



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

OMALIZUMAB

(Xolair — Novartis Pharma Canada inc.)

Indication : l'urticaire chronique idiopathique

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'ajouter l'omalizumab aux listes de médicaments dans le traitement de l'urticaire chronique idiopathique (UCI) chez l'adolescent et l'adulte lorsque les symptômes persistent en dépit de la prise d'un antihistaminique H₁, pour autant que le critère clinique et les conditions ci-dessous soient respectés :

Critère clinique :

- UCI d'intensité modérée ou prononcée qui demeure symptomatique (présence de papules ou démangeaison) en dépit d'un traitement médicamenteux oral optimal.

Condition :

- Baisse de prix importante.
- Première cure de six mois.

Motifs de la recommandation :

1. Trois essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR), les études ASTERIA I, ASTERIA II et GLACIAL, démontrent que l'omalizumab, à raison de 150 mg ou 300 mg toutes les quatre semaines durant 12 semaines, amène une atténuation statistiquement significative des symptômes de l'UCI (mesurée à l'aide de l'échelle d'activité de la maladie pendant sept jours [UAS7 pour Urticaria Activity Score]).
2. Les données sur l'efficacité comparative issues des essais cliniques examinés se limitent à une période de traitement de 24 semaines; par conséquent, les preuves sont insuffisantes pour appuyer un traitement initial plus long.
3. Au prix indiqué de 612 \$ le flacon, le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) estime que le cout différentiel de l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) associé à l'omalizumab à la dose de 300 mg jumelé aux soins usuels, comparativement à ces seuls soins usuels, dépasse les 120 000 \$; il juge donc que l'omalizumab n'est pas rentable à ce prix.

Programme commun d'évaluation des médicaments

À souligner :

Le Comité note qu'un second traitement par l'omalizumab, après un premier de 24 semaines, peut être bénéfique dans certains cas; toutefois, il est impossible d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement subséquent par l'omalizumab en raison de l'absence de données.

Contexte :

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé, produit par la technique de l'ADN recombinant, de la famille des immunoglobulines G (IgG) et dirigé contre les immunoglobulines E (IgE); en se liant à l'IgE, il empêche celle-ci de se fixer à ses récepteurs hautement sélectifs sur les mastocytes et les cellules basophiles pour ainsi contrecarrer la dégranulation des mastocytes et des cellules basophiles et la libération d'histamine. L'omalizumab est indiqué dans le traitement de l'UCI chez l'adolescent et l'adulte qui demeurent symptomatiques en dépit d'un traitement antihistaminique (H₁) et dans le traitement de l'asthme persistant d'intensité modérée ou grave chez l'adolescent et l'adulte dont les symptômes ne sont pas suffisamment maîtrisés par la corticothérapie en inhalation.

L'omalizumab se présente sous la forme d'une poudre lyophilisée stérile pour reconstitution en flacons à usage unique renfermant 150 mg; après reconstitution, la solution s'administre par injection sous-cutanée. Dans le traitement de l'UCI, un professionnel de la santé injecte une dose de 150 mg ou de 300 mg toutes les quatre semaines.

Résumé des considérations du CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : un examen méthodique d'ECR et d'études pivots, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux.

Observations de patients

Voici le résumé des observations transmises par un groupe de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- Les poussées d'UCI sont imprévisibles, le moment comme l'intensité, ce qui génère de l'anxiété, perturbe le sommeil et le régime alimentaire et entrave la possibilité d'occuper un emploi. Une majorité de patients en perdent de la confiance en eux et tendent à camoufler les zones cutanées atteintes.
- La maladie a de lourdes répercussions sur la famille et les aidants. Ces derniers doivent composer avec l'anxiété et les symptômes dépressifs du patient et l'aider dans ses soins d'hygiène, pour se vêtir, se laver et accomplir d'autres tâches de cette nature.
- Les options thérapeutiques actuelles ne sont pas toutes forcément efficaces et causent pour certaines des effets indésirables intolérables.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM couvre trois ECR de phase 3 multicentriques, à double insu et comparatifs avec placebo : ASTERIA I (N = 319) qui s'étend sur 24 semaines, ASTERIA II (N = 323) qui s'étale sur 12 semaines et GLACIAL (N = 336), sur 24 semaines. Dans les études ASTERIA I et ASTERIA II, les participants sont répartis au hasard dans un rapport de 1:1:1:1 dans quatre groupes : trois groupes d'omalizumab (75 mg, 150 mg et 300 mg) et le groupe du placebo. Les participants sont des adultes ou des adolescents atteints d'UCI réfractaire qui

prennent des antihistaminiques H₁ à une dose standard. On leur administre la première dose du médicament à l'étude le jour un et les doses subséquentes à intervalle de quatre semaines. Au Canada, l'omalizumab est commercialisé dans cette indication aux doses de 150 mg et de 300 mg seulement. Par conséquent, le PCEM n'a pas tenu compte des données sur l'omalizumab à la dose de 75 mg dans son examen méthodique.

L'étude GLACIAL compare l'omalizumab à la dose de 300 mg et le placebo (3:1). Les participants sont des adultes ou des adolescents atteints d'UCI réfractaire traités par un antihistaminique H₁ à une dose pouvant aller jusqu'au quadruple de la dose recommandée et un antagoniste H₂ ou un antagoniste des récepteurs des leucotriènes ou les deux. L'administration des médicaments et la surveillance sont les mêmes que dans les études ASTERIA I et ASTERIA II. Les trois études prévoient une période de suivi sans traitement de 16 semaines.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de son examen méthodique.

- L'activité de la maladie selon l'échelle UAS7 — Les aspects notés à l'échelle Urticaria Activity Score (UAS) sont consignés tous les jours par le patient dans un journal électronique. La notation quotidienne consiste en la somme du score d'intensité de la démangeaison et du score de papules. Le score UAS7 représente la somme des scores UAS quotidiens d'une semaine; plus le score est haut, plus les symptômes sont prononcés. L'écart minimal d'importance clinique pour cette échelle va de 9,5 à 10,5. Le score UAS7 a été utilisé pour évaluer les aspects ci-dessous :
 - La variation du début de l'étude aux semaines 12 et 24.
 - La proportion de patients dont le score UAS7 ≤ 6 aux semaines 12, 24, 28 et 40.
 - La proportion de patients présentant une réponse complète (UAS7 = 0) aux semaines 12 et 24.
 - Le délai d'écart minimal d'importance clinique à l'échelle UAS7.
 - La proportion de personnes ayant répondu au traitement chez qui cette réponse se maintient (UAS7 ≤ 6) les semaines 28 ou 40.
 - Le délai de rechute chez les personnes ayant répondu au traitement à la semaine 12 ou 24.
- Le score hebdomadaire d'intensité de la démangeaison (WISS pour Weekly Itch Severity Score) — La somme des scores quotidiens d'intensité de la démangeaison de sept jours consécutifs. L'écart minimal d'importance clinique va de 4,5 à 5,0.
- Le score hebdomadaire de papules (WNHS pour Weekly Number of Hives Score) — La somme des scores quotidiens de papules de sept jours consécutifs. L'écart minimal d'importance clinique va de 5,0 à 5,5.
- L'indice dermatologique de qualité de vie (DLQI pour Dermatology Life Quality Index) — Questionnaire de 10 items évaluant six aspects pouvant influencer sur la qualité de vie : les symptômes et les sensations, les activités de la vie quotidienne, les activités de loisir, le travail ou les études, les relations personnelles et le traitement. Plus le score est haut, plus la qualité de vie s'est détériorée. L'écart minimal d'importance clinique dans le cas de l'UCI varie de 2,24 à 3,10.
- Le questionnaire sur la qualité de vie de la personne atteinte d'urticaire chronique (CU-Q2oL) — Instrument de mesure de la qualité de vie validé, adapté précisément à la personne atteinte d'UCI, comportant 23 items, que la personne remplit elle-même et

évaluant six dimensions de la qualité de vie : le prurit, l'enflure, les répercussions sur les activités, les troubles de sommeil, les contraintes et l'apparence. Les notes CU-Q2oL sont transposées sur une échelle allant de 0 à 100; plus le score est haut, plus la qualité de vie s'est détériorée. L'écart minimal d'importance clinique est inconnu.

- Le questionnaire EuroQol à cinq dimensions (EQ-5D) — Instrument générique de mesure de la qualité de vie recouvrant cinq dimensions de la santé : la mobilité, l'autonomie, les activités courantes, la douleur ou le malaise et l'anxiété ou la dépression; l'état de santé du jour sous ces angles est noté à une échelle visuelle analogique. Les notes pondérées produisent l'indice EQ-5D, plus il est élevé, plus la santé en général est bonne.
- L'ensemble des incidents indésirables, les incidents indésirables graves, les abandons pour cause d'effets indésirables et les effets néfastes notables.

Les études ASTERIA I et ASTERIA II ont pour principal objectif d'évaluer si l'omalizumab est supérieur au placebo dans l'amélioration du score d'intensité de la démangeaison (WISS) au terme de 12 semaines. Le principal objectif de l'étude GLACIAL consiste à évaluer l'innocuité de l'omalizumab par comparaison avec le placebo.

Efficacité

- L'omalizumab aux doses de 150 mg et de 300 mg se révèle statistiquement supérieur au placebo dans l'amélioration de l'état des patients sous les angles des scores UAS7, WISS et WNHS dans les trois études en question. La différence moyenne selon les moindres carrés (DM MC) (omalizumab 150 mg et 300 mg contre placebo) va comme suit :
 - Variation du score UAS7 :
 - ASTERIA I : -6,54 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -10,33 à -2,75) et -12,80 (IC à 95 % de -16,44 à -9,16);
 - ASTERIA II : -7,69 (IC à 95 % de -11,49 à -3,88) et -12,40 (IC à 95 % de -16,13 à -8,66);
 - GLACIAL : -10,02 (IC à 95 % de -13,17 à -6,86) à la dose de 300 mg.
 - Variation du score WISS :
 - ASTERIA I : -2,95 (IC à 95 % de -4,72 à -1,18) et -5,80 (IC à 95 % de -7,49 à -4,10);
 - ASTERIA II : -3,04 (IC à 95 % de -4,85 à -1,24) et -4,81 (IC à 95 % de -6,49 à -3,13);
 - GLACIAL : -4,52 (IC à 95 % de -5,97 à -3,08) à la dose de 300 mg.
 - Variation du score WNHS :
 - ASTERIA I : [] (IC à 95 % de [] à []) et [] (IC à 95 % de -9,10 à []);
 - ASTERIA II : -4,51 (IC à 95 % de -6,65 à -2,36) et -7,09 (IC à 95 % de -9,26 à -4,93);
 - GLACIAL : -5,90 (IC à 95 % de -7,72 à -4,07) à la dose de 300 mg.
- Les patients traités par l'omalizumab sont en plus grande proportion, dans une mesure statistiquement significative, à présenter une réponse sur la foi d'un écart minimal d'importance clinique à l'échelle UAS7 que les patients prenant le placebo. Le rapport de risque de réponse UAS7 (écart minimal d'importance clinique) de l'omalizumab (150 mg et 300 mg) par opposition au placebo va comme suit :
 - ASTERIA I : [] (IC à 95 % de [] à []) et [] (IC à 95 % de [] à []);
 - ASTERIA II : [] (IC à 95 % de [] à []) et [] (IC à 95 % de [] à []);
 - GLACIAL : [] (IC à 95 % de [] à []) à la dose de 300 mg.

- À l'exception du groupe de l'omalizumab à la dose de 150 mg de l'étude ASTERIA I, la variation de l'indice DLQI et du score au questionnaire CU-Q2oL est statistiquement significative et en faveur du traitement par l'omalizumab. La DM MC (150 mg et 300 mg contre placebo) va comme suit :
 - Variation de l'indice DLQI :
 - ASTERIA I : -1,31 (IC à 95 % de -3,46 à 0,84) et -4,08 (IC à 95 % de -5,96 à -2,20);
 - ASTERIA II : -2,51 (IC à 95 % de -4,64 à -0,38) et -3,79 (IC à 95 % de -5,85 à -1,73);
 - GLACIAL : -4,67 (IC à 95 % de -6,28 à -3,06) à la dose de 300 mg.
 - Variation du score CU-Q2oL :
 - ASTERIA I : -3,9 (IC à 95 % de -11,2 à 3,4) et -10,6 (IC à 95 % de -17,2 à -4,0);
 - ASTERIA II : -8,2 (IC à 95 % de -14,3 à -2,1) et -14,0 (IC à 95 % de -19,8 à -8,2);
 - GLACIAL : -13,4 (IC à 95 % de -18,2 à -8,6) à la dose 300 mg.
- À l'exception du groupe de l'omalizumab à la dose de 300 mg de l'étude ASTERIA I ($P = 0,0062$), la différence entre l'omalizumab et le placebo sur le plan de la variation du score au questionnaire EQ-5D n'est pas statistiquement significative.
- Pour la majorité des paramètres d'efficacité évalués après la période de suivi sans traitement de 16 semaines, l'écart statistiquement significatif par rapport au placebo ne se maintient pas.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La proportion de patients subissant un incident indésirable grave à tout le moins va comme suit :
 - ASTERIA I : 3,4 % pour l'omalizumab à raison de 150 mg, 0 % pour l'omalizumab à raison de 300 mg et 5,0 % pour le placebo;
 - ASTERIA II : 0 % pour l'omalizumab à raison de 150 mg, 2,5 % pour l'omalizumab à raison de 300 mg et 2,5 % pour le placebo.
 - GLACIAL : 2,8 % pour l'omalizumab à raison de 300 mg et 3,6 % pour le placebo.
- La proportion de patients qui subissent un incident indésirable à tout le moins va comme suit :
 - ASTERIA I : 69,0 % pour l'omalizumab à la dose de 150 mg, 56,8 % pour l'omalizumab à la dose de 300 mg et 51,3 % pour le placebo;
 - ASTERIA II : 47,7 % pour l'omalizumab à la dose de 150 mg, 44,3 % pour l'omalizumab à la dose de 300 mg et 40,5 % pour le placebo;
 - GLACIAL : 65,1 % pour l'omalizumab à la dose de 300 mg et 63,9 % pour le placebo.
- La rhinopharyngite et la céphalée sont les incidents indésirables les plus fréquemment rapportés. Dans toutes les études, la proportion de patients aux prises avec des céphalées est plus grande dans les groupes de l'omalizumab que dans les groupes du placebo.
- La proportion de patients qui mettent un terme prématurément à leur participation en raison d'effets indésirables va comme suit :
 - ASTERIA I : 2,3 % du groupe de l'omalizumab 150 mg, 1,2 % du groupe de l'omalizumab 300 mg et 2,5 % du groupe du placebo;
 - ASTERIA II : 1,1 % du groupe de l'omalizumab 150 mg, 0 % du groupe de l'omalizumab 300 mg et 1,3 % du groupe du placebo;
 - GLACIAL : 1,2 % du groupe de l'omalizumab 300 mg et 1,2 % du groupe du placebo.

Cout et rentabilité

L'analyse cout-utilité du fabricant compare l'omalizumab jumelé aux soins usuels et les soins usuels seuls dans un horizon temporel de 20 ans et la perspective d'un système de santé public dans le traitement de l'UCI d'intensité modérée ou grave chez des adolescents de 12 ans ou plus et des adultes qui demeurent symptomatiques ($UAS7 \geq 16$) en dépit des soins usuels. Le fabricant a envisagé trois scénarios selon la dose d'omalizumab (150 mg ou 300 mg) et la définition des soins usuels :

- Scénario 1 : comparaison entre omalizumab à raison de 300 mg comme médicament de troisième ou quatrième intention combiné aux soins usuels, qui s'entendent d'un antihistaminique H_1 à une dose allant jusqu'au quadruple de la dose standard et d'un antagoniste H_2 , d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes ou des deux, et les soins usuels seuls.
- Scénario 2 : comparaison entre omalizumab à raison de 150 mg comme médicament de deuxième intention combiné aux soins usuels, qui désignent un antihistaminique H_1 à une dose standard, et les soins usuels seuls.
- Scénario 3 : comparaison entre omalizumab à raison de 300 mg comme médicament de deuxième intention combiné aux soins usuels, qui désignent un antihistaminique H_1 à une dose standard, et les soins usuels seuls.

Le modèle prévoit cinq états de santé principaux selon l'échelle UAS7 : urticaire grave (score de 28 à 42), urticaire modérée (score de 16 à 27), urticaire d'intensité légère (score de 7 à 15), urticaire bien maîtrisée (score de 1 à 6) et exempt d'urticaire (score de 0). Les patients sont d'abord au stade de l'urticaire modérée ou grave et ils traversent les cycles de la modélisation toutes les quatre semaines pendant 24 semaines. Les patients qui répondent au traitement au terme de 24 semaines ($score\ UAS7 \leq 6$) sont admissibles au traitement de nouveau s'ils connaissent une rechute ($score\ UAS7 \geq 16$). Le cheminement du patient varie également selon qu'il jouit d'une rémission spontanée des symptômes ou qu'il abandonne le traitement. Les données sur l'efficacité et l'innocuité proviennent des essais cliniques ASTERIA I, ASTERIA II et GLACIAL, tandis que les coefficients d'utilité sont issus des données regroupées de ces essais cliniques. Le fabricant en arrive aux rapports cout-utilité différentiels (RCUD) de 52 213 \$, de 57 193 \$ et de 81 210 \$ pour l'omalizumab à la dose de 300 mg jumelé aux soins usuels comparativement aux soins usuels seuls dans l'analyse des scénarios 1, 2 et 3.

Le PCEM a cerné des aspects de l'évaluation économique présentée par le fabricant qui en limitent la portée :

- Le fabricant n'a pas prévu la possibilité que l'effet du traitement s'estompe.
- L'incertitude règne quant aux taux de rémission naturelle (la documentation fait état de taux plus hauts que ceux dont il est question dans l'analyse de référence du fabricant).
- Le fabricant postule que le patient présentant de l'UCI d'intensité légère après un premier traitement ne serait pas soumis de nouveau au traitement s'il subissait une rechute, ce qui est incertain.

Dans sa propre analyse, le PCEM examine la dose de 300 mg d'omalizumab étant donné que la dose de 150 mg ne produit pas de réponse d'importance clinique du point de vue de l'échelle UAS7 aux semaines 12 et 24. À la dose de 300 mg en injection sous-cutanée toutes les quatre semaines, l'omalizumab, en tant que médicament de deuxième, troisième ou quatrième intention jumelé aux soins usuels chez les patients dont la maladie est réfractaire aux

antihistaminiques H₁, est associé à un RCUD qui dépasse les 120 000 \$ l'AVAQ comparativement aux soins usuels seuls, selon les calculs du PCEM. Si le prix baissait de 60 %, le RCUD serait de 50 764 \$ si l'omalizumab était prescrit en deuxième intention et de 43 606 \$ s'il était prescrit en troisième ou quatrième intention.

Au prix de 612 \$ le flacon à usage unique de 150 mg et à la posologie recommandée de 150 mg ou 300 mg toutes les quatre semaines, le cout annuel du traitement par l'omalizumab revient à 7 956 \$ (dose de 150 mg) ou à 15 912 \$ (dose de 300 mg).

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- Conformément aux lignes directrices de pratique clinique publiées par l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique, le Global Allergy and Asthma European Network, le European Dermatology Forum et la World Allergy Organization, les cliniciens au Canada prescrivent habituellement l'antihistaminique H₁ de deuxième génération à la dose maximale tolérée, qui peut aller jusqu'au quadruple de la dose standard, avant d'ajouter d'autres médicaments lorsque les symptômes ne sont pas bien maîtrisés.
- Dans les études ASTERIA I et ASTERIA II, même si l'écart avec le placebo est statistiquement significatif, l'omalizumab à la dose de 150 mg n'amène pas de réponse d'importance clinique du point de vue des scores UAS7, WISS ou WNHS conformément à l'écart minimal d'importance clinique établi.
- La monographie d'omalizumab publiée au Canada précise qu'une étude observationnelle quinquennale démontre une hausse disproportionnée des troubles cardiovasculaires et cérébrovasculaires chez les personnes traitées par l'omalizumab comparativement aux personnes qui n'ont pas pris ce médicament.

Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- Les essais cliniques examinés ne prévoient que 24 semaines de traitement; par conséquent, l'efficacité à long terme de l'omalizumab dans le traitement de l'UCI reste à déterminer.
- Rien ne dit de quelle façon ou à quel moment cesser le traitement ni l'amorcer de nouveau le cas échéant.
- Aucune étude ne compare directement l'omalizumab à des médicaments oraux moins coûteux indiqués dans le traitement de l'UCI (montélukast ou cyclosporine A, par exemple).

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 8 avril 2015

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Un membre n'a pas participé aux délibérations et n'a pas voté en raison d'un conflit d'intérêts.

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.