points :

- 0-1 = Pas d'effet de l'urticaire sur la vie du patient
- 2-5 = Effet léger de l'urticaire sur la vie du patient
- 6-10 = Effet modéré de l'urticaire sur la vie du patient
- 11-20 = Effet très important de l'urticaire sur la vie du patient
- 21-30 = Effet extrêmement important de l'urticaire sur la vie du patient.

La différence minimale cliniquement pertinente est estimée entre 2,24 et 3,10 points.

Analyse statistique	<p>Prise en compte de la multiplicité par une analyse du critère de jugement principal selon la séquence hiérarchique suivante :</p> <p>Omalizumab 300 mg versus placebo</p> <p>Omalizumab 150 mg versus placebo</p> <p>Omalizumab 75 mg versus placebo</p> <p>A chaque stade, si la différence n'était pas statistiquement significative, la différence du stade suivant était considérée comme non statistiquement significative.</p> <p>Les critères de jugement secondaires ont été analysés selon la séquence hiérarchique présentée ci-dessus.</p> <p>Les analyses ont été réalisées sur la population ITT modifiée définie par les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement. Les données manquantes ont été remplacées par les valeurs à l'inclusion.</p>
----------------------------	--

➤ **Résultats de l'étude ASTERIA I**

Parmi les 319 patients randomisés, 318 patients ont été inclus dans la population d'analyse, en ITT modifiée, dont 80 patients dans le groupe placebo, 77 patients dans le groupe omalizumab 75 mg, 80 patients dans le groupe omalizumab 150 mg et 81 patients dans le groupe omalizumab 300 mg.

Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude prématurément a été de 14,8 % dans le groupe omalizumab 300 mg (dose retenue par l'AMM), 20,0 % le groupe omalizumab 150 mg, 17,9 % dans le groupe omalizumab 75 mg et 18,8 % le groupe placebo. Les arrêts d'étude étaient majoritairement dus à la décision d'arrêt du patient et à la progression de la maladie (évaluation par l'investigateur d'une absence d'amélioration ou d'une aggravation des symptômes).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes.

L'âge moyen était de 41,2 ans avec une majorité des patients de sexe féminin (72,6 %)

Les patients avaient une UCS qui évoluait depuis 6,9 ans en moyenne (médiane de 3,7 ans).

La présence d'angio-œdème à l'inclusion était rapportée par 47,5 % des patients.

A l'inclusion, le score ISS hebdomadaire était en moyenne de 14,3, le score UAS7 de 31,1 et le score DLQI était de 12,8 à 14 en fonction des groupes, traduisant une maladie sévère et un retentissement important sur la qualité de vie des patients.

Tous les patients étaient en échec à des traitements antérieurs dont les antihistaminiques anti-H1 et d'autres traitements. Ils avaient eu en moyenne 4,7 traitements antérieurs (médiane=4), dont les plus fréquents étaient les antihistaminiques anti-H1 (99,7 %), les corticostéroïdes (50,0 %), les antihistaminiques anti-H2 (29,2 %), les anti-leucotriènes (26,1 %) et les immunosuppresseurs (9,1 %).

Critère de jugement principal :

Variation du score ISS hebdomadaire à S12 par rapport à l'inclusion :

A l'inclusion, le score ISS hebdomadaire était de 14,2 points dans le groupe omalizumab 300 mg et de 14,4 points dans le groupe placebo.

A S12, le score a diminué de façon plus importante dans le groupe omalizumab (-9,40 points) que dans le groupe placebo (-3,63 points) ($p < 0,0001$) soit une différence de -5,77 cliniquement pertinente (≥ 5 points).

A S24, la différence entre l'omalizumab 300 mg et le placebo était toujours statistiquement significative (-9,84 avec l'omalizumab 300 mg versus -5,41, $p < 0,0001$) sans atteindre toutefois le seuil de pertinence clinique.

Critères de jugement secondaires :

Pour l'ensemble des critères de jugement étudiés, l'omalizumab a été supérieur au placebo à S12 (voir tableau 1), notamment en termes de variation du score de sévérité UAS7 (différence ≥ 10), de pourcentage de patients ayant eu une réponse complète (UAS7 = 0), de pourcentage de patients ayant une maladie bien contrôlée (UAS7 ≤ 6), de pourcentage de patients ayant eu une réponse cliniquement pertinente au score ISS hebdomadaire (≥ 5) et de variation du score DLQI.

Après l'arrêt du traitement à S24, les scores ISS et UAS7 ont augmenté progressivement pour rejoindre, les valeurs observées avec le placebo (sans atteindre les valeurs à l'inclusion).

Tableau 1 : Résultats relatifs aux critères de jugement secondaires (étude ASTERIA I)

Critères de jugement secondaires évalués à S12 Analyse hiérarchique		Omalizumab 300 mg	Placebo	p
1.	Variation du score UAS7 par rapport à l'inclusion, Moyenne (EC) Inclusion Variation	31,3 (5,8) -20,75 (12,17)	31,1 (6,7) -8,01 (11,47)	<0,0001
2.	Variation du score du nombre de papules par rapport à l'inclusion, moyenne (EC)	-11,35 (7,25)	-4,37 (6,60)	<0,0001
3.	Délai jusqu'à réponse cliniquement pertinente sur le score ISS hebdomadaire (médiane en semaines)	1,0	4,0	<0,0001
4.	% de patients avec UAS7 ≤ 6	51,9	11,3	<0,0001
5.	% de patients avec réponse cliniquement pertinente au score ISS hebdomadaire (≥ 5)	75,3	36,3	<0,0001
6.	Variation du score de taille de la lésion la plus grande papule, moyenne (EC)	-9,79 (6,66)	-3,93 (5,44)	<0,0001
7.	Variation du score DLQI par rapport à l'inclusion Inclusion Variation	13,0 (6,7) -10,29 (7,23)	14,0 (6,6) -6,13 (6,25)	<0,0001
8.	% de jours sans angio-œdème de S4 à S12	96,1 (11,3)	88,2 (19,4)	<0,0001
9.	% de réponses complètes au score UAS7 (UAS7 = 0)	35,8	8,8	<0,0001

➤ Résultats de l'étude ASTERIA II

Parmi les 323 patients randomisés, 322 patients ont été inclus dans la population d'analyse, en ITT modifiée, dont 79 patients dans le groupe placebo, 82 patients dans le groupe omalizumab 75 mg, 82 patients dans le groupe omalizumab 150 mg et 79 patients dans le groupe omalizumab 300 mg.

Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude prématurément a été de 15,2 % dans le groupe omalizumab 300 mg (dose retenue par l'AMM), 10,8 % dans le groupe omalizumab 150 mg, 8,5 % dans le groupe omalizumab 75 mg, 6,3 % le groupe placebo. Les arrêts d'étude étaient majoritairement dus à la décision d'arrêt du patient et la progression de la maladie (évaluation par l'investigateur d'une absence d'amélioration ou d'une aggravation des symptômes).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes.

L'âge moyen était de 42,5 ans avec une majorité des patients de sexe féminin (75,8 %).

Les patients avaient une UCS qui évoluait depuis 6,5 ans en moyenne (médiane de 3,3 ans).

La présence d'angio-œdème à l'inclusion était rapportée par 40,7 % des patients.

A l'inclusion, le score ISS hebdomadaire était en moyenne de 14,0, le score UAS7 de 30,7 et le score DLQI était de 12,6 à 13,0 en fonction des groupes, traduisant une maladie sévère et un retentissement important sur la qualité de vie des patients.

Tous les patients étaient en échec à des traitements antérieurs, dont les antihistaminiques anti-H1 et d'autres traitements. Ils avaient eu en moyenne 4,3 traitements antérieurs (médiane=4), dont les plus fréquents étaient les antihistaminiques anti-H1 (100,0 %), les corticostéroïdes (50,0 %), les antihistaminiques anti-H2 (35,1 %), les anti-leucotriènes (25,8 %) et les immunosuppresseurs (8,1 %).

Critère de jugement principal :

Variation du score ISS hebdomadaire à S12 par rapport à l'inclusion :

A l'inclusion, le score ISS hebdomadaire était de 13,7 points dans le groupe omalizumab 300 mg et de 14,0 points dans le groupe placebo.

A S12, le score a diminué de façon plus importante dans le groupe omalizumab (-9,77 points) que dans le groupe placebo (-5,14 points) ($p < 0,0001$), soit une différence de -4,63 statistiquement significative mais n'atteignant pas le seuil de pertinence clinique (≥ 5 points).

Critères de jugement secondaires :

Pour l'ensemble des critères de jugement étudiés, l'omalizumab a été supérieur au placebo à S12 (voir tableau 1), notamment en termes de variation du score de sévérité UAS7 (différence ≥ 10), de pourcentage de patients ayant une maladie bien contrôlée (UAS7 ≤ 6) et de pourcentage de patients ayant une réponse cliniquement pertinente au score ISS hebdomadaire (≥ 5) et de variation du score DLQI.

Après l'arrêt du traitement à S12, les scores ISS et UAS7 ont augmenté progressivement pour rejoindre les valeurs observées avec le placebo.

Tableau 2 : Résultats relatifs aux critères de jugement secondaires (étude ASTERIA II)

Critères de jugement secondaires évalués à S12 Analyse hiérarchique		Omalizumab 300 mg	Placebo	p
1.	Variation du score UAS7 par rapport à l'inclusion, Moyenne (EC) Inclusion Variation	29,5 (6,9)-21,74 (12,78)	31,0 (6,6)-10,36 (11,61)	<0,0001
2.	Variation du score du nombre de papules par rapport à l'inclusion, moyenne (EC)	-11,97 (7,58)	-5,22 (6,56)	<0,0001
3.	Délai jusqu'à réponse cliniquement pertinente sur le score ISS hebdomadaire (médiane en semaines)	1,0	4,0	<0,0001
4.	% de patients avec UAS7 ≤ 6	65,8	19,0	<0,0001
5.	% de patients avec réponse cliniquement pertinente au score ISS hebdomadaire (≥ 5)	78,5	48,1	<0,0001
6.	Variation du score de taille de la lésion la plus grande papule, moyenne (EC)	-11,00 (7,18)	-4,04 (5,55)	<0,0001
7.	Variation du score DLQI par rapport à l'inclusion Inclusion Variation	12,7 (6,4)-10,15 (6,83)	12,6 (5,9)-6,09 (6,47)	<0,0004
8.	% de jours sans angio-œdème de S4 à S12	95,5 (14,5)	89,2 (19,0)	<0,0001
9.	% de réponse complète au score UAS7 (UAS7=0)	44,3	5,1	<0,0001

Etude GLACIAL

Objectif principal de l'étude	Comparer la tolérance de l'omalizumab 300 mg à celle du placebo, en traitement additionnel, chez des patients de 12 à 75 ans souffrant d'urticaire chronique spontanée, présentant une réponse insuffisante au traitement par antihistaminique anti-H1 (jusqu'à 4 fois la posologie AMM) et antihistaminique anti-H2 et/ou anti-leucotriène. L'étude de l'efficacité était un objectif secondaire de l'étude.
Méthode	Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, de 24 semaines
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients âgés de 12 à 75 ans (selon les pays) ▪ Diagnostic d'urticaire chronique spontanée depuis au moins 6 mois ▪ Réfractaire au traitement par antihistaminique anti-H1 jusqu'à 4 fois la dose AMM et un antihistaminique anti-H2 et/ou un anti-leucotriène au moment de la randomisation, défini comme suit : <ul style="list-style-type: none"> - Présence de papules/plaques d'urticaire et de prurit pendant au moins 6 semaines en dépit d'un traitement par antihistaminique anti-H1 jusqu'à 4 fois la dose AMM et un antihistaminique anti-H2 et/ou un anti-leucotriène - Score UAS7 \geq 16 et score ISS hebdomadaire \geq 8 pendant 7 jours précédant la randomisation - Score UAS7 \geq 4 en consultation lors d'une des visites de sélection - Les patients devaient recevoir un traitement antihistaminique anti-H1 jusqu'à 4 fois la dose AMM et un antihistaminique anti-H2 et/ou un anti-leucotriène pendant au minimum trois jours précédant immédiatement la phase de sélection (qui sera poursuivi tout le long de l'étude)
Parmi les critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Une étiologie clairement identifiée de l'urticaire (urticaire physique) ▪ Traitement avant la phase de sélection : prise quotidienne ou 1jour/2 pendant au moins 5 jours de corticoïdes (topiques et oraux), d'hydroxychloroquine, de méthotrexate, de ciclosporine, de cyclophosphamide, ou d'immunoglobulines intraveineuses dans les 30 jours précédents, ▪ Antécédent de cancer, ▪ Hypersensibilité à l'omalizumab, ▪ Traitement par omalizumab dans l'année précédente ▪ Signes d'infection parasitaire.
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Omalizumab 300 mg ▪ Placebo Injection SC toutes les 4 semaines pendant 24 semaines
Traitements associés	Les autres traitements autorisés étaient les anti-H1 de longue durée d'action (jusqu'à 4 fois la dose autorisée), les anti-H2 et les anti-leucotriènes. La diphenhydramine (anti-H1 de 1 ^{ère} génération) à la dose de 25 mg pouvait être utilisée comme traitement de secours jusqu'à un maximum de 3 doses/24 h (ou moins selon les réglementations locales) pendant les phases de sélection, de traitement et de suivi.
Déroulement de l'étude	Traitement de 24 semaines suivi d'une période de suivi de 16 semaines.
Critère de jugement principal	Tolérance
Parmi les critères de jugement secondaires	Evaluation à S12 des critères suivants par ordre hiérarchique : <ol style="list-style-type: none"> 1. Variation du score ISS hebdomadaire par rapport à l'inclusion 2. Variation du score UAS7 par rapport à l'inclusion 3. Variation du nombre hebdomadaire de papules 4. Délai jusqu'à l'obtention d'une réponse cliniquement pertinente du score ISS hebdomadaire (MID\geq5). 5. Proportion de patients bien contrôlés (une bonne réponse au traitement) : UAS7\leq6 6. Proportion de patients ayant une réponse cliniquement pertinente MID (« minimum important difference ») pour le score ISS hebdomadaire : MID\geq5 à la semaine 12 7. Variation du score hebdomadaire de la taille de la plus grande papule par rapport à l'inclusion 8. Variation du score DLQI par rapport à l'inclusion 9. Pourcentage de jours sans angio-œdème de S4 à S12 10. Pourcentage de réponses complètes (UAS7 = 0)

Calcul du nombre de sujets nécessaires	Approximativement 320 patients devaient être inclus dans les groupes omalizumab 300 mg ou placebo sur un ratio 3:1. La probabilité d'observer au moins un événement indésirable sur la période de l'étude, avec l'hypothèse d'un taux de 2% ou 3%, était d'environ 0,99 dans le groupe omalizumab 300 mg et de 0,80 à 0,91 dans le groupe placebo.
Analyse statistique	Il a été tenu compte de la multiplicité des tests en hiérarchisant l'analyse des différents critères de jugement secondaires d'efficacité selon la séquence présentée ci-dessus afin de maintenir un risque α de 5 %. Analyse dans la population ITT modifiée définie par les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement. Les données manquantes ont été remplacées par les valeurs à l'inclusion.

Résultats :

Parmi les 336 patients randomisés, 335 ont été inclus dans la population d'analyse, en ITT modifiée, dont 83 dans le groupe placebo et 252 dans le groupe omalizumab 300 mg.

Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude prématurément a été de 11,1 % dans le groupe omalizumab 300 mg (dose retenue par l'AMM) et 21,4 % dans le groupe placebo. Les arrêts d'étude étaient majoritairement dus à la décision d'arrêt du patient et la progression de la maladie (évaluation par l'investigateur d'une absence d'amélioration ou d'une aggravation des symptômes).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes.

L'âge moyen était de 43,1 ans avec une majorité des patients de sexe féminin (71,9 %)

Les patients avaient une UCS qui évoluait depuis 7,4 ans en moyenne (médiane de 3,6 ans).

La présence d'angio-œdème à l'inclusion était rapportée par 53,1 % des patients.

A l'inclusion, le score ISS hebdomadaire était en moyenne de 14,0, le score UAS7 de 30,9 et le score DLQI était de 13,8 dans le groupe omalizumab 300 mg et de 13,0 dans le groupe placebo, traduisant une maladie sévère et un retentissement important sur la qualité de vie des patients.

Tous les patients étaient en échec de traitements antérieurs dont les antihistaminiques anti-H1 et d'autres traitements. Ils avaient eu en moyenne 6 traitements antérieurs (médiane=6), dont les plus fréquents étaient les antihistaminiques anti-H1 (100 %), les corticostéroïdes (57,9 %), les antihistaminiques anti-H2 (88,7%), les anti-leucotriènes (58,2 %) et les immunosuppresseurs (10,1 %).

Critères de jugement secondaires d'efficacité

Pour l'ensemble des critères de jugement étudiés, l'omalizumab a été supérieur au placebo (voir tableau 3), notamment en termes de variation du score de prurit ISS hebdomadaire, de variation du score de sévérité UAS7 (différence ≥ 10), de pourcentage de patients ayant une réponse cliniquement pertinente au score de ISS hebdomadaire (≥ 5), de pourcentage de patients ayant une réponse complète (UAS7 = 0) et de pourcentage de patients ayant une maladie bien contrôlée (UAS7 ≤ 6) et de variation du score DLQI par rapport à l'inclusion.

Après l'arrêt du traitement à S24, les scores ISS et UAS7 ont augmenté progressivement pour rejoindre les valeurs observées avec le placebo.

Tableau 3 : Résultats relatifs aux critères de jugement secondaires (étude GLACIAL)

Critères de jugement secondaires évalués à S12 Analyse hiérarchique		Omalizumab 300 mg	Placebo	p
1.	Variation du score ISS hebdomadaire par rapport à l'inclusion Inclusion Variation	14,0 (3,6) -8,55 (6,01)	13,8 (3,6) -4,01 (5,87)	p<0,0001
1.	Variation du score UAS7 par rapport à l'inclusion, Moyenne (EC) Inclusion Variation	31,2 (6,6) -19,01 (13,15)	30,2 (6,7) -8,50 (11,71)	<0,0001
2.	Variation du score du nombre de papules par rapport à l'inclusion, moyenne (EC)	-10,46 (7,74)	- 4,49 (6,33)	<0,0001
3.	Délai jusqu'à réponse cliniquement pertinente sur le score ISS hebdomadaire (médiane en semaines)	2,0	5,0	<0,0001
4.	% de patients avec UAS7 ≤ 6	52,4	12,0	<0,0001
5.	% de patients avec réponse cliniquement pertinente au score ISS hebdomadaire (≥ 5)	69,8	39,8	<0,0001
6.	Variation du score de taille de la lésion la plus grande papule, moyenne (EC)	-8,82 (7,23)	-3,09 (5,46)	<0,0001
7.	Variation du score DLQI par rapport à l'inclusion Inclusion Variation	13,8 (6,7) -9,69 (7,53)	13,0 (6,9) -5,11 (6,85)	<0,0001
8.	% de jours sans angio-œdème de S4 à S12	91,0 (21,0)	88,1 (18,9)	0,0006
9.	% de réponses complètes au score UAS7 (UAS7 = 0)	33,7	4,8	<0,0001

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

Etude de tolérance GLACIAL

Cette étude a regroupé 335 patients dont 252 ont été exposés à l'omalizumab 300 mg et 83 patients ont été mis sous placebo pendant 24 semaines, puis les patients ont été suivis pendant 16 semaines supplémentaires pour la tolérance.

La durée moyenne d'exposition au traitement a été de 21,9 ± 5,2 semaines et les patients ont reçu en moyenne 5,6 injections dans le groupe omalizumab et 5,1 injections dans le groupe placebo.

Il a été rapporté au moins un événement indésirable (EI) chez 83,7 % des patients du groupe omalizumab et 78,3 % du groupe placebo.

Les EI ont été suspectés être liés au traitement chez 11,1 % des patients du groupe omalizumab et 13,3 % des patients du groupe placebo. Il s'agissait principalement d'urticaire (1,6 % avec l'omalizumab versus 0 % avec le placebo), de céphalées (2,8 % versus 0 %) et de réactions au site d'injection (2,8 % versus 0 %).

Aucun EI grave n'a été suspecté être lié au traitement, aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

Etude ASTERIA I

Cette étude a regroupé 318 patients dont 238 ont été exposés à l'omalizumab 75 mg, 150 mg ou 300 mg et 80 ont été mis sous placebo pendant 24 semaines, puis les patients ont été suivis pendant 16 semaines supplémentaires.

La durée moyenne d'exposition au traitement a été de 21,6 ± 5,7 semaines et les patients ont reçu en moyenne 5,4 à 5,6 injections dans les groupes omalizumab et 5,1 injections dans le groupe placebo.

Il a été rapporté au moins un EI chez 70,4 à 82,8 % des patients des groupes omalizumab et 66,3 % des patients du groupe placebo.

Les EI ont été suspectés d'être liés au traitement chez 8,6 %, 10,3 % et 17,3 % des patients des groupes omalizumab 75 mg, 150 mg et 300 mg et chez 5,0 % des patients du groupe placebo.

Il s'agissait principalement d'alopécie (2,5 % dans le groupe omalizumab 300 mg et 0 % dans le groupe placebo), de céphalée (4,9 % versus 0 %), de réactions au site d'injection (3,7 % versus 1,3 %) et de diarrhée (uniquement dans le groupe omalizumab 75 mg).

Aucun EI grave n'a été suspecté être lié au traitement, aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

Etude ASTERIA II

Cette étude a regroupé 322 patients dont 243 ont été exposés à l'omalizumab 75 mg, 150 mg ou 300 mg et 79 ont été mis sous placebo pendant 12 semaines, puis les patients ont été suivis pendant 16 semaines supplémentaires.

La durée moyenne d'exposition au traitement a été de $11,6 \pm 1,6$ semaines et les patients ont reçu en moyenne 2,8 à 3,0 injections dans les groupes omalizumab et 2,9 injections dans le groupe placebo.

Il a été rapporté au moins un EI chez 59,2 à 65,8 % des patients des groupes omalizumab et 60,8 % des patients du groupe placebo.

Les EI ont été suspectés d'être liés au traitement chez 9,2 %, 9,1 % et 8,9 % des patients des groupes omalizumab 75 mg, 150 mg et 300 mg et chez 3,8 % des patients du groupe placebo.

Il s'agissait principalement d'urticaire spontanée (1,3 % dans le groupe omalizumab 300 mg versus 0 % dans le groupe placebo), de céphalée (5,7 % uniquement dans le groupe omalizumab 150 mg versus 1,3 %), d'arthralgie (1,3 % versus 0 %), de myalgie (1,3 % versus 0 %), de nausées et vomissements (1,3 et 1,1 % dans les groupes omalizumab 75 et 150 mg versus 0 %).

Aucun EI grave n'a été attribué au traitement, aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

8.2.2 Données issues du RCP

Les effets indésirables plus fréquents observés chez les patients traités pour une UCS mentionnés dans le RCP sont des sinusites (4,9 %), des céphalées (6,1 %), des arthralgies (2,9 %), des réactions au site d'injection (2,7 %) (données à 12 semaines) et une infection des voies aériennes supérieures (5,7%) (données à 24 semaines).

08.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'omalizumab repose sur trois études cliniques randomisées en double aveugle versus placebo, dont 2 études d'efficacité, ASTERIA I (24 semaines) et ASTERIA II (12 semaines), et 1 étude de tolérance, GLACIAL (24 semaines) dont l'objectif secondaire était l'évaluation de l'efficacité. Les patients inclus étaient âgés de 12 à 75 ans, ils avaient une urticaire chronique spontanée réfractaire aux anti-histaminiques H1 à dose de l'AMM dans les deux études cliniques et jusqu'à 4 fois la dose de l'AMM dans l'étude de tolérance. Les patients avaient une maladie sévère (score ISS de 14 et score UAS7 de 31 environ) avec un retentissement important sur la qualité de vie (score DLQI de 13 environ). Ils ont été randomisés soit dans le groupe omalizumab, soit dans le groupe placebo, en injection SC toutes les 4 semaines. Les critères de jugement ont été évalués à 12 semaines.

Les résultats des trois études sont homogènes et montrent la supériorité de l'omalizumab par rapport au placebo sur l'ensemble des critères étudiés, notamment sur la variation du score de prurit ISS hebdomadaire à S12 par rapport à l'inclusion qui était le critère de jugement principal

des deux études d'efficacité. Les diminutions du score ISS hebdomadaires ont été de -9,40, -9,77 et -8,55 avec l'omalizumab et de -3,63, -5,14 et -4,01 avec le placebo dans les études ASTERIA I, ASTERIA II et GLACIAL respectivement, avec des différences statistiquement significatives ($p < 0,0001$) mais n'atteignant le seuil de pertinence clinique (≥ 5) que dans l'étude ASTERIA I.

Un bon contrôle de la maladie (score UAS7 ≤ 6), critère clinique le plus pertinent chez des patients atteints d'une forme sévère d'UCS, a été observé chez 52 à 66 % des patients traités par omalizumab 300 mg versus 11 à 19 % chez les patients sous placebo.

En termes de rémissions complètes 34% à 44% des patients traités par omalizumab 300 mg ont eu une réponse complète, définie par un score de sévérité de l'urticaire UAS7 = 0, versus 5 à 9 % dans le groupe placebo.

Les données de l'étude de tolérance GLACIAL ont mis en évidence, principalement, le risque de survenue de céphalée (2,8 %), de réactions au site d'injection (2,8 %) et d'urticaire (1,6 %) chez les patients traités par l'omalizumab 300 mg.

Les autres études ont également mis en évidence un risque de survenue de céphalées, de réactions au site d'injection, mais aussi le risque d'arthralgie, de myalgie avec l'omalizumab 300 mg et de troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) avec des posologies plus faibles d'omalizumab (75 et 150 mg).

Au total, des effets statistiquement significatifs ont été observés sur l'ensemble des critères de jugement et l'effet de l'omalizumab en termes de pourcentage de patients ayant un bon contrôle de la maladie (score UAS7 ≤ 6) peut être considéré comme important. Toutefois, cette appréciation doit être tempérée par le fait que l'effet de l'omalizumab est purement suspensif, les scores ISS et UAS7 rejoignant progressivement les valeurs observées avec le placebo après l'arrêt du traitement à S40. De plus, les données sont limitées dans le temps (6 mois maximum), par conséquent, des données complémentaires sont nécessaires afin de mieux caractériser l'évolution à long terme de l'efficacité et la tolérance de l'omalizumab du fait du caractère chronique de la maladie et des incertitudes quant aux risques cardiovasculaires et aux risques liés à un traitement immunosuppresseur à long terme, notamment de cancer.

08.4 Programme d'études

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Stratégie thérapeutique :

Selon les recommandations internationales de l'EAACI/GA²LEN/EDF/WAO actualisées en 2012⁷, l'objectif du traitement est de soulager les symptômes.

En premier, il s'agit de supprimer les facteurs aggravants de l'urticaire chronique spontanée.

La prise en charge médicamenteuse comporte en première intention les anti-histaminiques anti-H1, de préférence de seconde génération non sédatifs, pris quotidiennement de façon préventive (même en l'absence de symptômes) à la dose de 1 comprimé/jour.

Si les symptômes persistent après 2 semaines de traitement, la posologie de l'anti-H1 peut être augmentée jusqu'à 4 fois la dose recommandée (posologie hors AMM).

Si les symptômes persistent 1 à 4 semaines après cette modification thérapeutique, il est recommandé d'ajouter aux anti-H1 pris jusqu'à 4 fois la dose recommandée par l'AMM, l'omalizumab ou d'autres traitements utilisés hors AMM (ciclosporine ou montélukast).

⁷: Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C et al. EAACI/GA2-LEN/EDF/WAO guideline: management of urticarial. Allergy 2009;64:1427-43.

Les recommandations françaises plus anciennes issues de la conférence de consensus de 2003, organisée à l'initiative de la Société française de dermatologie (SFD) et d'une dizaine de sociétés savantes et associations françaises et sous l'égide de l'ANAES, recommandent en première intention l'utilisation des anti-histaminiques anti-H1, de préférence de seconde génération. L'échec du traitement ne s'envisage qu'après 4 à 8 semaines de traitement bien conduit. Il n'est pas mentionné d'augmenter la posologie de l'anti-H1.

En seconde intention, il est proposé de remplacer l'anti-H1 de seconde génération par une autre molécule de cette classe ou d'associer un second anti-H1 (faible niveau de preuve).

En cas d'échec de cette 2^{ème} ligne de traitement, il est proposé une discussion pluridisciplinaire en milieu spécialisé au cas par cas. Des molécules hors AMM sont utilisées sur la base de données de la littérature (doxépine, anti-histaminique anti-H2, anti-leucotriène, ciclosporine), toutefois, ces traitements ne sont pas recommandés du fait d'un faible niveau de preuve et de résultats contradictoires.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique :

XOLAIR est un traitement 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.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ 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 études⁸ 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 :

⁸ Maurer M. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. Allergy 2011;66:317-30.

- de l'amélioration absolue du score UAS7 entre 10 et 12 points à 12 semaines cliniquement pertinente (> au seuil de 10 points⁹),
 - 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,
 - 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 semaines¹⁰,
 - 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, est modéré dans l'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 ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'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 » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Considérant son efficacité sur l'UCS à court terme et en l'absence d'alternative thérapeutique, XOLAIR 150 mg apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'urticaire chronique spontanée, en traitement additionnel, chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1.

⁹ 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.

¹⁰ Shikier, 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.

010.3 Population cible

La population cible est définie par les patients ayant une UCS en échec aux antihistaminiques anti-H1 jusqu'à 4 fois la dose approuvée par l'AMM.

Les données disponibles sur l'épidémiologie de l'UC et plus particulièrement sur l'UCS sont limitées. Selon les études, la prévalence de l'UC dans la population est de 0,5 à 1 %¹¹. Une étude espagnole récente rapporte une prévalence de 0,6 % dans la population générale¹².

L'UCS est la plus fréquente des UC avec une proportion qui varie selon les études de 50 à 93 %^{13,14}.

Par ailleurs, l'épidémiologie de l'UC en France, la prise en charge des patients en vie réelle et la réponse aux différentes lignes de traitement, sont peu documentées dans la littérature. Dans ce contexte, une étude non interventionnelle rétrospective a été mise place par Novartis dans le but d'évaluer la prévalence de l'UCS parmi les patients souffrant d'UC (étude ETNA¹⁵) en France. D'après les résultats de cette étude, la prévalence des patients atteints d'UCS parmi les patients souffrant d'urticaire chronique dans la population française serait de 79,5 % et que parmi eux 8,2 % présenteraient une réponse insuffisante aux antihistaminiques anti-H1 jusqu'à 4 fois la posologie de l'AMM.

La taille de la population française âgée de plus de 12 ans étant d'environ 54,5 millions (données de l'INED au 1^{er} janvier 2014), il y aurait, sur la base d'une prévalence de l'UC de 0,6 %, 327 000 patients de plus de 12 ans atteints d'UC en France.

En conséquence, la proportion de patients de plus de 12 ans souffrant d'UCS présentant une réponse insuffisante aux antihistaminiques anti-H1 jusqu'à 4 fois la posologie de l'AMM (4 comprimés par jour) serait d'environ 21 000 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► 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.

► Demandes de données

La Commission de la transparence souhaite disposer de données complémentaires à long terme sur les conditions d'utilisation de XOLAIR en pratique réelle dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée, en vue sa réévaluation dans un délai de 2 ans, sur les points suivants :

- les caractéristiques des patients mis sous traitement par XOLAIR (notamment diagnostic de l'urticaire chronique spontanée, ancienneté et sévérité de la maladie, traitements antérieurs, posologie du traitement anti-histaminiques H1) ;

¹¹ Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, Canonica GW, Church MK, Godse KV, Grattan CE, Greaves MW, Hide M, Kalogeromitros D, Kaplan AP, Saini SS, Zhu XJ, Zuberbier T. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy*. 2011;66:317-30.

¹² Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, García Abujeta JL, Gonzalo MA, Leonart R, Martínez Cócera C, Rodríguez A, Ferrer M. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14:214-20

¹³ Barlow RJ, Warburton F, Watson K, Black AK, Greaves MW. Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29:954-8

¹⁴ Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:645-57; quiz 657-60.

¹⁵ Thénie C, et al. Étude NAtionale rétrospective sur le profil et la prise en charge des patients souffrant d'urticaire chronique (Étude ETNA). Rapport final. Avril 2015. Abstract suppl. JAAD 2015.

- durée du traitement par XOLAIR, critères de poursuite du traitement au-delà de 6 mois, critères d'arrêt ou de reprise du traitement ;
- pourcentage de rémissions complètes à 6 mois et à plus long terme ;
- tolérance à long terme.