

XOLAIR^{MC} – Urticaire chronique idiopathique

JUIN 2016

Marque de commerce : Xolair

Dénomination commune : Omalizumab

Fabricant : Novartis

Forme : Poudre pour injection sous-cutanée

Teneur : 150 mg

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – À moins que certaines conditions soient respectées

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter Xolair^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'urticaire chronique idiopathique, à moins que les conditions suivantes soient respectées. Le cas échéant, une indication reconnue est proposée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement des personnes souffrant d'urticaire chronique idiopathique modérée ou grave depuis au moins 6 mois, dont le score selon l'échelle Urticaria Activity Score 7 (UAS7) est égal ou supérieur à 16 malgré l'utilisation d'antihistaminiques à doses optimisées.

Lors d'une demande de retraitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer une rechute (définie par un score UAS7 égal ou supérieur à 16) à la suite d'une réponse satisfaisante au traitement précédent (composé de 6 injections). Une réponse satisfaisante est définie par un score UAS7 égal ou inférieur à 6.

Les autorisations sont accordées pour une durée maximale de 24 semaines à raison d'une dose de 150 mg ou de 300 mg toutes les 4 semaines.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui, en se liant aux immunoglobulines E (IgE), bloque les interactions entre ces dernières et leurs récepteurs présents sur les mastocytes et les basophiles. Cela a pour effet d'inhiber la libération des médiateurs

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

inflammatoires tels que l'histamine, les leucotriènes et les cytokines. Il est notamment indiqué pour « le traitement des adultes et des adolescents (de 12 ans et plus) présentant une urticaire chronique idiopathique (UCI) chez qui les symptômes persistent après la prise d'antihistaminiques H1 ». L'omalizumab s'administre par voie sous-cutanée à raison de 150 mg ou de 300 mg toutes les 4 semaines. Il s'agit de la première évaluation de Xolair^{MC} pour le traitement de l'UCI par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'UCI est une condition caractérisée par l'apparition soudaine et spontanée de plaques d'urticaire prurigineuses accompagnées ou non d'angioœdème et persistant depuis plus de 6 semaines. Cela serait causé par la présence de mastocytes ayant une propension accrue à s'activer et à libérer de l'histamine. Après 5 ans, la majorité des patients souffrant d'UCI présentent une rémission spontanée. Toutefois, la présence d'angioœdème, la gravité de l'urticaire et un résultat positif au test cutané au sérum autologue constituent des facteurs de gravité et sont associés à une plus longue durée de la condition. Certains patients peuvent être affectés pendant une ou exceptionnellement, plusieurs dizaines d'années. L'UCI a une incidence significative sur la qualité de vie qui est d'autant plus importante en présence d'angioœdème, de prurit grave ou de troubles du sommeil. Les répercussions se traduisent par un manque d'énergie, des bouleversements émotionnels, un dysfonctionnement social, professionnel ou académique et des troubles anxieux voire dépressifs.

Au Québec, 0,5 % à 1,0 % de la population souffrirait d'UCI. En première intention, la prise en charge actuelle repose sur des antihistaminiques H1 non sédatifs utilisés aux doses usuelles. Près de 30 % des patients souffrant d'UCI présenteraient une réponse insuffisante aux doses usuelles d'antihistaminiques H1. Chez la population dont les symptômes persistent après deux semaines, les plus récentes lignes directrices recommandent de procéder à une augmentation graduelle des doses d'antihistaminiques jusqu'à un maximum de quatre fois la dose usuelle. Lorsque les traitements de première intention sont insuffisants à la maîtrise des symptômes, des antihistaminiques H2 sont parfois utilisés ainsi que des antagonistes des récepteurs des leucotriènes. Les corticostéroïdes systémiques sont utilisés lors d'exacerbations pour de courtes périodes. En dernier lieu, faute d'autres options, certains cliniciens ont recours à des traitements dont le profil d'innocuité est très défavorable, comme la cyclosporine.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études ASTERIA I (Saini 2015) et ASTERIA II (Maurer 2013) complétées par l'étude GLACIAL (Kaplan 2013) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Les études ASTERIA I et ASTERIA II sont des essais de phase III multicentriques, à répartition aléatoire, contrôlés par placebo et réalisés à double insu. Elles ont pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'omalizumab en ajout aux antihistaminiques H1, chez des sujets âgés de 12 ans à 75 ans souffrant d'UCI modérée à grave et qui demeurent symptomatiques malgré la prise d'antihistaminiques aux doses recommandées. L'intensité modérée à grave est caractérisée par un score égal ou supérieur à 16 selon l'échelle *Urticaria Activity Score 7* (UAS7). Les patients inclus dans les études souffraient d'UCI depuis plus de 5 ans. Ces derniers recevaient 75 mg, 150 mg, 300 mg d'omalizumab ou un placebo administrés par voie sous cutanée toutes les 4 semaines pendant une période de 24 semaines dans ASTERIA I et

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

de 12 semaines dans ASTERIA II. Les études comportaient également une période de suivi de 16 semaines au cours desquelles l'omalizumab n'était pas administré. Le paramètre principal d'évaluation est l'évolution de la symptomatologie mesurée à l'aide du score hebdomadaire de gravité du prurit (*Itch Severity Score (ISS)*) à la semaine 12. Les principaux résultats de ces études, présentés selon l'analyse en intention de traiter, figurent dans le tableau qui suit. À noter que seuls les résultats portant sur les deux doses approuvées par Santé Canada sont présentés.

Principaux résultats des études ASTERIA I (Saini 2014) et ASTERIA II (Maurer 2013)

Paramètres d'évaluation (semaine 12)	ASTERIA I			ASTERIA II		
	Placebo n = 80	Omalizumab 150 mg n = 80 (valeur p) ^a	Omalizumab 300 mg n = 81 (valeur p) ^a	Placebo n = 79	Omalizumab 150 mg n = 82 (valeur p) ^a	Omalizumab 300 mg n = 79 (valeur p) ^a
Score ISS ^{b,c}	-3,63 (s.o.)	-6,66 (p = 0,0012)	-9,40 (p < 0,0001)	-5,1	-8,1 (p = 0,0001)	-9,8 (p < 0,0001)
Score UAS7 ^{d,e}	-8,01	-14,44 (p = 0,0008)	-20,75 (p < 0,0001)	-10,4	-17,9 (p < 0,001)	-21,7 (p < 0,001)
Proportion de répondants au score UAS7 ^f	11,3 %	40,0 % (p < 0,0001)	51,9 % (p < 0,0001)	19 %	42,7 % (p < 0,01)	65,8 % (p < 0,001)
Proportion de répondants au score ISS ^g	36,3 %	56,3 % (p = 0,0226)	75,3 % (p < 0,0001)	48,1 %	69,5 % (p < 0,05)	78,5 % (p < 0,05)
Variation du score DLQI ^{h,i}	-6,13	-8,00 (p = 0,2286)	-10,29 (p < 0,0001)	-6,1	-8,3 (p = 0,02)	-10,2 (p < 0,001)

a Par rapport au placebo

b *Itch Severity Score* ou échelle de gravité du prurit. Il constitue un score d'évaluation hebdomadaire de la gravité du prurit par le patient. Il varie de 0 à 21. Une amélioration cliniquement significative se traduit par une réduction ≥ 5 points de ce score.

c Variation moyenne du score hebdomadaire obtenu sur l'échelle ISS, entre le début de l'étude et la semaine 12.

d Variation moyenne du score *Urticaria activity score over 7 days*, entre le début de l'étude et la semaine 12.

e Le score UAS7, qui varie de 0 à 42, constitue un score d'évaluation de l'intensité du prurit (sur 21) et du nombre de papules (sur 21) par le patient. Une amélioration cliniquement significative se traduit par une réduction du score d'au moins 9,5 à 10,5 points.

f Un patient est considéré comme répondant selon le score UAS7 lorsque ce dernier est ≤ 6 .

g Un patient est considéré comme répondant selon le score ISS lors d'une réduction de 5 points ou plus de ce score.

h Variation moyenne du score *Dermatology Life Quality Index*, entre le début de l'étude et la semaine 12.

i Le score DLQI, qui varie de 0 à 30, reflète les conséquences d'une maladie dermatologique sur la qualité de vie des patients. Le score est d'autant plus élevé que la qualité de vie est altérée. Une amélioration cliniquement significative se traduit par une réduction du score de 5 points.

Ces études sont jugées de bonne qualité méthodologique. Certaines limites sont toutefois identifiées :

- La durée des études ainsi que le fait que les patients inclus dans les études ASTERIA I et II ne recevaient pas des antihistaminiques aux doses optimisées portent atteinte à la validité externe des résultats de ces essais.
- L'ampleur de l'effet de l'omalizumab sur la proportion de journées sans angioœdème est difficile à apprécier en raison de l'importance du nombre de journées sans angioœdème dans le groupe recevant le placebo. Le caractère sporadique de l'angioœdème pourrait notamment expliquer ce constat.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Les effets indésirables sont présentés sommairement dans la publication et leur nature n'est pas précisée.
- Les résultats d'efficacité et d'innocuité dans les sous-groupes de patients âgés de moins de 18 ans et de plus de 65 ans ne sont pas présentés distinctement. Leur plus faible représentation dans les études complexifie la généralisation des résultats à ces sous-groupes.

Les résultats de ces études démontrent que l'omalizumab est supérieur au placebo en termes de réduction des symptômes de l'urticaire et d'amélioration de la qualité de vie. L'amélioration du score de gravité de l'urticaire et de ses composantes est cliniquement significative pour chacune des doses de 150 mg et 300 mg à la semaine 12. Les résultats d'ASTERIA I confirment que les bénéfices observés dans chaque groupe se maintiennent jusqu'à 24 semaines de traitement. À l'arrêt du traitement, les scores de gravité du prurit des groupes ayant préalablement reçu de l'omalizumab augmentent jusqu'à des scores comparables à ceux du groupe placebo tout en demeurant inférieurs aux valeurs initiales. Ces essais ne permettent toutefois pas d'apprécier l'effet de l'omalizumab sur l'angioedème; ce symptôme est par ailleurs associé à la gravité et à la durée de la condition, à des hospitalisations ainsi qu'à une altération importante de la qualité de vie des patients.

L'amélioration de la qualité de vie procurée par l'omalizumab est cliniquement significative. Elle semble aller de pair avec la réduction du prurit et du nombre de papules. En ce qui a trait au profil d'innocuité, les effets indésirables sont majoritairement d'intensité faible à modérée. Les céphalées, l'arthralgie et les réactions au site d'injection sont les effets indésirables les plus fréquents dans les groupes ayant reçu l'omalizumab.

L'étude GLACIAL est une étude multicentrique, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et réalisée à double insu au cours d'une période de 40 semaines. Elle a pour objectif d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'omalizumab par rapport à celles d'un placebo chez 336 patients âgés de 12 ans à 75 ans. Les sujets souffraient d'UCI modérée à grave malgré la prise d'antihistaminiques H1, utilisés à des doses pouvant aller jusqu'à 4 fois la dose approuvée et pris en association avec des antihistaminiques H2 ou des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes. L'intensité modérée à grave est caractérisée par un score UAS7 égal ou supérieur à 16. Les patients inclus dans l'étude recevaient 300 mg d'omalizumab ou un placebo administrés par voie sous cutanée toutes les 4 semaines pendant une période de 24 semaines suivie d'une période de 16 semaines sans traitement. La durée moyenne de leur maladie était de 7 ans. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la tolérabilité et le profil d'innocuité de l'omalizumab. L'efficacité constituait l'un des paramètres secondaires d'évaluation.

Les résultats de cette étude confirment le profil d'innocuité favorable de l'omalizumab. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les céphalées, la fatigue et des infections des voies respiratoires supérieures. Bien qu'ils constituent un objectif secondaire, les résultats tendent à confirmer l'efficacité de l'omalizumab à la dose de 300 mg par rapport au placebo pour l'ensemble des paramètres évalués, notamment sur le prurit, la gravité de l'urticaire et la qualité de vie.

Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique. La population incluse est plus représentative de celle qui serait traitée au Québec en raison de la nature et des doses des thérapies reçues antérieurement. Aucune analyse par groupe d'âge ne semble avoir été

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

réalisée. Ces résultats confirment cependant le profil d'innocuité acceptable de l'omalizumab lors d'un traitement d'une durée de 24 semaines.

Les études analysées permettent d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'omalizumab pour le traitement de l'UCI chez des patients ne l'ayant jamais reçu auparavant. Ainsi, l'INESSS ne dispose d'aucune donnée permettant d'apprécier l'ampleur de l'efficacité procurée par l'omalizumab pour les patients dont la durée de la maladie est de moins de 5 ans et lors de retraitements.

Besoin de santé

Les traitements actuellement utilisés pour la prise en charge de l'UCI ont pour objectif de soulager les symptômes et d'en réduire les conséquences sur la qualité de vie et le fonctionnement social, professionnel ou académique. Le besoin de santé réside dans la disponibilité d'un médicament approuvé dont le profil d'innocuité est favorable pour les patients qui ne répondent pas au traitement de première intention. En effet, l'utilisation hors indications de certaines thérapies expose les patients réfractaires aux traitements de première intention à des effets indésirables importants. Ainsi, l'omalizumab pourrait combler un besoin de santé chez les patients souffrant d'UCI réfractaire aux traitements de première intention.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de reconnaître la valeur thérapeutique de l'omalizumab pour le traitement de l'UCI.

Motifs de la position unanime

- L'efficacité et l'innocuité de l'omalizumab sont appuyées par des études dont la qualité méthodologique est jugée adéquate.
- L'omalizumab a une efficacité supérieure à celle du placebo pour la réduction du nombre de papules et de l'intensité de l'urticaire.
- Ces bénéfices persistent jusqu'à 24 semaines de traitement.
- Le profil d'innocuité est jugé favorable.
- L'amélioration du score de gravité de l'urticaire et de ses composantes est cliniquement significative pour chacune des doses de 150 mg et 300 mg.
- Son utilisation s'accompagne d'une amélioration significative de la qualité de vie.
- L'omalizumab pourrait combler un besoin de santé chez les patients souffrant d'UCI réfractaire aux traitements de première intention.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix d'un flacon de 150 mg d'omalizumab est de 612 \$. Le coût d'un traitement de 24 semaines est de 3 672 \$ ou 7 344 \$ selon qu'une dose mensuelle de 150 mg ou de 300 mg est administrée. L'omalizumab s'ajoute au traitement usuel qui est composé essentiellement d'un antihistaminique H1 non sédatif.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée évalue le ratio coût-utilité différentiel entre l'omalizumab, en ajout à un traitement usuel, et un traitement usuel employé seul chez les personnes de 12 ans ou plus atteintes d'UCI modérée ou grave qui ne répondent pas à ce dernier. Trois scénarios sont considérés : l'un est basé sur les données de l'étude

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

GLACIAL, le deuxième effectué avec la dose de 150 mg et le troisième effectué avec la dose de 300 mg reposent sur les données groupées des études ASTERIA I et II. Cette étude présente les caractéristiques suivantes :

- un modèle de Markov simule les transitions entre cinq états de santé définis selon le score UAS7, et la mort. Tous les patients reçoivent en continu le traitement antihistaminique jusqu'au moment où une rémission spontanée se manifeste et ceux du groupe omalizumab le reçoivent pendant 24 semaines. Après l'arrêt du traitement, ils peuvent avoir une rechute, qui est définie par un score UAS7 ≥ 16 . Seuls les sujets qui ont préalablement répondu à l'omalizumab (score UAS7 ≤ 6) peuvent être retraités avec ce produit lors des rechutes;
- un horizon temporel de 20 ans;
- des valeurs d'utilité colligées au moyen du questionnaire *EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire 3L* (EQ-5D-3L) provenant d'une analyse groupée des trois essais cliniques;
- une perspective d'un ministère de la santé incluant les coûts en médicaments, en suivis médicaux, en visites à l'urgence, en hospitalisation ainsi que des tests de laboratoire. Une perspective sociétale est également considérée et inclut les coûts précédents et ceux en perte de productivité associée à la maladie.

L'INESSS a analysé les 3 scénarios présentés par le fabricant où l'omalizumab est ajouté ou non à une thérapie optimisée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Ratio coût-utilité différentiel de l'omalizumab à la dose de 300 mg en ajout au traitement usuel comparativement au traitement usuel employé seul pour le traitement des patients atteints d'urticaire chronique idiopathique modérée ou grave non répondants au traitement usuel optimisé (scénario I : basé sur les données de GLACIAL)

	Omalizumab + traitement usuel	Traitement usuel	Résultats différentiels
FABRICANT (HORIZON TEMPOREL DE 20 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)			
QALY par patient			
Coût total par patient	\$	\$	\$
Ratio coût-utilité différentiel			\$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	\$/QALY gagné à \$/QALY gagné	
	Probabilistes	La probabilité est de : % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.	
INESSS (HORIZON TEMPOREL DE 10 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)			
QALY par patient	6,88 à 6,96	6,74 à 6,76	0,14 à 0,20
Coût total par patient	23 806 \$ à 23 854 \$	13 504 \$ à 14 047 \$	9 807 \$ à 10 302 \$
Ratio coût-utilité différentiel			50 796 \$/QALY gagné à 68 506 \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	46 308 \$/QALY gagné ^a à 79 100 \$/QALY gagné ^b	
	Probabilistes	La probabilité est de : 8 % à 37 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de 78 % à 99 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.	
Autres indicateurs pharmacoéconomiques	Ratio différentiel selon la réduction de prix de l'omalizumab : 10 % : 43 562 \$/QALY gagné à 59 576 \$/QALY gagné 20 % : 36 328 \$/QALY gagné à 50 647 \$/QALY gagné 30 % : 29 094 \$/QALY gagné à 41 718 \$/QALY gagné 40 % : 21 860 \$/QALY gagné à 32 789 \$/QALY gagné 50 % : 14 625 \$/QALY gagné à 23 860 \$/QALY gagné		

QALY : année de vie pondérée par la qualité

a Lorsque le taux de rémission spontanée est documenté à l'aide de l'étude de van der Valk (2002) pour les patients atteints d'urticaire chronique idiopathique

b Lorsque le taux de rémission spontanée est documenté à l'aide de l'étude de Toubi (2004)

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Ratio coût-utilité différentiel de l'omalizumab à la dose de 150 mg en ajout au traitement usuel comparativement au traitement usuel employé seul pour le traitement des patients atteints d'urticaire chronique idiopathique modérée ou grave non répondants au traitement usuel (scénario II : basé sur les données d'ASTERIA I et II)

	Omalizumab + traitement usuel	Traitement usuel	Résultats différentiels
FABRICANT (HORIZON TEMPOREL DE 20 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)			
QALY par patient	■	■	■
Coût total par patient	■ \$	■ \$	■ \$
Ratio coût-utilité différentiel			■ \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	■ \$/QALY gagné à ■ \$/QALY gagné	
	Probabilistes	La probabilité est de : ■ % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de ■ % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.	
INESSS (HORIZON TEMPOREL DE 10 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)			
QALY par patient	6,81 à 6,88	6,80 à 6,85	0,01 à 0,03
Coût total par patient	14 918 \$ à 15 874 \$	9 764 \$ à 10 901 \$	4 973 \$ à 5 154 \$
Ratio coût-utilité différentiel			174 345 \$/QALY gagné à 316 546 \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	154 979 \$/QALY gagné ^a à dominé ^{b,c}	
	Probabilistes	La probabilité est de : 1 % à 2 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de 14 % à 23 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.	
Autres indicateurs pharmacoéconomiques	Ratio différentiel selon la réduction de prix de l'omalizumab : 10 % : 156 932 \$/QALY gagné à 287 052 \$/QALY gagné 20 % : 139 519 \$/QALY gagné à 257 558 \$/QALY gagné 30 % : 122 106 \$/QALY gagné à 228 065 \$/QALY gagné 40 % : 104 653 \$/QALY gagné à 198 571 \$/QALY gagné 50 % : 87 280 \$/QALY gagné à 169 077 \$/QALY gagné		

QALY : année de vie pondérée par la qualité

- a Lorsque le taux de rémission spontanée est documenté à l'aide de l'étude de van der Valk (2002) pour les patients atteints d'urticaire chronique idiopathique
- b Stratégie qui est moins efficace et plus coûteuse que son comparateur
- c Lorsque les taux de récidence de GLACIAL sont considérés. Ils reposent sur plus de sujets que ceux des études ASTERIA I et II.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Ratio coût-utilité différentiel de l'omalizumab à la dose de 300 mg en ajout au traitement usuel comparativement au traitement usuel employé seul pour le traitement des patients atteints d'urticaire chronique idiopathique modérée ou grave non répondants au traitement usuel (scénario III : basé sur les données d'ASTERIA I et II)

	Omalizumab + traitement usuel	Traitement usuel	Résultats différentiels
FABRICANT (HORIZON TEMPOREL DE 20 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)			
QALY par patient			
Coût total par patient	\$	\$	\$
Ratio coût-utilité différentiel			\$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	\$/QALY gagné à \$/QALY gagné	
	Probabilistes	La probabilité est de : % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.	
INESSS (HORIZON TEMPOREL DE 10 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)			
QALY par patient	6,93 à 7,00	6,80 à 6,85	0,13 à 0,15
Coût total par patient	23 805 \$ à 23 806 \$	10 901 \$ à 13 504 \$	10 302 \$ à 12 904 \$
Ratio coût-utilité différentiel			93 411 \$/QALY gagné à 98 923 \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	88 965 \$/QALY gagné ^a à 113 349 \$/QALY gagné ^b	
	Probabilistes	La probabilité est de : 0 % à 0,1 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de 39 % à 53 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.	
Autres indicateurs pharmacoéconomiques	Ratio différentiel selon la réduction de prix de l'omalizumab : 10 % : 82 177 \$/QALY gagné à 87 244 \$/QALY gagné 20 % : 70 942 \$/QALY gagné à 75 565 \$/QALY gagné 30 % : 59 708 \$/QALY gagné à 63 886 \$/QALY gagné 40 % : 48 474 \$/QALY gagné à 50 207 \$/QALY gagné 50 % : 37 239 \$/QALY gagné à 40 528 \$/QALY gagné		

QALY : année de vie pondérée par la qualité

a Lorsque le taux de rémission spontanée est documenté à l'aide de l'étude de van der Valk (2002) pour les patients atteints d'urticaire chronique idiopathique

b Lorsque les taux de récurrence de GLACIAL sont considérés. Ils reposent sur plus de sujets que ceux des études ASTERIA I et II.

De l'avis de l'INESSS, une analyse coût-utilité constitue un devis adéquat, puisque l'omalizumab en ajout au traitement usuel augmente la proportion de répondants (UAS7 ≤6), ce qui a un impact favorable sur la qualité de vie. Toutefois, l'analyse du fabricant comporte plusieurs limites associées essentiellement aux intrants cliniques :

- Le taux de récurrence (UAS7 ≥16) repose sur un faible nombre de sujets des études GLACIAL (scénario I) et ASTERIA (scénarios II et III). La valeur de ce paramètre a un effet important sur celle du ratio, car il détermine le nombre de retraitements qu'un sujet aura au cours de l'horizon temporel.
- Aucune donnée clinique ne documente l'efficacité du retraitement avec l'omalizumab à la suite d'une rechute. Afin d'estimer cette efficacité, le fabricant propose deux possibilités : tous les patients auront une réponse identique à celle de leur premier traitement ou la réponse au retraitement est définie selon les mêmes probabilités de réponse que celles d'un premier traitement. Selon les experts consultés, la première hypothèse semble optimiste alors que la deuxième serait pessimiste : l'efficacité d'un retraitement pourrait

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

donc se situer quelque part entre ces deux hypothèses. Pour cette raison, l'INESSS présente un intervalle de ratios coût-utilité différentiels.

- La durée du traitement avec l'omalizumab n'est pas clairement établie dans la pratique clinique. Selon les experts consultés, il n'est pas certain que le traitement serait arrêté après six mois. Ainsi, de par sa construction, le modèle ne permet pas de statuer sur l'efficacité d'un usage continu de l'omalizumab.
- Les pertes de productivité associées à la maladie sont documentées à l'aide d'une étude non publiée, effectuée par le fabricant, qui regroupe un faible nombre de sujets, ce qui entraîne de l'incertitude.

De plus, l'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés du modèle pharmacoéconomique susceptibles d'affecter l'estimation des ratios et l'interprétation des résultats. Ils ont donc été modifiés afin de mieux refléter l'évolution de la maladie, les données cliniques et la pratique :

- L'horizon temporel a été diminué à 10 ans. En effet, le taux de rémission spontanée à 10 ans pourrait être près de 70 % selon les experts consultés et l'horizon temporel retenu est jugé suffisamment long pour capter les bienfaits de ce médicament sur le cours de la maladie. De plus, la durée du suivi le plus long dans les essais cliniques est de seulement 40 semaines, ce qui appelle à la prudence dans l'extrapolation des bénéfices cliniques.
- Le taux de rémission spontanée a été augmenté afin de refléter l'avis des experts. Il a été dérivé à l'aide des données de Beltrani (2002).
- Le bénéfice sur le score UAS7 à 12 et 24 semaines accordé à l'omalizumab à la dose de 300 mg, en ajout au traitement usuel, comparativement traitement usuel employé seul a été diminué dans le scénario I afin de refléter la différence observée dans l'étude GLACIAL.
- Le bénéfice sur le score UAS7 à 24 semaines accordé à l'omalizumab à la dose de 150 mg, en ajout au traitement usuel, comparativement au traitement usuel employé seul n'a pas été retenu dans le scénario II, puisqu'il n'y a pas de différence statistiquement significative dans l'étude ASTERIA I.
- Le coût d'absentéisme lié aux injections mensuelles d'omalizumab a été incorporé dans le modèle. Les patients doivent recevoir chaque injection dans une clinique disposée à traiter les crises anaphylactiques. Ainsi, une période d'observation de 2 heures est requise pour les 3 premières visites et de 30 minutes pour les visites subséquentes.

Lorsque les modifications précédentes sont effectuées, les ratios coût-utilité différentiels de l'omalizumab, en ajout au traitement usuel, comparativement au traitement usuel seul, augmentent dans tous les scénarios. À la dose de 300 mg, le ratio varie de 50 796 \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) à 98 923 \$/QALY gagné. À celle de 150 mg, il est de 174 345 \$/QALY gagné à 316 546 \$/QALY gagné.

Globalement, l'omalizumab en ajout au traitement usuel ne constitue pas une option thérapeutique efficace comparativement au traitement usuel seul. Notons que ces résultats sont empreints d'incertitude compte tenu de l'absence de données probantes sur les retraitements et du faible niveau de preuve concernant le taux de rechute de la maladie après l'arrêt du traitement. Ainsi, l'omalizumab ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement de l'UCI modérée à grave chez les patients qui ne répondent pas au traitement usuel.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Les patients souffrant d'UCI d'intensité modérée à grave subissent des répercussions pouvant se révéler importantes en termes de qualité de vie. En effet, le prurit et les papules peuvent être associés à un fardeau important qui est variable selon les individus et l'intensité de ces symptômes. Ces derniers affectent le confort, l'image de soi, les relations interpersonnelles, la capacité à réaliser des activités de la vie quotidienne ainsi que le fonctionnement professionnel et académique. De plus, l'angioœdème dont souffrent près de la moitié des patients atteints d'UCI peut être douloureux et atteint souvent le visage, ce qui concourt à accroître la charge émotionnelle liée à la maladie. Certains patients sont atteints de troubles anxieux voire dépressifs, particulièrement lorsque l'intensité et la durée de la maladie sont importantes.

Le nombre restreint de thérapies disponibles fait en sorte que les patients dont l'intensité des symptômes est importante doivent recourir à des traitements dont l'usage prolongé peut être délétère (corticostéroïdes systémiques, cyclosporine). L'utilisation de Xolair^{MC} pourrait réduire la nécessité de recourir à des médicaments dont l'efficacité pour la prise en charge de l'UCI n'est pas soutenue par des données probantes et dont le profil d'effets indésirables est particulièrement défavorable.

De plus, il convient de mentionner qu'aucun facteur ne permet actuellement de discriminer les patients qui bénéficieraient d'une dose de 150 mg plutôt que de 300 mg d'omalizumab. Par ailleurs, les principales thérapies de première ligne, soit les antihistaminiques H1 non sédatifs pris par voie orale, ne sont pas inscrits sur les listes des médicaments. Ainsi, des mesures strictes d'utilisation dans une indication reconnue pourraient être difficilement applicables. De surcroît, l'utilisation des questionnaires destinés à objectiver la gravité de l'urticaire ne sont pas toujours uniformément utilisés en pratique clinique. Ainsi, la circonscription des patients éligibles à l'omalizumab en fonction de la gravité selon le score UAS7 lors du traitement initial ou de retraitements nécessiterait de modifier la pratique de certains cliniciens.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire qui privilégie une approche épidémiologique. Dans cette analyse, le fabricant suppose que :

- La prévalence de l'UCI persistante 6 mois suivant l'apparition des symptômes est de 0,6 %.
- La proportion des personnes qui continuent à avoir des symptômes malgré la prise d'antihistaminiques H1 à dose élevée est de ■ %.
- Le pourcentage de ces patients qui sont couverts par le régime public d'assurance médicaments est de ■ %.
- Les parts de marché de l'omalizumab seraient de ■ %, ■ % et ■ % au cours des 3 premières années suivant son inscription. Elles proviendraient ■. Notons que le coût de ces derniers n'a pas été incorporé dans l'analyse.
- Environ ■ % des patients commenceraient un traitement avec l'omalizumab à la dose de 300 mg toutes les 4 semaines et les autres utiliseraient la dose de 150 mg toutes les 4 semaines.
- Parmi les patients qui commenceraient leur traitement avec la dose la plus faible, ■ % bénéficieraient d'une bonne maîtrise de la maladie et les autres verraient leur dose augmenter à 300 mg à la semaine 12.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Le taux de persistance au traitement peu importe la dose, qui dépend du taux de rémission spontanée, a été fixé à ■ % de l'année 1 à l'année 2 et à ■ % de l'année 2 à l'année 3.
- Les personnes qui n'ont pas répondu à leur traitement à la dose de 300 mg après 12 semaines vont l'arrêter.
- Les personnes qui recevraient l'omalizumab à la dose de 150 mg ou à la dose de 300 mg auraient ■ ou ■ injections par année, respectivement.

Impact budgétaire de l'inscription de Xolair^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement de l'urticaire chronique idiopathique modérée à grave chez les patients qui n'ont pas répondu au traitement usuel optimisé

		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a					
Fabricant	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Nombre de personnes	■	■	■	n.d.
INESSS	RAMQ	18 223 443 \$	6 804 802 \$	1 319 705 \$	26 347 950 \$
	Nombre de personnes	1 772	1 106	773	1 795 ^c
IMPACT NET					
Fabricant ^a	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			■ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			■ \$
INESSS ^b	RAMQ	19 452 609 \$	7 262 122 \$	1 408 428 \$	28 123 159 \$
	Analyses de sensibilité ^d	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			23 452 596 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			46 863 992 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse qu'une certaine proportion de patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre et d'autres l'abandonnent en raison d'une rémission spontanée ou d'une non réponse au traitement.

d La prévalence de l'urticaire chronique idiopathique varie de 0,5 % à 1 %.

n.d. Non disponible

L'INESSS a retenu le modèle d'analyse d'impact budgétaire du fabricant et a modifié les hypothèses suivantes :

- Les parts de marché de l'omalizumab ont été augmentées de façon considérable. De l'avis des experts consultés, la majorité des patients utiliseraient ce traitement après l'échec d'une thérapie contenant un antihistaminique H1 à 4 fois la dose recommandée.
- La proportion de personnes couvertes par la portion publique d'assurance médicaments a été revue à la hausse.
- Le nombre annuel d'injections, autant avec la dose de 150 mg qu'avec celle de 300 mg, a été réduite puisque l'indication de paiement permet le retraitement avec l'omalizumab lors d'une rechute. Pour ces 2 doses, il a été supposé que 50 % des patients auraient une rechute (UAS7 ≥16) à 16 semaines sur la base des trois essais cliniques évalués.
- La proportion de patients bien contrôlés avec la dose de 150 mg serait plus faible que celle supposée par le fabricant.
- Les patients qui ne répondent pas à l'omalizumab à 12 semaines continueront à le prendre jusqu'à 24 semaines pour ensuite le cesser.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Sur cette base, des coûts supplémentaires d'environ 28,1 M\$ pourraient être encourus sur le budget de la RAMQ à la suite de l'inscription de l'omalizumab pour l'indication de paiement visée au cours des 3 premières années. Étant donné l'incertitude à quantifier le nombre de patients qui seront traités, des analyses de sensibilité faisant varier la prévalence de 0,5 % à 1 % ont été effectuées. Il en découle que les coûts supplémentaires pourraient varier de 23,4 M\$ à 46,9 M\$ pour les 3 premières années suivant l'inscription.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'inscription de l'omalizumab, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 9,4 M\$ pour le traitement de 1 217 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

Coût d'opportunité lié à l'inscription de l'omalizumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 9 374 385 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de l'omalizumab	7 703 \$ en coût additionnel annuel moyen par patient	1 217 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures pour des soins infirmiers à domicile	69 \$/heure	135 861 heures
Équivalent annuel en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	61 418 \$/place	153 places
Équivalent annuel en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$/lit	138 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	228 \$/jour	41 116 jours

Considérations particulières

Bien que l'INESSS soit sensible à tous les éléments cités précédemment, ils ne parviennent pas à contrebalancer l'inefficience de l'omalizumab dans le traitement de l'UCI modérée à grave. L'INESSS est d'avis que dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'omalizumab ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il serait donc nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'omalizumab ne représente pas une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur les listes des médicaments pour le traitement des patients souffrant d'urticaire chronique idiopathique, à moins que la condition suivante soit respectée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable, en raison des constats suivants :

- Les ratios coût-utilité différentiels comparant l'omalizumab, en ajout au traitement usuel, au traitement usuel seul, varient de 174 345 \$/QALY gagné à 316 546 \$/QALY gagné avec la dose de 150 mg et de 93 411 \$/QALY gagné à 98 923 \$/QALY gagné avec la dose de 300 mg lorsque les données des études ASTERIA I et II sont considérées. Notons que le traitement usuel n'était pas optimisé dans ces études.
- Les résultats de l'analyse pharmacoéconomique sont empreints d'incertitude compte tenu de l'absence de données probantes sur les retraitements et du faible niveau de preuve concernant le taux de rechute de la maladie après l'arrêt du traitement.
- L'inscription de l'omalizumab conduirait à un impact budgétaire net pour la RAMQ de 28,1 M\$ sur 3 ans. Cet impact pourrait aller jusqu'à 46,9 M\$ pour les 3 premières années d'inscription selon la prévalence de l'UCI considérée.
- Il est difficile d'établir des mesures strictes d'utilisation permettant d'appliquer l'indication reconnue, cela est principalement lié au fait que les principales thérapies de première ligne, soit les antihistaminiques H1 non sédatifs pris par voie orale, ne sont pas inscrites sur les listes des médicaments.

De plus, seule une indication reconnue comprenant des mesures d'utilisation s'avère un choix responsable, et cela dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- L'omalizumab réduit le nombre de papules et l'intensité de l'urticaire. Ces bénéfices persistent jusqu'à 24 semaines de traitement. Toutefois, l'effet de l'omalizumab sur l'angioœdème est faiblement documenté.
- Son utilisation s'accompagne d'une amélioration significative de la qualité de vie.
- L'ampleur des bénéfices procurés lors de retraitements est inconnue.
- L'omalizumab présente d'un profil d'innocuité acceptable.
- Le coût de traitement avec l'omalizumab est élevé et s'ajoute au traitement usuel.
- Les ratios coût-utilité différentiels de l'omalizumab, en ajout au traitement usuel comparativement au traitement usuel seul, sont élevés. De plus, ils sont empreints d'incertitude.
- Son usage pourrait engendrer des coûts supplémentaires importants sur le budget de la RAMQ.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Beltrani VS.** An overview of chronic urticarial. Clin Rev Allergy. Immunol 2002; 146:110-3.
- **Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et coll.** Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. J Allergy Clin Immunol 2013; 132(1):101-9.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et coll.** Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368(10):924-35.
- **Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et coll.** Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2015; 135(1):67-75.
- **van der Valk PG, Moret G, Kiemeny LA.** The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre. *Br J Dermatol* 2002 ; 146 :110-3.
- **Toubi E, Kessel A, Avshovich N, et coll.** Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration : a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004 ; 59 : 869-73.
- **Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et coll.** The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014; 69(7):868-87.

D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).