



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

XOLAIR[®] 150 mg (Omalizumab)

Date de validation par la CEESP : 25 novembre 2014

Sommaire

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1. | Avis de la CEESP | 4 |
| 1. | Annexe 1 – Contexte de la demande | 7 |
| 1.1 | Objet de la demande | 7 |
| 1.2 | Produit et indication concernés par la demande | 7 |
| 1.3 | Historique d'autorisation de mise sur le marché | 8 |
| 1.4 | Historique du remboursement | 9 |
| 1.5 | Documents support de l'analyse critique | 10 |
| 2. | Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique | 11 |
| 2.1 | Objectif de l'étude médico-économique proposée..... | 11 |
| 2.1.1 | Objectif tel que proposé par les auteurs | 11 |
| 2.1.2 | Analyse critique de l'objectif | 11 |
| 2.2 | Choix structurants concernant l'étude médico-économique | 11 |
| 2.2.1 | Choix structurants tels que présentés par les auteurs | 11 |
| 2.2.2 | Analyse critique concernant les choix structurants..... | 13 |
| 2.3 | La modélisation | 15 |
| 2.3.1 | La modélisation telle que présentées par les auteurs | 15 |
| 2.3.2 | Analyse critique concernant la modélisation | 21 |
| 2.4 | Mesure et valorisation des états de santé..... | 24 |
| 2.4.1 | Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs | 24 |
| 2.4.2 | Analyse critique de l'estimation des résultats de santé | 25 |
| 2.5 | Mesure et valorisation des coûts..... | 26 |
| 2.5.1 | Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs | 26 |
| 2.5.2 | Analyse critique de l'évaluation des coûts | 29 |
| 2.6 | Présentation des résultats et analyses de sensibilité | 29 |
| 2.6.1 | Présentation par les auteurs..... | 29 |
| 2.6.2 | Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité | 36 |
| 2.7 | Commentaires généraux | 37 |
| 3. | Annexe 3 – Synthèse de l'analyse critique | 38 |
| 4. | Annexe 4 – Echange avec l'industriel | 39 |
| 5. | Bibliographie..... | 45 |

1. Avis de la CEESP

1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'étude expertisée évalue l'efficacité de Xolair® (omalizumab) 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 » en contexte français.

Cette évaluation soutient une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans le cadre d'une **extension d'indication**, pour laquelle l'industriel revendique une amélioration de service médicale rendu modérée (ASMR de niveau III).

La demande d'inscription répond aux critères énoncés par le décret.

Ce médicament est commercialisé en France sous la forme d'une seringue pré-remplie de 150 mg dans l'indication « en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients [adultes, adolescent et enfants de 6 ans et plus] atteints d'**asthme allergique persistant sévère** ». Il est actuellement pris en charge par l'assurance maladie au taux de 65% et au prix public de 441,85 € TTC par seringue de 150 mg.

1.2 Conformité de l'étude économique aux recommandations méthodologiques de la HAS

1.2.1 Analyse coût-résultat

La méthode sur laquelle repose l'évaluation médico-économique d'omalizumab dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée (UCS) est acceptable dans le cadre strict d'une modélisation de l'essai GLACIAL, bien qu'elle soulève des réserves importantes qui augmentent fortement l'incertitude attachée aux résultats présentés.

Ces réserves sont inhérentes à la structure du modèle, qui simule un traitement intermittent par omalizumab fondé sur des règles d'arrêts de traitement, établies selon une définition non consensuelle de critères de réponse au traitement. Les autres réserves structurelles importantes portent sur l'absence d'évolution de la pathologie après retour à l'état initial lors d'un arrêt définitif de traitement (sauf rémission spontanée), la non implémentation des événements indésirables, notamment les événements graves mais rares (tels que décrits dans le traitement de l'asthme allergique persistant sévère), et la non indépendance entre l'évolution de la pathologie et les règles d'arrêt de traitement.

L'évaluation médico-économique produite par l'industriel génère des incertitudes fortes quant à la transposition des résultats en pratique clinique.

Ces réserves sont détaillées dans l'annexe de l'avis, et synthétisées page 39.

1.2.2 Analyse d'impact budgétaire

Une évaluation économique doit impérativement être déposée par l'industriel pour que le dossier soit recevable et qu'une conclusion de la CEESP en termes d'efficacité puisse être formulée. En revanche, le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à la libre appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficacité

Selon l'évaluation médico-économique proposée par l'industriel, le RDCR de l'omalizumab, estimé à 10 ans au prix revendiqué de [REDACTED] par seringue de 150 mg, est de 51 447 €/QALY par rapport à la stratégie thérapeutique standard de l'essai GLACIAL (10 579 € par année de vie sans symptôme). Une réduction du prix de 10% fait varier le RDCR dans la même proportion pour atteindre 46 262 €/QALY.

Bien que les variations marginales des valeurs des paramètres du modèle influencent peu les résultats (80% des simulations sont inférieures à 60 000 €/QALY), la CEESP considère incertaine l'estimation de la valeur centrale du RDCR en raison des choix relatifs aux sources de données et des hypothèses structurant le modèle.

Concernant la première source d'incertitude, le choix des sources de données a un impact important sur le RDCR de l'analyse de référence. Les analyses testant différents scénarios rapportent des valeurs centrales du RDCR comprises entre 44 861 €/QALY (données d'efficacité et d'utilités issues de l'essai GLACIAL) et 82 949 €/QALY (données d'efficacité issues des essais ASTERIA I et II combinés et données d'utilité issues des trois essais combinés).

Concernant l'incertitude structurelle, la CEESP attire l'attention du CEPS sur le fait que le modèle présenté par l'industriel simule un traitement intermittent par omalizumab. Le modèle ne permet pas de déterminer l'efficacité de l'omalizumab en traitement continu de l'UCS au-delà de 24 semaines, ce qui ne peut être exclu en pratique dès lors que la pathologie est chronique, que la durée optimale de traitement par omalizumab n'est pas connue (absence de données au-delà de 24 semaines), et qu'il a été constaté dans les essais cliniques, à partir des scores moyens, une réapparition progressive des symptômes après l'arrêt du traitement.

La CEESP considère que la simulation d'un traitement intermittent sous-estime le RDCR de l'omalizumab, dans la mesure où les analyses en scénario simulant un allongement de la durée du traitement ou un accroissement du nombre de patients éligibles au retraitement concourent à une augmentation substantielle du RDCR (respectivement 58 945 €/QALY et 63 240 €/QALY).

La CEESP insiste sur le fait que l'efficacité de l'omalizumab sera vraisemblablement influencée par les conditions d'utilisation du produit en pratique clinique :

- Les résultats sont sensibles au degré de sévérité (45 452 €/QALY pour une UCS dite sévère vs 67 319 €/QALY pour une UCS dite modérée) et à l'ancienneté de la pathologie au moment de l'instauration du traitement (51 447 €/QALY avec 6 mois d'ancienneté vs 48 872 €/QALY avec 3,1 ans d'ancienneté).
- En l'absence de définition consensuelle, l'évaluation de la réponse au traitement du patient en pratique et les règles d'arrêts de traitement pourraient différer de celles qui sont modélisées. Cela pourrait conduire à un allongement de la durée moyenne de traitement et à un nombre plus important de patients en retraitement par rapport à ce qui est simulé, donc à une augmentation du RDCR.
- La place du produit dans la stratégie thérapeutique peut également être déterminante. Le RDCR de l'omalizumab est estimé à 82 949 €/QALY lorsque la stratégie thérapeutique standard est composée uniquement d'anti-H1 à la dose approuvée par l'AMM (essais ASTERIA I et II) contre 51 447 €/QALY lorsque la stratégie thérapeutique standard est composée d'anti-H1 jusqu'à 4 fois la dose recommandée par l'AMM associée à un traitement antihistaminique anti-H2 et/ou un antagoniste des récepteurs aux leucotriènes (essai GLACIAL).

En conséquence, la CEESP insiste sur le caractère extrêmement incertain du résultat produit par l'industriel et de sa transposition en pratique clinique courante, avec le risque non négligeable

d'une inflation du RDCR de l'omalizumab si la prescription du produit en pratique courante diffère de la prescription intermittente simulée dans le modèle.

1.4 Données complémentaires

Un recueil de données en pratique clinique est attendu permettant de décrire :

- les règles de prescription (ligne de traitement) et d'arrêt de traitement d'omalizumab ;
- les traitements prescrits avant et concomitamment à l'omalizumab ;
- les caractéristiques des patients au moment du traitement en termes de sévérité et d'ancienneté de la pathologie.

Une analyse de bonne qualité méthodologique est attendue afin de préciser l'impact des traitements concomitants sur l'effet de traitement de l'omalizumab et la durée optimale de traitement.

1. Annexe 1 – Contexte de la demande

1.1 Objet de la demande

L'évaluation soutient une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans le cadre d'une **extension d'indication** déposée par Novartis Pharma S.A.S.

La demande entre dans le cadre du décret n°2012-116 du 2 octobre 2012 :

- l'industriel revendique une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;
- le chiffre d'affaires annuel prévisionnel a été estimé à [REDACTED] € (supérieur à 20 millions d'euros TTC) après deux années de commercialisation.

1.2 Produit et indication concernés par la demande

Xolair® (omalizumab) est le seul représentant de la classe des anticorps anti-IgE¹ et agit selon un nouveau mécanisme d'action par rapport aux traitements disponibles.

Indication

L'indication de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est la suivante : « en traitement additionnel, dans le traitement de **l'urticaire chronique spontanée** chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1 ».

L'urticaire chronique spontanée (UCS), ou idiopathique, est une dermatose inflammatoire dont le facteur déclenchant n'est pas connu, qui évolue par poussées et de manière aléatoire depuis plus de 6 mois. Une poussée se traduit par des papules et/ou des plaques prurigineuses, migratrices et fugaces disparaissant généralement en moins de 24-48 heures, accompagnées d'un prurit intense. Un angio-œdème (ou urticaire profonde) apparaît de manière aléatoire chez 40%-50% des urticariens chroniques, pouvant persister jusqu'à 72 heures et générant une sensation douloureuse (Nosbaum, 2011).

L'intensité et la fréquence des poussées, ainsi que la durée de la maladie avant rémission, sont imprévisibles. L'UCS affecte surtout l'adulte jeune et sa durée moyenne est estimée entre 3 et 5 ans (Toubi, 2004, cité dans Maurer, 2011), avec une durée maximale pouvant aller jusqu'à plus de 10 ans pour près de 20% des patients atteints d'urticaire chronique (toutes causes) selon une étude française (Amsler, 2014). Plus de 50% des patients auraient au moins une récurrence de la maladie après une période de rémission spontanée (Nosbaum, 2011).

L'UCS n'engage pas le pronostic vital. Elle affecte notablement la qualité de vie des patients les plus sévères (inconfort physique, troubles du sommeil, troubles psychiatriques, activités de la vie quotidienne).

Population cible

La prévalence en France de l'UC est estimée par l'industriel à 327 000 individus de plus de 12 ans (source utilisée : 0,6% de la population générale selon une étude espagnole), dont 80,7% souffriraient d'une forme spontanée (étude française ETNA menée par le laboratoire non publiée, résultats préliminaires). Parmi eux, 7,3% présenteraient une réponse insuffisante aux antihistaminiques anti-H1 jusqu'à 4 fois la dose approuvée par l'AMM (étude française ETNA, résultats préliminaires).

¹ Xolair® (omalizumab) est un anticorps monoclonal humanisé qui se fixe de manière sélective aux immunoglobulines E (IgE) humaines et qui est produit par la technique dite de l'ADN recombinant sur une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois.

La population cible est estimée par l'industriel à 19 200 patients, dont 49% seraient suivis chez le médecin généraliste, 41% chez le dermatologue et 10% chez l'allergologue.

La population rejointe à 5 ans est estimée à 7 924 patients correspondant uniquement à la proportion de la population cible théorique actuellement pris en charge par les dermatologues (cf Conditions de prescription et de délivrance).

Traitement

Selon les recommandations internationales de 2013, l'objectif du traitement est de soulager complètement les symptômes de l'UCS (Zuberbier, 2014). L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance repose sur 3 études cliniques de phase III (ASTERIA I, ASTERIA II et GLACIAL), avec une durée de traitement de 12 (ASTERIA II) ou 24 semaines (ASTERIA I, GLACIAL) et une durée de suivi post-traitement de 16 semaines. Les patients inclus souffraient d'une UCS considérée comme modérée ou sévère (score UAS7 \geq 16 et score ISS hebdomadaire \geq 8 pendant 7 jours précédant la randomisation). L'expérience clinique dans le traitement à long terme au-delà de 24 semaines dans cette indication est limitée.

L'extension d'indication ne concerne que le dosage à 150 mg. Le produit est administré par voie sous-cutanée à la dose recommandée de 300 mg toutes les quatre semaines, avec réévaluation régulière de la nécessité de poursuivre le traitement. Il doit être administré par un professionnel de santé uniquement.

Le prix revendiqué est de [REDACTED] € par seringue ou flacon de 150 mg. La dépense annuelle moyenne par patient au prix revendiqué est de [REDACTED] €

1.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

En Europe, l'AMM de Xolair® (omalizumab) a été obtenue le 25 octobre 2005. Les évolutions ultérieures de l'AMM sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Historique des indications d'AMM européenne

| Dates des autorisations | Indications |
|--|---|
| 25 octobre 2005 procédure d'enregistrement centralisée Indication initiale | « En traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les adultes et les adolescents (à partir de 12 ans) atteints d' asthme allergique persistant sévère , ayant un test cutané positif ou une réactivité <i>in vitro</i> à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-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. Le traitement par Xolair ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE a été établie sur des critères probants ». |
| 10 février 2009 | Même indication pour la forme seringue pré-remplie |
| 27 juillet 2009 | Extension de l'indication initiale au traitement de l'enfant de 6 ans à 11 ans |
| 06 septembre 2010 | Renouvellement de l'AMM européenne sur une durée limitée à 5 ans, en raison d'un suivi nécessaire de la sécurité cardiovasculaire du produit. |
| 28 février 2014 | Extension d'indication de l'AMM : « 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 ». |

En France, Xolair® (omalizumab) est soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Sa prescription initiale et son renouvellement sont réservés aux spécialistes en pneumologie, en pédiatrie, en médecine interne et en dermatologie.

1.4 Historique du remboursement

En France, Xolair® (omalizumab) 150 mg est commercialisé sous la forme d'une seringue pré-remplie² et est actuellement pris en charge par l'assurance maladie au taux de 65% et au prix public de 441,85 € TTC par seringue de 150 mg.

Tableau 2 : Rappel des précédentes évaluations par la commission de la Transparence

| Date des avis et type de demande Indication concernée | Conclusions de la commission de la Transparence |
|---|---|
| 04/01/2006 : Inscription Prise en charge habituelle des patients asthmatiques allergiques sévères mal contrôlés par une corticothérapie inhalée à forte dose plus un β_2 agoniste de longue durée d'action | SMR important ASMR mineure (niveau IV) |
| 13/05/2009 : Inscription Compléments de gamme (seringues pré-remplies) | SMR important Absence d'ASMR (niveau V) par rapport aux présentations existantes |
| 13/01/2010 : Extension d'indication Prise en charge habituelle des enfants âgés de 6 à 11 ans atteints d'asthme persistant sévère d'origine allergique mal contrôlé par une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action. | SMR important ASMR mineure (niveau IV) |
| 06 juin 2012 : Renouvellement d'inscription Ensemble des indications ci-dessus | SMR reste important ASMR reste mineure (niveau IV) |

D'après le dossier fourni par l'industriel, les conditions de commercialisation, de remboursement et de coût en Europe dans l'indication concernée par la demande sont les suivantes.

Tableau 3 : Statut du produit dans les pays européens

| Pays | Commercialisation | Remboursement | PFHT par seringue ou flacon de 150 mg |
|--------------|-------------------|---|---------------------------------------|
| France | oui | Objet de la demande - Taux : 65% [†] | ██████ |
| Italie | oui | <i>Demande en cours</i> | ██████ |
| Royaume-Uni* | oui | <i>Demande en cours</i> | ██████ |
| Espagne | oui | <i>Demande en cours</i> | ██████ |
| Allemagne | oui | oui | ██████ |

* ██████ € HT par seringue ou flacon, avec application d'un taux de change de 1£= 1,262 € au 04/07/2014.

[†] Remboursement sollicité à 65%.

² La forme flacon commercialisée initialement n'est plus commercialisée en France depuis le 1/03/2011.

1.5 Documents support de l'analyse critique

Trois documents transmis par l'industriel à la HAS ont fait l'objet d'une analyse critique :

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (Dépôt le 17 juillet 2014)
- Rapport technique de l'étude économique « Dossier CEESP Xolair® (omalizumab) – version juillet 2014).
- Réponses aux questions techniques adressées à l'industriel le 10 septembre 2014.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Version électronique du modèle économique au format Excel ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

2. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique

2.1 Objectif de l'étude médico-économique proposée

2.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs

L'objectif de cette étude médico-économique est d'estimer l'efficacité de l'omalizumab en traitement additionnel, dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée (UCS) chez des patients français présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1.

2.1.2 Analyse critique de l'objectif

L'objectif d'une évaluation de l'efficacité dans l'indication demandée est cohérent avec les recommandations de la HAS.

2.2 Choix structurants concernant l'étude médico-économique

1.1.1 Choix structurants tels que présentés par les auteurs

► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'étude présentée par l'auteur est une analyse coût-utilité fondée sur la durée de vie ajustée sur la qualité (QALY).

Une analyse coût-efficacité reposant sur un critère de résultat en années de vie gagnées sans symptôme a été réalisée pour compléter l'analyse de référence.

► La perspective

La perspective retenue dans l'analyse de référence est qualifiée de collective, en précisant qu'elle est réalisée tous financeurs.

Une analyse complémentaire est présentée, incluant les coûts indirects selon une perspective sociétale.

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel initialement retenu est la vie entière. Toutefois, à la demande de la HAS, l'analyse de référence est réalisée sur un horizon temporel de 10 ans. Des analyses de sensibilité avec un horizon temporel de 5 ans à 36 ans sont présentées.

Le taux d'actualisation des coûts et des résultats de santé est de 4%. Aucune décroissance du taux d'actualisation après 30 ans n'est pratiquée. La majorité des patients étant en rémission ou décédés. Des analyses de sensibilité avec un taux de 0%, 2,5% et 5% sont présentées.

► La population d'analyse

La population d'analyse correspond à la population de l'indication d'AMM de Xolair® (omalizumab) à savoir « en traitement additionnel, dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée chez des [patients] présentant une réponse insuffisance aux traitements antihistaminiques anti-H1 ».

► Les stratégies comparées

Les dernières recommandations européennes de 2013 définissent l'omalizumab comme un traitement de 3^{ème} intention, après échec des antihistaminiques anti-H1 à la dose approuvée par l'AMM puis jusqu'à quatre fois la dose approuvée par l'AMM (Zuberbier, 2014).

Deux autres traitements sont recommandés en 3^{ème} intention au même niveau que l'omalizumab, mais en prescription hors AMM : la ciclosporine A et le montélukast.

Les auteurs considèrent que la ciclosporine A et le montélukast n'ont pas la même place dans la stratégie thérapeutique qu'omalizumab dans la mesure où :

- elles n'ont pas l'AMM dans cette indication ;
- que le niveau de preuve d'omalizumab est nettement supérieur à celui de montélukast ;
- que la ciclosporine n'est quasiment pas utilisée en France dans cette indication (moins de 2,5 % dans les études ETNA et GUS), compte tenu de son profil de tolérance particulier, de ses contre-indications et de sa durée de traitement limitée.

Ils listent par ailleurs plusieurs limites méthodologiques des études ayant évalué l'efficacité de la ciclosporine dans l'urticaire chronique qui ne permettent pas de réaliser une comparaison indirecte omalizumab versus ciclosporine. En particulier, dans ces essais, l'efficacité n'a pas été mesurée selon le score UAS7.

Ils concluent qu'il n'existe aucun comparateur cliniquement pertinent pour l'omalizumab dans l'indication.

En conséquence, seules deux stratégies sont comparées :

- Stratégie évaluée : stratégie thérapeutique standard avec adjonction de l'omalizumab
- Stratégie comparateur : stratégie thérapeutique standard, avec adjonction d'un placebo.

Ce qui est qualifié ici de stratégie thérapeutique standard recouvre en fait plusieurs possibilités thérapeutiques. Dans l'analyse de référence, la stratégie thérapeutique standard correspondant aux traitements de l'UCS reçus par les patients à l'inclusion dans chacun des deux bras de l'étude GLACIAL (cf. tableau ci-dessous).

Tableau 4 : Stratégie thérapeutique standard dans l'analyse de référence (données essai GLACIAL)

| | Bras « sans omalizumab » | Bras « avec Omalizumab » |
|---|--------------------------|--------------------------|
| Anti-histaminiques anti-H1 + antihistaminique anti-H2 (n) (%) | 45 (54,2%) | 141 (56,0%) |
| Anti-histaminiques anti-H1 + Anti-histaminiques Anti-H2 + Anti-leucotriène (n) (%) | 25 (30,1%) | 64 (25,4%) |
| Anti-histaminiques anti-H1 + Anti-leucotriène (n) (%) | 11 (13,3%) | 36 (14,3%) |
| Autres associations (n) (%) | 2 (2,4%) | 11 (4,4%) |
| Synthèse par classe médicamenteuse à l'inclusion | | |
| Antihistaminiques anti-H1 et répartition de posologie | 83 (100%) | 252 (100%) |
| - dont 1/jour (dose AMM) | 25 (30%) | 98 (40%) |
| - dont 2 x dose AMM | 36 (44%) | 80 (32%) |
| - dont 3 x dose AMM | 7 (9%) | 30 (12%) |
| - dont 4 x dose AMM | 14 (17%) | 39 (16%) |
| Antihistaminiques anti-H2 | 70 (84%) | 204 (81%) |
| Antagonistes des récepteurs aux leucotriènes | 36 (43%) | 101 (40%) |

Des différences sont observées entre les deux bras à l'inclusion. Cependant, l'industriel présente des analyses post-hoc de l'essai GLACIAL montrant que l'efficacité de l'omalizumab est similaire quelle que soit la dose d'anti-H1 à l'inclusion et quels que soient les traitements concomitants à l'inclusion. Il conclut que ces légères différences n'ont qu'un impact très faible sur le différentiel de QALYs entre les deux stratégies simulées dans le modèle.

Des analyses de sensibilité testent l'impact de la définition de la stratégie thérapeutique standard en considérant les données des essais ASTERIA I et ASTERIA II, dans lesquels la stratégie thérapeutique standard comprend uniquement des anti-H1 à la dose approuvée par l'AMM.

1.1.2 Analyse critique concernant les choix structurants

► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

Dans la mesure où la maladie a un impact sur la qualité de vie, le choix d'une analyse de type coût-utilité intégrant le QALY comme critère de résultat est conforme au guide méthodologique de la HAS (HAS, 2011).

Conformément aux recommandations du guide méthodologique de la HAS, l'analyse de type coût-utilité est complétée par une analyse de type coût-efficacité, reposant sur un critère de résultat en années de vie gagnées sans symptôme, cohérent avec l'objectif du traitement qui est de soulager complètement les symptômes.

L'urticaire chronique spontanée n'engageant pas le pronostic vital et le critère de réponse complète (sans symptôme) étant un critère plus objectif de réponse clinique, le choix de ce critère est adapté pour l'analyse complémentaire.

► La perspective

La perspective retenue est cohérente.

La présentation d'une analyse complémentaire adoptant une perspective sociétale est cohérente avec le guide HAS.

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel de 10 ans finalement retenu en analyse de référence est acceptable, compte tenu :

- de l'histoire naturelle de la pathologie : la durée moyenne de l'urticaire chronique spontanée est estimée entre 3 et 5 ans (Nosbaum, 2011). Selon une cohorte française de patients atteints d'urticaire chronique, 83% des patients présentent une durée de la maladie de moins de 10 ans (Amsler, 2014) ;
- des conséquences limitées de l'omalizumab après 10 ans, en termes de traitement (moins de 5,4% des patients sont encore traités par omalizumab à 5 ans dans le modèle et moins de 1,6% à 10 ans) et en raison de l'évolution de la maladie, avec des taux cumulés de rémission spontanée importants dans les deux stratégies de traitement (73,8% vs 72,7% à 10 ans).

Ces éléments permettent de considérer qu'il n'y a plus de différentiel entre les deux bras à 10 ans. Par ailleurs, l'utilisation d'un horizon temporel plus long introduirait une forte incertitude liée à l'extrapolation, sachant que l'expérience clinique avec Xolair est limitée au-delà de 24 semaines.

Le taux d'actualisation retenu dans l'analyse principale est conforme aux recommandations de la HAS.

► La population d'analyse

La population d'analyse correspond à la population de l'AMM de Xolair® (omalizumab) et est donc conforme aux recommandations de la HAS dans sa formulation.

► Les stratégies comparées

Le seul comparateur est la stratégie thérapeutique standard, avec adjonction d'un placebo. Cette stratégie est définie en référence aux traitements dispensés dans l'essai GLACIAL.

- a. La stratégie thérapeutique standard n'est pas identique dans les deux bras de l'essai GLACIAL. L'hypothèse d'une absence d'impact, sur le différentiel de QALY, des différences observées entre les deux bras est acceptable.

b. L'adjonction d'un placebo à la stratégie thérapeutique standard est nécessaire dans le cadre d'essais contrôlés randomisés mais ne correspond à rien en pratique médicale courante. Il n'est donc pas justifié d'avoir appliqué des taux d'arrêts de traitement (en cours de cure, à 12 ou 24 semaines). Ce point introduit un biais dans l'évolution de la maladie simulée dans la stratégie comparateur, dès lors que l'arrêt du placebo stoppe l'évolution de la pathologie. L'impact de ces éléments n'est pas possible à déterminer.

c. Les comparateurs définis comme cliniquement pertinents dans les nouvelles recommandations internationales de 2013 (postérieures à l'essai) ainsi que dans les recommandations précédentes (Zuberbier, 2009) ne sont pas modélisés.

Bien que ne disposant pas d'une AMM, les recommandations internationales de 2013 placent la ciclosporine A (niveau de preuve qualifié d'élevé, bonne efficacité, profil de tolérance modéré) et le montélukast (faible niveau de preuve, faible efficacité, bon profil de tolérance) au même niveau que l'omalizumab, c'est-à-dire après échec aux anti-H1 jusqu'à 4 fois la dose approuvée par l'AMM. Les recommandations précédentes de 2009 préconisaient déjà l'emploi de l'omalizumab et de la ciclosporine A en dernière ligne thérapeutique³.

Ces stratégies méritaient donc d'être considérées comme comparateur. Toutefois, les données nécessaires ne sont pas disponibles puisque les essais n'ont pas été construits versus ces comparateurs et la réalisation de comparaisons indirectes n'est pas possible en l'absence de critères de jugement communs dans les essais de ces différentes molécules.

Par ailleurs, les données issues de la seule cohorte de 219 patients atteints d'urticaire chronique (quelle que soit l'étiologie et le degré de sévérité) suivis entre mai et juillet 2012 par le Groupe Urticaire de la Société française de Dermatologie, suggèrent que ces produits sont peu utilisés en pratique⁴.

Au vu de ces éléments, le choix du comparateur retenu dans l'analyse de référence paraît acceptable.

d. Il existe peu de données permettant de comparer la stratégie thérapeutique standard dans l'essai GLACIAL avec, d'une part, la stratégie thérapeutique standard actuellement en France et, d'autre part, la stratégie thérapeutique standard susceptible d'être prescrite suite à la publication des recommandations 2013⁵. Ce point peut être important, s'agissant de la transposition en vie réelle du RDCR estimé dans l'essai GLACIAL, si la composition de la stratégie thérapeutique standard a un impact sur le différentiel de coût et d'efficacité.

Les analyses en sous-groupes *post-hoc*, réalisées par l'industriel, à partir des données de l'essai GLACIAL, indiquent que l'efficacité d'omalizumab serait conservée quel que soit le traitement concomitant associé et quelle que soit la dose d'anti-H1 utilisée. Cependant, ces analyses ne constituent pas un niveau de preuve élevé et ne correspondent pas avec les résultats de l'analyse de sensibilité réalisée à partir des essais ASTERIA I et II (RDCR+ 61%, cf. section analyses de sensibilité).

En conclusion, l'analyse proposée permet d'estimer l'efficience de l'adjonction d'omalizumab dans les conditions de l'essai GLACIAL, dont on peut vraisemblablement estimer qu'elle ne reflète pas totalement l'état des pratiques en France actuelles et futures. La transposition de la conclusion en vie réelle et selon les pratiques cliniques attendues à la suite de la publication des recommandations internationales 2013 est incertaine.

³ Les anti-H2 et la dapsons étaient également recommandés, mais ne le sont plus dans les recommandations 2013.

⁴ Dans l'étude GUS, 16,8% des patients sont traités par des anti-leucotriènes (montélukast) et seuls 12 patients sont traités par un traitement quotidien autre que des anti-histaminiques incluant la ciclosporine, l'omalizumab, l'hydroxychloroquine, la colchicine, l'acide tranéxamique, le méthotrexate, la lévothyroxine et la persantine. La part spécifique de la ciclosporine n'est pas précisée.

⁵ Les recommandations de 2013 positionnent désormais les anti-leucotriènes en troisième ligne thérapeutique et ne comportent plus les anti-H2 qui concernaient plus de 80% des patients dans l'essai GLACIAL.

2.3 La modélisation

2.3.1 La modélisation telle que présentée par les auteurs

► La structure du modèle

Type de modèle

Le modèle développé est un modèle de Markov multi-états, construit sous Microsoft Excel 2010.

États du modèle

Le modèle comprend sept états mutuellement exclusifs et collectivement exhaustifs. A chaque cycle, la cohorte est répartie entre ces 7 états (cf. section « estimation des probabilités »).

Cinq états du modèle décrivent la sévérité de l'UCS. Ils sont fondés sur le score UAS7, score de 0 à 42, évaluant l'activité de l'urticaire, combinant la sévérité du prurit et le nombre de papules/plaques sur 7 jours (correspondant à la somme des UAS quotidien défini lui-même comme la moyenne des scores du matin et du soir). Ce score était un critère de jugement secondaire dans les essais pivots.

En l'absence d'états de santé préalablement définis dans d'autres travaux sur l'UCS et validés, le développement par le demandeur d'une catégorisation de la sévérité de l'UCS selon le score UAS7 a été nécessaire (tableau ci-dessous).

Selon les auteurs, la catégorisation du score UAS7 proposée en 5 niveaux de sévérité a été validée en démontrant une bonne corrélation avec la qualité de vie des patients, mesurée par le score DLQI. Deux experts cliniques ont confirmé que les 5 catégories correspondent aux différentes typologies de patients ayant une UCS.

Tableau 12. États de santé selon le score UAS7.

| État de santé | Score UAS7 | Rationnel |
|--------------------------|------------|---|
| Urticaire sévère | 28-42 | Score UAS7 ≥ 28 est un critère utilisé par des experts cliniciens du Royaume-Uni pour caractériser les patients les plus sévères |
| Urticaire modérée | 16-27 | Score UAS7 ≥ 16 est un critère d'inclusion dans les études ASTERIA I, ASTERIA II et GLACIAL |
| Urticaire légère | 7-15 | Score UAS7 < 16 et > 6 est l'intervalle situé entre la bonne réponse au traitement (score UAS7 ≤ 6) et l'absence de réponse au traitement (score UAS7 ≥ 16) |
| Urticaire bien contrôlée | 1-6 | Score UAS7 ≤ 6 correspond à la définition d'une bonne réponse au traitement dans les études ASTERIA I, ASTERIA II et GLACIAL |
| Absence d'urticaire | 0 | Score UAS7 = 0 correspond à l'absence de symptômes de l'urticaire et est considéré comme une réponse complète au traitement |

Le modèle considère :

- un 6^{ème} état « rémission spontanée », caractérisé par une absence de symptômes (UAS7=0) sans possibilité de rechute. Les patients dans cet état continuent les traitements concomitants, et seule la probabilité de décès s'applique.
- un 7^{ème} état « décès » afin de prendre en compte la mortalité générale de la population (état absorbant).

Événements du modèle

A la fin de chaque cycle, trois événements peuvent survenir dans les deux bras du modèle :

- l'entrée en rémission spontanée (cf. état « rémission spontanée ») ;
- le décès (cf. état « décès ») ;
- l'arrêt définitif de l'omalizumab ou de son placebo en cours de cure, qui renvoie indifféremment à toutes les causes d'arrêt observées dans l'essai GLACIAL (événements indésirables, inefficacité, retrait du consentement du patient, décision de l'investigateur, etc.).

Les autres événements surviennent à des cycles spécifiques du modèle.

A la fin du cycle 3 (semaine 12) :

- Arrêt définitif de l'omalizumab ou de son placebo chez les patients non-répondeurs de façon précoce à 12 semaines de traitement (score UAS7 \geq 16).

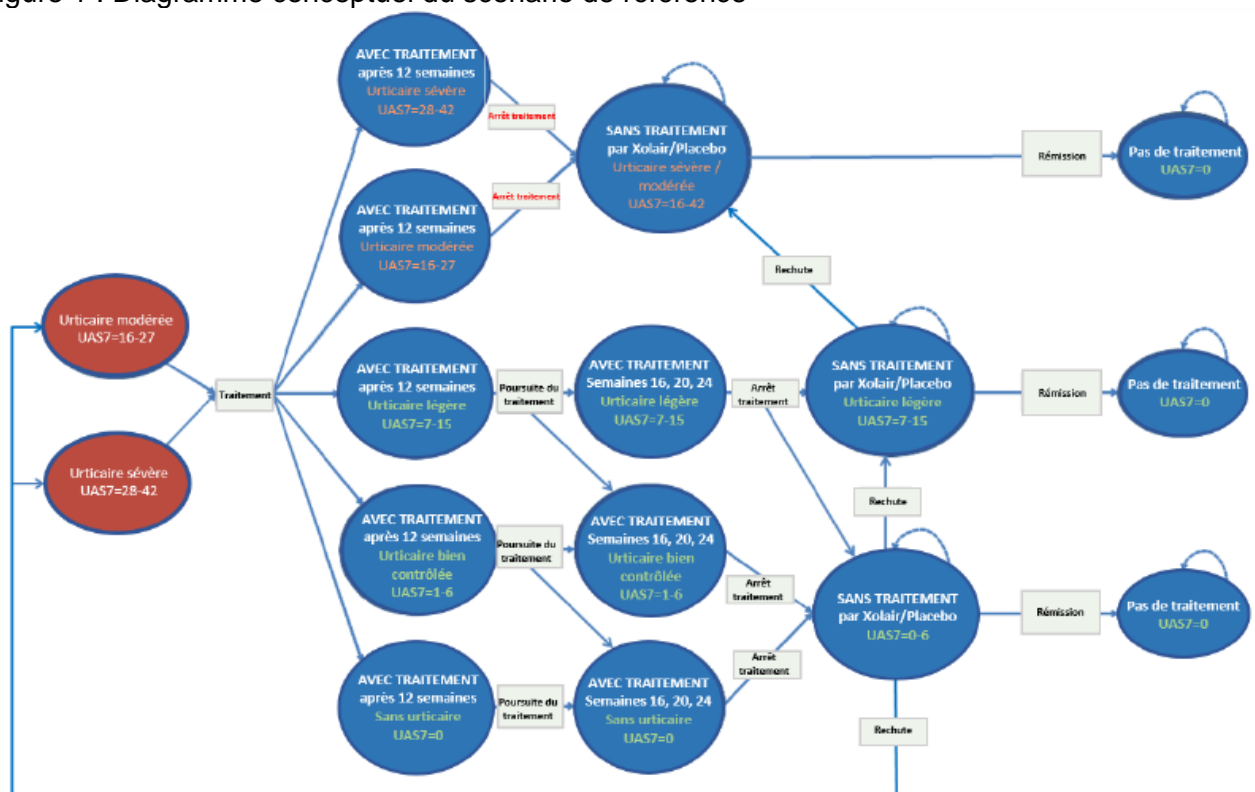
A la fin du cycle 6 (semaine 24) :

- Arrêt définitif de l'omalizumab ou de son placebo chez les patients non-répondeurs de façon tardive, à 24 semaines de traitement (score UAS7 $>$ 6).
- Arrêt systématique temporaire de l'omalizumab ou de son placebo chez les patients répondeurs à 24 semaines.

Au cours de la période de suivi post-traitement (semaine 24 à semaine 40) chez les patients répondeurs à 24 semaines (score UAS \leq 6) :

- Rechute (score UAS7 \geq 16) et retraitement.

Figure 1 : Diagramme conceptuel du scénario de référence



Principales hypothèses simplificatrices du modèle

- a) L'état de santé du patient à un moment donné est résumé par son score UAS7. Ce score tient compte de manière plus globale des symptômes de l'UCS (sévérité du prurit et nombre de papules mesurés sur 7 jours) et de leurs fluctuations quotidiennes que le score ISS (sévérité du prurit uniquement) retenu comme critère de jugement principal dans les essais. Il est validé (Mlynek, 2008) et est recommandé pour suivre l'évolution de la maladie dans les recommandations internationales.
- b) L'évaluation de la réponse au traitement est modélisée à 12 semaines et 24 semaines. Selon les auteurs, d'un point de vue pharmacocinétique, l'efficacité clinique de l'omalizumab ne peut être évaluée qu'à partir de 12 semaines (temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre). Il est pertinent de continuer à traiter des patients répondeurs jusqu'à 24 semaines, car les données indiquent que l'efficacité est maintenue chez ces patients.
- c) Le modèle prévoit trois possibilités d'un arrêt de traitement par omalizumab ou son placebo (cf. événements décrits ci-dessus). Lorsque l'arrêt de traitement est définitif, le traitement concomitant est poursuivi et le patient retrouve son stade de sévérité initial (UCS modérée ou sévère). Lorsque l'arrêt de traitement est temporaire, le traitement concomitant est poursuivi et la pathologie évolue.
- d) Les règles d'arrêt définitif de traitement en cas de réponse insuffisante au traitement sont définies à partir de deux seuils validés par deux experts cliniciens :
 - arrêt de traitement précoce : absence de réponse à 12 semaines définie par un score $UAS7 \geq 16$ (critère d'inclusion des patients) ;
 - arrêt de traitement tardif : absence de réponse à 24 semaines définie par un score $UAS7 > 6$ (seuil considéré comme critère secondaire dans les essais de phase III à 12 semaines, et comme critère exploratoire à 24 semaines).
- e) En cas de rémission spontanée, le patient poursuit les traitements concomitants et aucune rechute n'est possible.
- f) Le modèle suppose une observance et une persistance totales aux traitements concomitants, y compris après arrêt du traitement sous étude ou de son placebo.
- g) Les événements indésirables n'ont pas été intégrés au modèle dans la mesure où les événements indésirables constatés dans les essais ASTERIA I, ASTERIA II et GLACIAL sont jugés par les auteurs de faible fréquence, faible niveau de gravité et en l'absence de différence significative entre les deux bras étudiés.
- h) Le nombre de retraitements possibles n'est pas limité dans le modèle. Seuls les patients ayant rechuté et présentant une urticaire sévère ou modérée ($UAS7 \geq 16$) sont éligibles à un retraitement de 24 semaines.
- i) En cas de retraitement par omalizumab, la réponse est posée identique à la réponse obtenue chez les répondeurs à 12 semaines lors de la première cure de traitement.

► Prise en compte de la dimension temporelle et durée des cycles

La durée de suivi des patients dans l'essai GLACIAL est de 40 semaines (24 semaines de traitement puis 16 semaines de suivi post-traitement).

La durée de cycles de 4 semaines correspond à la fréquence d'administration de l'omalizumab dans le traitement de l'UCS. Cette durée correspond également à la période sur laquelle la variation cliniquement pertinente du score UAS7 a été définie (Mathias 2012) et sur laquelle la plupart des antihistaminiques anti-H1 ont été évalués.

Le score UAS7 permet de capturer les fluctuations de la maladie sur 7 jours. Selon les auteurs, l'application de ce score sur 4 semaines ne conduit pas à masquer une variabilité plus forte sur 4 semaines.

Les simulations ont été réalisées sur 10 ans, conformément à l'horizon temporel demandé par la HAS.

► La population simulée

La population simulée dans l'analyse de référence est constituée de deux cohortes, l'une pour le bras sans omalizumab, avec adjonction de placebo, l'autre avec omalizumab. Les caractéristiques sont identiques et correspondent à la population totale de l'essai GLACIAL (âge moyen : 43 ans ; 72% de femmes ; 68% de patients sévères).

Dans le modèle excel, le nombre de patients renseigné est 1.

Pour chaque bras de traitement, le modèle permet de simuler indépendamment les patients dans l'état « urticaire sévère » à l'inclusion et les patients dans l'état « urticaire modérée » à l'inclusion. Leur parcours diffère par les données de probabilités de réponse au traitement, de rechute après traitement et d'arrêt de traitement.

La population simulée est plus restrictive que la population d'analyse, dans la mesure où seuls les patients présentant une UCS modérée à sévère étaient inclus dans cet essai. En l'absence de données d'efficacité d'omalizumab chez les patients non sévères, l'industriel n'est pas en mesure d'estimer le RDCR sur l'ensemble de la population de l'indication de l'AMM. Cependant, en pratique réel, il juge que ces patients ne seront pas traités par omalizumab en raison des conditions d'accès restreintes au produit (prescription initiale hospitalière).

Les caractéristiques démographiques de la population simulée (essai GLACIAL) sont jugées par les auteurs similaires aux caractéristiques des patients des études françaises ETNA et GUS en termes d'âge moyen et de proportion de femmes. En revanche, l'ancienneté moyenne de l'UCS est plus élevée chez les patients de l'essai GLACIAL (7,4 ans) que dans les études ETNA et GUS (de 3 à 4 ans). Selon l'industriel, en raison des conditions restreintes de prescription, il est vraisemblable que la population rejointe corresponde davantage à la population sélectionnée dans l'essai (plus sévère, avec une ancienneté plus importante) qu'à la population des études observationnelles rétrospectives.

► L'estimation des probabilités

Dans ce modèle, il n'y a pas de probabilité de transition en tant que telles, mais des probabilités d'être dans un état de santé donné, à un temps donné (appelées probabilité de réponse au traitement) en fonction de la sévérité à l'inclusion (modérée ou sévère). Ces probabilités correspondent à la répartition des patients entre chaque état par cycle.

Dans l'analyse de référence, les probabilités d'être dans un état du modèle sont calculées à partir des données individuelles des patients inclus dans l'étude de tolérance GLACIAL. Une analyse de sensibilité est proposée à partir des données issues des études ASTERIA I et ASTERIA II combinées ou ASTERIA I seule.

Probabilités d'être dans un des 5 états du modèle caractérisant la sévérité de l'UCS (traitement avec placebo et traitement avec omalizumab)

Sur les 24 premières semaines, ces probabilités sont estimées à partir des données observées aux semaines 4, 8, 12, 16, 20 et 24 dans les deux sous-populations initiales de patients dans les états de santé « urticaire modérée » (score UAS7 = 16-27) et « urticaire sévère » (score UAS7 = 28-42).

Ces probabilités sont appliquées chez les patients non « décédés », non « rémission » et non « arrêt de traitement en cours de cure ».

Probabilités appliquées après l'arrêt du traitement chez un patient jugé répondeur à 24 semaines

Chez les patients initialement répondeurs à 24 semaines (score UAS7 ≤ 6), pendant une période de suivi de 16 semaines suivant l'arrêt de traitement par omalizumab, sont appliquées des probabilités de rechute (retour à un score UAS7 > 6), de rémission spontanée ou de décès.

La probabilité de rechute dépend de l'état de sévérité initiale du patient. Elles sont estimées à la fin de chaque cycle dans les deux sous-populations initiales par transformation exponentielle de la proportion de patients initialement répondeurs après 24 semaines de traitement (score UAS7 \leq 6) ayant rechuté pendant la période de suivi de 16 semaines (entre la semaine 24 et la semaine 40).

Tableau 5 : Probabilités de rechute par cycle (après transformation exponentielle) après l'arrêt du traitement chez un patient jugé répondeur à l'omalizumab à 24 semaines

| | Avec placebo | Avec omalizumab |
|--|--------------|-----------------|
| Sous-population « urticaire sévère » | 5,4% | 14,9% |
| Sous-population « urticaire modérée » | 0,0% | 8,2% |

Probabilités d'arrêt de traitement en cours de cure

À l'issue de chaque cycle, les patients sous traitement (omalizumab ou son placebo) peuvent soit continuer le traitement, soit arrêter le traitement.

Les probabilités d'arrêt de traitement par cycle indépendamment de la cause d'arrêt sont évaluées par transformation exponentielle des données individuelles de l'essai GLACIAL aux semaines 4, 8, 12, 16, 20 et 24 dans les deux sous-populations initiales de patients (« urticaire modérée » et « urticaire sévère ») et dans chacun des bras de traitement.

Tableau 6 : Probabilités d'arrêt de traitement en cours de cure

| | Bras avec placebo | Bras avec omalizumab |
|--|-------------------|----------------------|
| Sous-population « urticaire sévère » | 6,5% | 4,0% |
| Sous-population « urticaire modérée » | 2,8% | 1,9% |

Probabilités de rémission spontanée

À l'issue de chaque cycle, chaque patient peut rester symptomatique ou entrer en rémission spontanée. La rémission correspond à la résolution complète des symptômes des patients. Elle peut survenir tout au long de la vie du patient, **indépendamment du fait qu'il soit traité ou non**, et est définie par un score UAS7 = 0. Le modèle ne prévoit pas de rechute chez les patients en rémission.

Les probabilités de rémission sont calculées à partir des données de durée de la maladie issues d'une étude réalisée par le Groupe Urticaire de la Société Française de Dermatologie (GUS) (Am-sler 2014). À partir des cinq points extraits de cette étude, une courbe de rémission est obtenue par régression logarithmique. Le point de départ de la courbe est ajusté afin de prendre en compte l'ancienneté de l'UCS à l'entrée du modèle.

L'analyse de référence est réalisée en ajustant le point de départ de la courbe de rémission à 6 mois d'ancienneté de l'UCS, en cohérence avec les critères d'inclusion des études ASTERIA I, ASTERIA II et GLACIAL (diagnostic d'UCS depuis au moins 6 mois). Les auteurs signalent que l'ancienneté de la pathologie est vraisemblablement sous-estimée (7,4 ans dans l'essai GLACIAL, 4,0 dans l'étude GUS et 3,1 ans dans l'étude ETNA), cependant l'analyse de sensibilité montre que ce choix est en défaveur de l'introduction d'omalizumab (cf. analyse de sensibilité).

Probabilités en cas de retraitement par l'omalizumab

- Probabilités de réponse à un retraitement par l'omalizumab

Les probabilités de réponse à un retraitement par l'omalizumab n'ont pas été étudiées dans les études pivots (absence de données au-delà de 24 semaines de traitement). Le modèle suppose le maintien de l'efficacité en cas de retraitement compte tenu des résultats de plusieurs études en vie réelle qui semblent indiquer que l'efficacité en retraitement est similaire à celle du traitement initial.

Dans l'analyse de référence, les probabilités appliquées sont celles des patients initialement répondeurs à 12 semaines. Ainsi la probabilité d'une absence de réponse au retraitement à la semaine 12 est nulle. Cette hypothèse est testée dans une analyse de sensibilité, avec une probabilité non nulle que les patients ne répondent pas au retraitement à la semaine 12 (RDCR +3,3% ; cf. analyse de sensibilité).

- Probabilités de rechute après l'arrêt d'un retraitement

Les probabilités de rechute après l'arrêt d'un retraitement sont considérées identiques aux probabilités de rechute après l'arrêt du traitement initial.

- Probabilités d'arrêt d'un retraitement en cours de nouvelle cure

Les probabilités d'arrêt d'un retraitement en cours de nouvelle cure sont considérées identiques aux probabilités d'arrêt de traitement en cours de cure initiale.

Probabilités de décès

L'analyse de référence est réalisée en utilisant les taux de mortalité par sexe et groupes d'âge pour l'année 2011, mis à disposition par l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE) et ajustés sur l'âge moyen des patients et sur la proportion de femmes issus de l'étude observationnelle française ETNA.

L'âge moyen des patients et la proportion de femmes sont testés en analyse de sensibilité.

► Validité du modèle

Le modèle a été validé par trois experts internationaux : 1 économiste (université de Sheffield), 2 cliniciens (hôpital universitaire de Berlin et de Norfolk).

Un contrôle qualité a été réalisé en interne par l'industriel et en externe par une équipe de RTI Health Solution n'ayant pas participé au développement du modèle. La procédure incluait la vérification des données d'entrée du modèle, et la validation de la programmation en comparant les résultats obtenus dans le modèle aux données observées dans les études pivots.

Le modèle initial a été validé par le Docteur Oliver Rivero-Arias (Université d'Oxford). Sa transposition française a été validée par le Professeur Gérard de Pouvourville (ESSEC Paris).

Calibration des données de rémission spontanée.

- La courbe de régression logarithmique simulée dans le modèle a été comparée avec la courbe de rémission issue de l'étude GUS (validation interne) et celle issue de la publication de l'étude Beltrani 2002 (validation externe). Les profils des courbes issues des deux études sont très proches de la courbe simulée. Selon les auteurs, le modèle simule correctement les rémissions spontanées dans l'UCS.
- Absence de validation de la rémission spontanée par stade de sévérité car l'étude GUS ne renseigne pas les stades de sévérité.

2.3.2 Analyse critique concernant la modélisation

► La structure du modèle

Type de modèle

Le choix d'un modèle de Markov est adapté à la pathologie et au traitement évalué.

Description des états du modèle et des événements

La description de la structure du modèle est malaisée à comprendre.

Plusieurs critiques liées à la structure du modèle ou à la définition des états du modèle peuvent être formulées.

Premièrement, l'évolution de la pathologie sous traitement dans les différents états du modèle et les décisions d'arrêt de traitement ne sont pas indépendantes dans le modèle. Il aurait été préférable de simuler l'histoire de la maladie par les deux critères physiologiques (papules/plaques et prurit) recueillis dans les essais et de construire indépendamment les règles d'arrêt de traitement. Cela aurait permis en particulier de tester l'impact des pratiques cliniques en termes de poursuite du traitement sur le résultat.

Deuxièmement, le modèle simule l'absence d'évolution de la maladie après tout arrêt définitif de traitement par omalizumab ou son placebo chez les patients non répondeurs, outre la rémission spontanée ou le décès. Aucune nouvelle séquence de traitement par d'autres alternatives thérapeutiques telle que la ciclosporine ou d'autres immunosuppresseurs n'est simulée dans le modèle or des instaurations de traitements de ce type ont été constatées, y compris dans l'essai GLACIAL.

Troisièmement, la définition des 5 états de santé reflétant les différents stades de sévérité de la maladie retenus dans le modèle à partir de la catégorisation du score UAS7 n'est pas consensuelle.

En l'absence d'états de santé préalablement définis dans d'autres travaux et de stades de sévérité de l'UCS communément admis, les auteurs ont fait le choix de développer des états de santé à partir de la catégorisation du score UAS7. La catégorisation en 5 classes du score UAS7 est fondée sur avis d'experts et la bonne corrélation entre ces 5 états et le degré de qualité de vie des patients n'a été établie qu'à partir des études menées sur l'omalizumab et communiquée au cours d'un congrès en 2014 par abstract (Stull 2014). Cette catégorisation n'est pas fondée sur la répartition du score UAS7 des patients de l'étude (exemple utilisation des quartiles).

La validité externe de cette catégorisation n'a pas été suffisamment établie.

De plus, cette définition des stades de sévérité de la maladie n'a pas été utilisé dans d'autres travaux, ne figure pas dans les dernières recommandations internationales, et ne paraît donc pas communément utilisée en pratique clinique courante. D'autres critères de sévérité auraient pu être utilisés (e.g. présence ou non d'angioedème).

Bien que n'affectant pas les résultats différentiels entre les deux stratégies, ce choix affecte l'interprétation des résultats dans les deux sous populations de patients définis comme sévères et modérés et pose la question de la transposabilité des résultats en pratique médicale courante notamment au regard des règles d'arrêts de traitement définis selon ces stades.

Principales hypothèses simplificatrices

- a) L'utilisation du score UAS7 est adaptée pour déterminer l'évolution de l'activité de la maladie et la réponse au traitement conformément aux recommandations internationales (Zuberbier, 2014). Toutefois, la catégorisation de ce score pour définir les 5 états de santé (cf. états de santé ci-dessus) et les critères de réponse au traitement à partir de ce score ne sont pas consensuels (cf ci-après d).
- b) Les périodes d'évaluation à 12 et 24 semaines sont justifiées.

- c) Les deux possibilités d'arrêt de traitement en cours de cure et arrêt définitif sont acceptables. En revanche, l'hypothèse d'un arrêt systématique temporaire de traitement, y compris chez les patients présentant une bonne réponse au traitement, à compter de la 24^{ème} semaine de traitement avec possibilité ultérieure de retraitement, n'est pas préconisé dans le résumé des caractéristiques du produit (le RCP précise que la nécessité de poursuivre le traitement doit faire l'objet d'une réévaluation régulière). Il existe un risque que cet arrêt systématique temporaire à 24 semaines ne soit pas appliqué en pratique, compte tenu du mécanisme d'action du produit (effet suspensif) et de la réapparition des symptômes constatée à partir des scores moyens dans les essais cliniques lors des phases de suivi suivant l'arrêt du traitement. Le modèle simule ainsi un traitement intermittent par l'omalizumab or il existe un risque que ce traitement soit utilisé en traitement continu de l'UCS en pratique médicale courante. Le modèle ne permet pas de déterminer l'efficience de Xolair® (omalizumab) dès lors qu'il serait utilisé en traitement continu de l'UCS.
La non distinction des motifs d'arrêt de traitement en cours de cure est acceptable en raison des difficultés techniques et du manque de données pour intégrer ces éléments.
- d) L'arrêt définitif de traitement, précoce (à 12 semaines) ou tardif (à 24 semaines), repose sur la définition de seuils définissant une réponse suffisante au traitement à partir du score UAS7. La validité de ces seuils n'a pas été suffisamment établie puisqu'ils reposent uniquement sur avis d'experts et n'ont pas été utilisés comme critères d'efficacité principaux de réponse au traitement dans les essais cliniques conduits avec l'omalizumab. Les auteurs précisent que : « il n'existe pas de critères de bonne réponse définis et admis de manière consensuelle par la communauté médicale ». La définition de ces seuils génère une incertitude importante sur les résultats, puisqu'elle conditionne les règles d'arrêts de traitement de l'omalizumab et de son placebo. En effet, elles conduisent à arrêter définitivement le traitement y compris en cas d'amélioration cliniquement pertinente du score UAS7 (> MID i.e. 10 points, Mathias, 2012) ou encore en cas d'évolution d'une urticaire sévère à une urticaire faible à 24 semaines, dès lors que le seuil défini de réponse suffisante n'est pas atteint. Il existe un risque que le modèle surestime les arrêts de traitement précoces compte tenu des règles d'arrêts strictes définies par rapport aux règles d'arrêts qui seront utilisées en pratique médicale courante. Ces choix concourent à générer une forte incertitude quant à la transposition des résultats du modèle à la pratique courante. Les deux analyses de sensibilité testant l'impact des règles d'arrêt de traitements définitifs à 12 et 24 semaines indiquent que les hypothèses retenues dans le modèle sont favorables au produit étudié (cf. analyse de sensibilité).
- e) La possibilité d'une rémission spontanée reflétant l'histoire naturelle de la maladie est argumentée. Toutefois, la distinction entre la réponse complète au traitement (score UAS7 =0 et le patient peut rechuter) et la rémission spontanée avec ou sans traitement (score UAS7 =0 et le patient ne peut pas rechuter) est insuffisamment argumentée. Par ailleurs, les patients en rémission continuent de recevoir les traitements concomitants sur l'horizon temporel.
- f) Le modèle ne prévoit aucune modification ou arrêt des traitements concomitants. L'hypothèse d'un arrêt par le patient ou d'un changement de ces traitements (augmentation de la dose d'anti-H1, ajout d'un traitement de dernière ligne) n'est pas retenue comme une possibilité. Or, de telles modifications de prise en charge sont survenues dans l'essai GLACIAL. Il est précisé que « Selon l'avis des deux experts, les patients en rémission ne sont pas susceptibles de rechuter, si l'observance des patients concernant la prise quotidienne d'antihistaminiques anti-H1 est conservée au cours du temps ». Cette hypothèse d'observance totale est donc susceptible de remettre en cause l'hypothèse (e) ci-dessus.
- g) Les études sur lesquelles repose la justification de ne pas intégrer les événements indésirables dans le modèle portent sur des effectifs et des durées limités. Or, le profil de sécurité de l'omalizumab est désormais mieux connu grâce au recul à plus long terme dont nous disposons sur le traitement par omalizumab dans son indication initiale c'est-à-dire dans l'asthme allergique persistant sévère. En particulier, des événements indésirables graves

mais rares sont attendus comme les réactions anaphylactiques dont l'incidence est estimée à 2 cas pour 1000 patients-années, des thrombocytopénies, une maladie sérique, la formation d'auto-anticorps anti-omalizumab, le syndrome de Churg-Strauss dont l'incidence est estimée à 0,38 cas pour 1000 patients-années (cf. RCP), et des doutes quant à la survenue de néoplasie maligne dont l'incidence est estimée à 1,31 cas pour 1000 patients-années et d'événements thromboemboliques artériels dont l'incidence est estimée à 2,69 cas pour 1000 patients-années persistent. Selon les auteurs, le profil de sécurité dans l'asthme allergique persistant sévère n'est pas de nature à remettre en question l'absence de prise en compte des événements indésirables dans le modèle (coûts et désutilités) compte tenu de leur faible fréquence et en raison de la posologie recommandée de l'omalizumab dans l'UCS (300 mg toutes les 4 semaines) inférieure à la posologie moyenne dans l'asthme allergique persistant sévère (450 mg toutes les 4 semaines). Toutefois, il n'est pas démontré que ces effets soient doses-dépendants.

- h) L'hypothèse d'un nombre non limité de cures de traitement n'a pas d'impact compte tenu du faible nombre de patients éligibles, décroissant dans le temps.
- i) L'hypothèse de stabilité de réponse au traitement en cas de retraitement par omalizumab est favorable au traitement sous étude. Les 5 études référencées pour fonder cette hypothèse ont été décrites. On note que les critères de réponse au traitement dans ces études ne sont pas fondés sur les seuils d'UAS7 retenus dans le modèle mais sur des améliorations du score UAS7 d'au moins 90% dans la majorité d'entre elles. Cette hypothèse a cependant un impact faible, considérant les résultats obtenus avec une hypothèse moins favorable (RDCR +3,3%, cf. analyse de sensibilité).

► **Prise en compte de la dimension temporelle et durée des cycles**

La durée de cycles de 4 semaines est acceptable.

La simulation sur 10 ans est adaptée à l'histoire naturelle de la maladie.

L'application du score UAS7, défini sur une semaine, à une période de 4 semaines est empiriquement justifiée. Bien que cette extrapolation ne soit pas suffisamment étayée, elle paraît acceptable.

► **La population simulée**

La population simulée étant définie conformément à la population d'inclusion de l'essai GLACIAL, l'efficience de l'omalizumab ne peut être documentée dans l'ensemble de l'indication de l'AMM de Xolair® (omalizumab) qui n'explicite pas dans l'indication le degré de sévérité de l'UCS. Ainsi, l'efficience de Xolair dans les formes légères d'UCS en échec aux antihistaminiques anti-H1 ne peut être établie en l'absence de données cliniques disponibles. Toutefois, l'hypothèse d'une utilisation peu vraisemblable de l'omalizumab en pratique à ce stade de sévérité de la maladie est retenue, compte tenu du rapport bénéfice/risque de l'omalizumab, de ces modalités d'injections et de ses conditions de prescription strictes.

La population simulée est atteinte d'UCS sévère et modérée avec une ancienneté moyenne de la maladie plus importante que celle observée dans les études observationnelles françaises (7,4 ans dans l'essai GLACIAL, 4,0 dans l'étude GUS et 3,1 ans dans l'étude ETNA). Il n'est donc pas exclu que la répartition des patients traités en pratique réelle en fonction du stade de sévérité diffère (68% de patients sévères dans l'essai GLACIAL) et qu'une proportion plus importante de patients atteints d'UCS modérée soit traitée. Cela génère une incertitude en faveur du produit puisque l'analyse en sous-population montre un écart important du RDCR entre les UCS sévères et les UCS modérés.

Par ailleurs, l'hypothèse selon laquelle la population rejointe sera restreinte aux patients modérés et sévères, en raison des conditions de prescription restreinte aux dermatologues ou aux internistes et du faible adressage des patients de la médecine de ville vers les centres hospitaliers, peut ne pas être confirmée en pratique, si l'arrivée de l'omalizumab modifie le parcours de soins des patients avec une augmentation des patients adressés à un médecin dermatologue par le médecin généraliste.

► L'estimation des probabilités

La source de données retenue pour estimer les probabilités est correcte. Le schéma de l'étude GLACIAL, étude dont l'objectif principal était la tolérance, est adapté, l'étude a été randomisée, contrôlée de manière appropriée et a évalué les mêmes paramètres d'efficacité que ceux des essais pivots ce qui permet de considérer les données d'efficacité comme pertinentes.

Plusieurs critiques sont formulées concernant l'estimation des probabilités.

Les probabilités dans la stratégie comparateur intègrent un effet placebo à deux niveaux : dans l'estimation de l'effet traitement et dans la modélisation des arrêts de traitement. L'adjonction d'un placebo à la stratégie thérapeutique standard, nécessaire dans le cadre d'essais contrôlés randomisés, ne correspond à rien en pratique médicale courante. Dès lors, sous l'hypothèse de l'absence de modification des traitements concomitants, il n'est donc pas justifié d'avoir appliqué des taux d'arrêts de traitement (en cours de cure, à 12 ou 24 semaines). Il n'est vraisemblablement pas possible de gommer l'effet placebo en raison des données disponibles, mais son impact est conservateur (réduit le différentiel d'efficacité sans coût).

La probabilité de rechute est plus importante dans le bras avec omalizumab que dans le bras avec placebo. L'explication par l'industriel, d'une prolongation de l'effet placebo après un arrêt de celui-ci, peut difficilement être retenue. Compte tenu du mécanisme d'action uniquement suspensif de l'omalizumab et de la réapparition des symptômes à l'arrêt du traitement observée à partir des scores moyens dans les essais cliniques, un effet rebond à l'arrêt du traitement par omalizumab ne peut être exclu. Ceci pourrait justifier une utilisation de l'omalizumab en traitement continu de l'UCS, situation dans laquelle l'efficience de l'omalizumab n'est pas établie à partir de ce modèle.

L'expérience au-delà de 24 semaines de traitement étant limitée, la probabilité de réponse insuffisante en cas de retraitement des patients initialement jugés répondeurs est par hypothèse identique à celle des patients répondeurs à 12 semaines (soit une probabilité de non réponse nulle à 12 semaines). L'analyse de sensibilité réalisée montre que cette hypothèse est favorable au produit étudié, mais avec un impact faible sur le RDCR (+3,3%).

Les probabilités de rémission utilisées se fondent sur les données de durée de la maladie des patients suivis en dermatologie dans l'étude GUS indépendamment de leur symptomatologie et de leur traitement. Aucun rationnel ne justifie la méthodologie utilisée, par ailleurs peu explicite. Bien que les probabilités de rémission aient fait l'objet d'une calibration interne et externe, le calcul de ces probabilités reste problématique.

► Validité du modèle

Le rôle du comité d'expert et le rôle des deux experts sollicités en Angleterre (Oxford) et en France (Paris) est explicité, ainsi que les méthodes de recueil de leurs avis.

Aucun résultat de ces validations successives n'est rapporté.

2.4 Mesure et valorisation des états de santé

2.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs

Méthode et données

Critères de résultat de santé

L'espérance de vie pondérée de la qualité de vie est mesurée en pondérant la durée de chaque cycle par le score d'utilité correspondant à son score UAS7. Elle est exprimée en QALYs.

Scores de préférence (méthode)

La mesure des utilités se fonde sur une analyse combinée *post-hoc* des données individuelles des patients inclus dans les études pivots ASTERIA I, ASTERIA II et GLACIAL ayant renseigné le questionnaire EQ-5D (moins de 0,3% de données manquantes), puis sont valorisées en QALY par la matrice de pondération française, conformément au guide HAS (HAS, 2011).

Le modèle considère un niveau d'utilité par état de santé, indépendamment de toute étude (ASTERIA I, ASTERIA II, ou GLACIAL), de tout bras de traitement (omalizumab 75 mg, omalizumab 150 mg, omalizumab 300 mg, ou placebo), de tout temps de recueil (inclusion, semaine 12, ou semaine 28 ou 40) et de tout niveau de sévérité à l'inclusion (« urticaire sévère » (UAS7 = 28-42), ou « urticaire modérée » (UAS7 = 16-27)). Les utilités par états de santé sont indépendantes du traitement reçu et de l'état de santé en début d'étude.

Aucune désutilité spécifique liée à l'administration de l'omalizumab ou aux effets indésirables n'a été prise en compte dans le modèle. Selon les auteurs, ces hypothèses peuvent être en faveur de la stratégie évaluée.

- Concernant la non prise en compte d'une désutilité liée aux injections, les auteurs le justifient en raison de l'absence de données dans l'UCS.
- Concernant la non prise en compte d'une désutilité liée aux effets indésirables, les auteurs revendiquent un impact faible sur les conclusions au regard d'une fréquence faible, d'un degré de sévérité faible, et de fréquence des effets indésirables observés similaire entre les bras des essais.

Tableau 7 : Utilités par état de santé selon le score UAS7 intégrés dans l'analyse

| Etat de santé | Score UAS7 | Utilité | Ecart-type | Erreur-type | Nombre d'observations |
|---------------------------------|------------|---------|------------|-------------|-----------------------|
| Urticaire sévère | 28-42 | 0,761 | 0,295 | 0,010 | 955 |
| Urticaire modérée | 16-27 | 0,799 | 0,283 | 0,012 | 596 |
| Urticaire légère | 7-15 | 0,838 | 0,284 | 0,017 | 265 |
| Urticaire bien contrôlée | 1-6 | 0,888 | 0,235 | 0,016 | 227 |
| Absence d'urticaire | 0 | 0,923 | 0,215 | 0,012 | 327 |

Les utilités obtenues dans l'analyse principale sur un horizon temporel de 10 ans sont les suivantes.

| | QALYs |
|------------------------|-------|
| Avec placebo | 7,26 |
| Avec omalizumab | 7,46 |

Une analyse de sensibilité ayant considéré les seules utilités issues des patients suivis dans l'étude GLACIAL a été réalisée (RDCR -12,8%, cf. analyse de sensibilité).

2.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé

Méthode et données

Le choix de la source d'utilité a un impact important sur le résultat. L'analyse de sensibilité justifie la source retenue dans l'analyse de référence, qui est conservatrice.

L'absence d'une désutilité spécifique liée à l'administration de l'omalizumab par injection est en faveur de la stratégie évaluée. Une recherche documentaire aurait pu être conduite dans d'autres pathologies.

Concernant l'absence d'une désutilité associée aux événements indésirables, l'argument porte sur des données globales qui indiquent un taux d'événements indésirables au cours de la phase de traitement de 65,1% dans le bras avec omalizumab et de 63,9% dans le bras sans omalizumab (78,3% versus 83,7% sur toute la période de suivi). Or, un impact pourrait être attendu si la nature des différents événements indésirables liés au traitement était différente (en termes de gravité) et si le profil de sécurité à plus long terme de l'omalizumab dans l'UCS se rapprochait de celui désormais connu dans l'asthme allergique persistant sévère. Les conséquences en termes de désutilités pourraient différer.

2.5 Mesure et valorisation des coûts

2.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs

► Coûts pris en compte

Les coûts intégrés dans l'analyse en perspective collective distinguent les coûts d'acquisition des médicaments, les coûts d'administration de l'omalizumab ainsi que les coûts de consultations médicales (dermatologue, allergologue, médecin généraliste).

Une analyse complémentaire considère les coûts indirects liés à l'absentéisme au travail.

Les coûts non pris en compte sont :

- le coût de gestion des effets secondaires ;
- les coûts d'hospitalisation ou de passage aux urgences ;
- le coût de gestion des comorbidités (troubles du sommeil, troubles psychiatriques).

La non prise en compte des coûts liés aux effets indésirables de l'omalizumab est en faveur de la stratégie évaluée. Cependant, les auteurs revendiquent un impact faible sur les conclusions au regard d'une fréquence faible, d'un degré de gravité faible, et d'une fréquence des effets indésirables observés similaire entre les bras des essais. Une analyse exploratoire a permis d'estimer le coût par cycle des événements indésirables à 2,15€, ce qui est jugé très faible par rapport au coût total. Le modèle n'intégrant pas les événements indésirables, il n'a pas été possible de réaliser une analyse de sensibilité.

La non prise en compte des coûts d'hospitalisation et des passages aux urgences sont présentées comme des hypothèses conservatrices, ayant un impact faible sur les conclusions en raison d'une fréquence faible. Dans l'étude GLACIAL, les hospitalisations liées à l'UCS ont concerné 1,2% des patients sous omalizumab versus 2,4% sous placebo et les passages aux urgences ont concerné 1,6% sous omalizumab et 1,2% sous placebo.

La non prise en compte du coût de gestion des comorbidités est justifiée par l'absence de données dans les études et l'insuffisance de données dans la littérature.

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Les unités consommées sont valorisées en Euro 2014 (actualisation selon la méthode de l'indice des prix à la consommation, secteur santé (cf. annexes 10 et 12 du rapport technique de l'étude d'efficacité)).

Tableau 8 : volumes consommés et coûts unitaires

| Ressource | Volume/fréquence | Coûts unitaires | Sources |
|--|--|--|--|
| Omalizumab | 2 x 150 mg/injection | 150 mg=441,85 € PPTC | Industriel |
| Antihistaminique H1 | 100% des patients (nbre de doses variable) | CTJ moyen pondéré=0,21€ | Etude GLACIAL (%patients) GERS (parts de marché) Assurance maladie |
| Antihistaminique H2 | 84% des patients | CTJ moyen pondéré=0,79€ | |
| Antagoniste des récepteurs aux leucotriènes | 43% des patients | CTJ moyen pondéré=0,72€ | |
| Consultations de suivi (en fonction de la sévérité) | Urticaire sévère=4/an modérée=3,2/an légère=3,2/an contrôlée=2,2/an Absente=2,0/an | Dermatologue=36,96€ Allergologue=39,91€ Médecin généraliste=23,73€ | Etude anglaise Assure-CSU (volume) Améli (tarifs) Améli (dépassements, 2010) |
| Consultation si rechute | 1 consultation | Coût pondéré=34,67 € | Hypothèse |
| Administration Omalizumab | 1 acte/injection 1 déplacement | Acte infirmier=3,15€ Forfait déplacement=2,50€ Indemnité km = 15,73€ | NGAP NGAP SNIR (moyenne 2009, 0,35€/km) |
| Absentéisme (analyse complémentaire) | % temps de travail perdu (8,5%-0% selon l'UAS7) | Salaire net moyen (2130 €/mois) | Etude anglaise Assure-CSU (volume) INSEE (valorisation) |

Descriptif

► Coût d'acquisition des traitements (par cycle)

Les consommations médicamenteuses sont issues de l'étude pivot GLACIAL⁶.

Le coût de traitement par cycle sous omalizumab est estimé à deux injections de 150 mg (2 x [] €).

Le coût de traitement journalier (CTJ) de la stratégie thérapeutique standard est estimé à partir du CTJ moyen pondéré des classes médicamenteuses composant cette stratégie pour chaque bras de traitement (omalizumab ou son placebo) dans l'essai GLACIAL. Les CTJ moyen des classes médicamenteuses sont calculés en pondérant le CTJ des molécules de la classe⁷ par leurs parts de marché (cf. données de ventes toutes indications confondues pour l'année 2013 en France issues de la base de données du Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation des Statistiques).

► Coût d'administration de l'omalizumab

Les coûts d'administration de l'omalizumab sont calculés en tenant compte d'une injection réalisée par un infirmier diplômé d'état et des frais de déplacement à domicile moyen par patient de l'IDE, incluant l'indemnité forfaitaire de déplacement et l'indemnité kilométrique, estimés à partir des données du Système National Inter-régimes pour l'année 2009, mis à disposition par l'Assurance Maladie.

⁶ La stratégie thérapeutique courante (antihistaminiques anti-H1 à la dose approuvée par l'AMM et à deux, trois ou quatre fois la dose approuvée par l'AMM, antihistaminiques, anti-H2, antagonistes des récepteurs aux leucotriènes) sont déterminés à partir des consommations médicamenteuses relevées pour chacun des deux bras de traitement dans l'étude GLACIAL pour l'analyse de référence. Seules les molécules recommandées dans le traitement de l'UCS, admises au remboursement et commercialisées en France sont incluses dans l'analyse.

⁷ Les CTJ de chaque molécule se basent sur le dosage (en mg), la posologie usuelle (en nombre d'UCD), le nombre d'UCD par conditionnement, le PPTC du conditionnement, et les parts de marché relatives du médicament princeps et des génériques, le cas échéant.

► Coût de consultations médicales

Le nombre de consultations médicales est issu de l'étude observationnelle ASSURE-CSU menée au Royaume-Uni (Hollis, 2014). Selon les auteurs, l'utilisation de données anglaises sous-estimerait le nombre de consultations médicales compte tenu des éléments suivants :

- les consultations médicales sont moins fréquentes au Royaume-Uni qu'en France, d'après l'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE) ;
- les consultations médicales liées à l'UCS sont moins fréquentes au Royaume-Uni qu'en France, d'après une enquête de pratique menée auprès de dermatologues en France.

Selon les auteurs, cette sous-estimation serait en défaveur de l'omalizumab et l'utilisation de données anglaises peut être considérée comme conservatrice. Ils précisent que les données issues de l'étude ASSURE-CSU menée au Royaume-Uni pourront être confrontées *a posteriori* avec celles issues de l'étude ASSURE-CSU menée en France.

La valorisation intègre les tarifs et les dépassements d'honoraires moyens par patient, estimés à partir des données de l'année 2010 mises à disposition par l'Assurance Maladie.

Tableau 4 : Coûts estimés par poste

| | Avec placebo | Avec omalizumab |
|--|--------------|-----------------|
| Coût traitements concomitants (par jour) | 1,42 € | 1,35 € |
| Coût omalizumab (par cycle de traitement) | | |
| Coût administration (par cycle de traitement) | | 18,88 € |
| Consultations (moyenne annuelle) | | |
| - Sévère | | 134,44 € |
| - Modérée | | 116,45 € |
| - Légère | | 108,73 € |
| - Contrôlée | | 71,74 € |
| - Absente | | 47,46 € |
| Consultation rechute | | 34,67 € |

Les coûts d'acquisition de l'omalizumab, les coûts d'acquisition de la stratégie thérapeutique de référence, les coûts d'administration de l'omalizumab et les coûts de consultation médicale sont testés en analyse de sensibilité.

► Coûts indirects

Les coûts indirects liés à l'absentéisme au travail ne sont pas inclus dans l'analyse de référence, mais sont étudiés dans une analyse complémentaire. Ils sont calculés à partir du nombre de jours non travaillés issus de l'étude ASSURE-CSU menée au Royaume-Uni, valorisés au salaire mensuel net moyen estimé par l'INSEE.

| Coûts indirects (par an) | |
|--------------------------|-----------|
| - Sévère | 1854,78 € |
| - Modérée | 1723,02 € |
| - Légère | 20,27 € |
| - Contrôlée | 0 € |

Résultats de l'analyse de coût

Tableau 4 : Coûts par postes de consommation de soins sur l'horizon temporel (10 ans)

| | Avec placebo | Avec omalizumab |
|---------------------|----------------|-----------------|
| Coût traitements | 2 009 € | 11 926 € |
| Coût administration | - | 216 € |
| Coût consultation | 452 € | 368 € |
| TOTAL | 2 461 € | 12 511 € |

2.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts

Coûts pris en compte

Les coûts pris en compte dans l'analyse de référence sont conformes. La prise en compte des coûts indirects dans une analyse complémentaire est conforme.

Concernant la non-prise en compte des coûts associés aux comorbidités, aux événements indésirables observés dans l'essai GLACIAL et aux hospitalisations et passage aux urgences, l'impact sur le RDCR est jugé peu important et l'incertitude générée peut être considérée comme intégrée dans les différentes analyses de sensibilité réalisées sur les items de coût.

Cependant, le recul est insuffisant pour observer d'éventuels événements indésirables graves mais rares à long terme tels qu'observés dans l'indication asthme allergique persistant sévère. L'analyse présentée pour estimer le coût des effets indésirables ne tient compte que des effets indésirables à court terme observés avec l'omalizumab dans le traitement de l'UCS et non du profil de sécurité à long terme connu dans son utilisation dans l'asthme allergique persistant sévère.

Mesure, valorisation et calcul des coûts

Les coûts des stratégies avec et sans omalizumab observés dans l'essai sont simplement transposés dans le modèle, sans discussion.

Une analyse de l'impact de l'introduction d'omalizumab dans la stratégie de soin sur les différents financeurs est proposée en analyse complémentaire. La réalisation d'une telle analyse, demandée dans le guide HAS, est à souligner de manière positive. L'hypothèse qu'aucun des traitements prescrits en dehors de leur AMM n'est remboursé conduit à une réduction des coûts pour les patients suite à l'introduction de l'omalizumab (2 897 € versus 2576 €). Le surcoût de l'omalizumab est supporté par l'assurance maladie obligatoire (559€ versus 7 359 €) et complémentaire (140 € versus 3 827 €).

2.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

2.6.1 Présentation par les auteurs

► Résultats de l'étude médico-économique

Résultats de l'analyse de référence

Les résultats de l'analyse de référence sur la population de l'essai GLACIAL, au prix revendiqué par l'industriel ████████ € par seringue de 150 mg, dans une perspective « collective tous financeurs » et sur un horizon temporel de 10 ans, sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9 : Analyse de référence (population globale)

| | Coûts | QALYs | RDCR |
|------------------------|----------|-------|---------------|
| Avec placebo | 2 461 € | 7,26 | |
| Avec omalizumab | 12 511 € | 7,46 | 51 447 €/QALY |

Les résultats par sous-groupe indiquent que l'introduction de l'omalizumab serait plus efficace chez les patients souffrant d'une UCS sévère par rapport aux patients souffrant d'une UCS modérée.

Tableau 10 : Analyse de référence (sous-population par stade de sévérité)

| | Coûts | QALYs | RDCR |
|--------------------------|----------|-------|---------------|
| Urticaire sévère | | | |
| Avec placebo | 2 547 € | 7,21 | |
| Avec omalizumab | 12 080 € | 7,42 | 45 452 €/QALY |
| Urticaire modérée | | | |
| Avec placebo | 2 282 € | 7,38 | |
| Avec omalizumab | 13 409 € | 7,55 | 67 319 €/QALY |

Résultats des analyses complémentaires

Deux analyses complémentaires sont réalisées, selon la définition du guide HAS : une analyse coût-efficacité présentant les résultats en coût par année de vie sans symptôme et une analyse selon une perspective sociétale incluant les coûts indirects liés à la perte de productivité au travail.

Le coût par année de vie sans symptôme est estimé à 10 579 €.

Tableau 11 : Analyse complémentaire (coût par année de vie sans symptôme)

| | Coûts | AV sans symptôme | RDCR |
|------------------------|----------|------------------|---------------------------|
| Avec placebo | 2 461 € | 0,11 | |
| Avec omalizumab | 12 511 € | 1,06 | 10 579 €/AV sans symptôme |

Le coût par QALY selon une perspective sociétale est estimé à 36 763 €.

► Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation

Les auteurs présentent des analyses de sensibilité sur l'horizon temporel et le taux d'actualisation.

a) Horizon temporel

Selon les auteurs, l'impact du choix d'un horizon temporel sur les résultats est relativement faible, avec un RDCR de 60 195 €/QALY à 5 ans.

b) Taux d'actualisation

Les RDCR sont estimés respectivement à 48 987 €/QALY et 52 608 €/QALY pour des taux d'actualisation de 0% et 2,5%.

Incertitude liée aux principales hypothèses du modèle

Trois hypothèses sont testées : le choix de l'essai GLACIAL comme source de données d'efficacité pour alimenter le modèle, le choix de l'option « probabilités initiales » en cas de retraitement et le choix d'une hypothèse d'ancienneté « courte » de la pathologie (6 mois).

a) Choix de l'essai GLACIAL comme source de données d'efficacité pour alimenter le modèle

Deux éléments sont testés : les données de l'essai GLACIAL versus ASTERIA I et ASTERIA I et II combinées ; les données de la stratégie thérapeutique standard observée dans GLACIAL versus une stratégie thérapeutique standard à une dose 4 fois supérieure à celle préconisée par l'AMM proche des recommandations 2013.

► l'essai GLACIAL versus ASTERIA I et II

Les résultats sont plus favorables avec les données issues de l'essai GLACIAL.

Tableau 12 : Choix de la source de données principale

| | Coûts | QALYs | RDCR |
|----------------------------|----------|-------|---------------|
| GLACIAL (référence) | | | |
| Avec placebo | 2 461 € | 7,26 | |
| Avec omalizumab | 12 511 € | 7,46 | 51 447 €/QALY |
| ASTERIA I | | | |
| Avec placebo | 702 € | 7,33 | |
| Avec omalizumab | 11 630 € | 7,47 | 79 252 €/QALY |
| ASTERIA I et II | | | |
| Avec placebo | 721 € | 7,32 | |
| Avec omalizumab | 12 327 € | 7,46 | 82 949 €/QALY |

Dans le groupe sous placebo des essais ASTERIA I et II, les coûts sont plus faibles et le nombre de QALYs est plus élevé que dans le groupe sous placebo de l'essai GLACIAL.

Selon les auteurs, l'augmentation du différentiel de coût dans les modèles intégrant les données des essais ASTERIA s'explique par une stratégie thérapeutique standard différente (antihistaminiques antiH1 à 1 fois la dose approuvée par l'AMM dans les essais ASTERIA I et II versus jusqu'à 4 fois la dose approuvée par l'AMM dans l'essai GLACIAL). La réduction du différentiel de QALY traduirait un effet placebo plus important dans les essais ASTERIA.

Les auteurs jugent que la population de l'essai GLACIAL est la plus proche de la pratique clinique française (nombre de doses d'antihistaminiques anti-H1 supérieur à la dose approuvée par l'AMM dans les études ETNA et GUS) et des conditions réelles de mise en œuvre des interventions étudiées.

► Stratégie thérapeutique standard de GLACIAL versus uniquement des antihistaminiques anti-H1 à haute dose (4 fois la dose approuvée par l'AMM)

Les auteurs ont testé l'impact d'une modification de la stratégie thérapeutique avant adjonction d'omalizumab. Les patients ne reçoivent que des antihistaminiques anti-H1 à 4 fois la dose approuvée par l'AMM. L'efficacité est supposée inchangée, seul l'impact sur les coûts est intégré.

Le RDCR augmente légèrement par rapport à l'analyse de référence (+1,4%).

b) Choix de la source pour estimer les scores d'utilité

L'analyse de référence implémente des scores d'utilité issus d'une analyse combinée des trois essais de phase III. L'analyse de sensibilité ci-dessous implémente les utilités issues de l'essai GLACIAL uniquement.

Tableau 13 : Choix de la source d'utilité

| | Coûts | QALYs | RDCR |
|-------------------------------------|----------|-------|---------------|
| Essai GLACIAL | | | |
| Avec placebo | 2 461 € | 7,35 | |
| Avec omalizumab | 12 511 € | 7,58 | 44 861 €/QALY |
| Analyse combinée (référence) | | | |
| Avec placebo | 2 461 € | 7,26 | |
| Avec omalizumab | 12 511 € | 7,46 | 51 447 €/QALY |

c) Choix des probabilités de réponse en cas de retraitement

Dans l'analyse de référence, la probabilité d'être répondeur en cas de retraitement est celle des patients initialement répondeurs à 12 semaines. Ainsi la probabilité d'une absence de réponse au retraitement à la semaine 12 est nulle. Dans l'analyse de sensibilité, la probabilité d'être répondeur est celle de l'ensemble des patients de l'essai GLACIAL ce qui permet de considérer une probabilité non nulle à 12 semaines que les patients ne répondent pas au retraitement. Les auteurs jugent l'impact de cette hypothèse très faible, le RDCR augmentant légèrement par rapport à l'analyse de référence (53 125 €/QALY versus 51 447 €/QALY, +3.3%).

d) Hypothèse sur l'ancienneté de la pathologie au moment de la mise sous traitement

L'ancienneté de la pathologie conditionne la probabilité de rémission spontanée chez les patients (plus la pathologie est récente, plus cette probabilité est élevée). L'hypothèse retenue dans le modèle est de 6 mois (ancienneté minimale requise pour l'inclusion dans les essais). L'ancienneté de la pathologie est vraisemblablement sous-estimée (3.1 ans dans l'étude ETNA ; 4,0 ans dans l'étude GUS ; 7.4 ans dans l'essai GLACIAL).

L'analyse de sensibilité montre que ce choix est en défaveur d'omalizumab. Selon les auteurs, lorsque l'ancienneté de la maladie augmente, l'augmentation du différentiel de coût (moins de rémission spontanée implique des coûts de traitement en augmentation dans la stratégie omalizumab) est plus que compensée par l'augmentation du différentiel de QALY.

Tableau 14 : Choix d'une hypothèse d'ancienneté « courte » de la pathologie

| | Coûts | QALYs | RDCR |
|--------------------------------|----------|-------|---------------|
| 6 mois (référence) | | | |
| Avec placebo | 2 461 € | 7,26 | |
| Avec omalizumab | 12 511 € | 7,46 | 51 447 €/QALY |
| 3,1 ans (étude ETNA) | | | |
| Avec placebo | 2 971 € | 7,17 | |
| Avec omalizumab | 14 097 € | 7,40 | 48 872 €/QALY |
| 7,4 ans (essai GLACIAL) | | | |
| Avec placebo | 3 020 € | 7,16 | |
| Avec omalizumab | 14 259 € | 7,39 | 48 760 €/QALY |

e) Hypothèses impactant la durée totale de traitement

Plusieurs analyses de sensibilité testent l'impact d'une durée totale de traitement plus courte ou plus longue, en modifiant les règles d'arrêt de traitement définitif ou d'éligibilité au retraitement en cas de rechute.

- Si la durée de traitement est systématiquement réduite à 12 semaines, pour tous les patients, quel que soit leur degré de réponse à 12 semaines, le RDCR est réduit de 32,7% (34 635 €/QALY versus 51 447 €/QALY).
- Si la durée de traitement est systématiquement allongée à 24 semaines pour tous les patients, quel que soit leur degré de réponse à 12 semaines, le RDCR est augmenté de 14,6% (58 945 €/QALY versus 51 447 €/QALY). Selon les auteurs, la poursuite du traitement chez des patients avec une UCS modérée à sévère à 12 semaines n'est pas réaliste.

Selon les auteurs, ces deux scénarios correspondent aux bornes basse et haute susceptibles d'être obtenues en pratique clinique, alors que l'analyse de référence est la plus cohérente avec les données de pharmacocinétique (concentration plasmatique à l'équilibre atteint à 12 semaines) et les données cliniques (effet traitement démontré jusqu'à 24 semaines chez les patients répondeurs).

- Si le nombre de patients éligibles au retraitement en cas de rechute après l'arrêt de l'omalizumab est augmenté en rendant éligibles les patients souffrant d'une UCS faible à 24 semaines, le RDCR est augmenté de 22,9% (63 240 €/QALY versus 51 447 €/QALY). Selon les auteurs, la reprise d'un traitement en cas de rechute chez des patients ayant une UCS faible au moment de l'arrêt du traitement n'est pas réaliste.

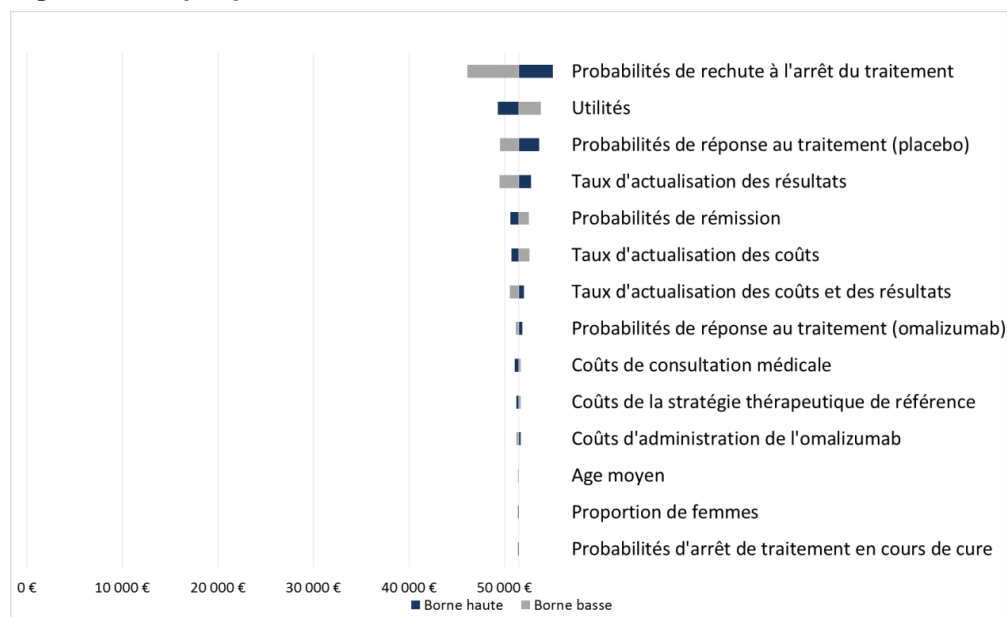
Analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres du modèle

Le tableau ci-dessous reprend les analyses de sensibilité déterministes réalisées sur les valeurs des données entrées dans le modèle.

Tableau 15 : Paramètres et résultats de l'analyse de sensibilité déterministe

| Analyse de référence : 51 447 €/QALY | | |
|--|-------------|-------------|
| | Borne basse | Borne haute |
| Taux d'actualisation des coûts (2,5% - 5%) | 52 608 | 50 725 |
| Taux d'actualisation des résultats (2,5% - 5%) | 49 427 | 52 781 |
| Taux d'actualisation des coûts et des résultats (2,5% - 5%) | 50 541 | 52 040 |
| Probabilité de réponse à la stratégie thérapeutique standard avec adjonction de placebo ($\pm 20\%$) | 49 480 | 53 583 |
| Probabilité de réponse au traitement « omalizumab » ($\pm 20\%$) | 51 152 | 51 836 |
| Probabilité de rechute après l'arrêt du traitement ($\pm 20\%$) | 46 072 | 56 312 |
| Probabilité d'arrêt de traitement en cours de cure ($\pm 20\%$) | 51 493 | 51 400 |
| HR rémission (0,99 – 1,01) | 52 506 | 50 573 |
| Utilités (IC 95%) | 53 798 | 49 294 |
| Coûts de la stratégie thérapeutique standard ($\pm 20\%$) | 51 664 | 51 230 |
| Coûts d'administration de l'omalizumab (hypothèse basse, hypothèse haute) | 51 226 | 51 669 |
| Coûts des consultations médicales (hypothèse basse, hypothèse haute) | 51 671 | 51 073 |
| Age moyen (IC 95%) | 51 443 | 51 450 |
| Proportion de femmes (IC 95%) | 51 454 | 51 439 |

Figure 1 : Graphique de Tornado



Une analyse de sensibilité déterministe a été réalisée sur les prix. La variation du prix est jugée comme ayant peu d'impact sur les conclusions.

Tableau 16 : Analyse de sensibilité sur les prix (PPTC pour une injection de 300mg)

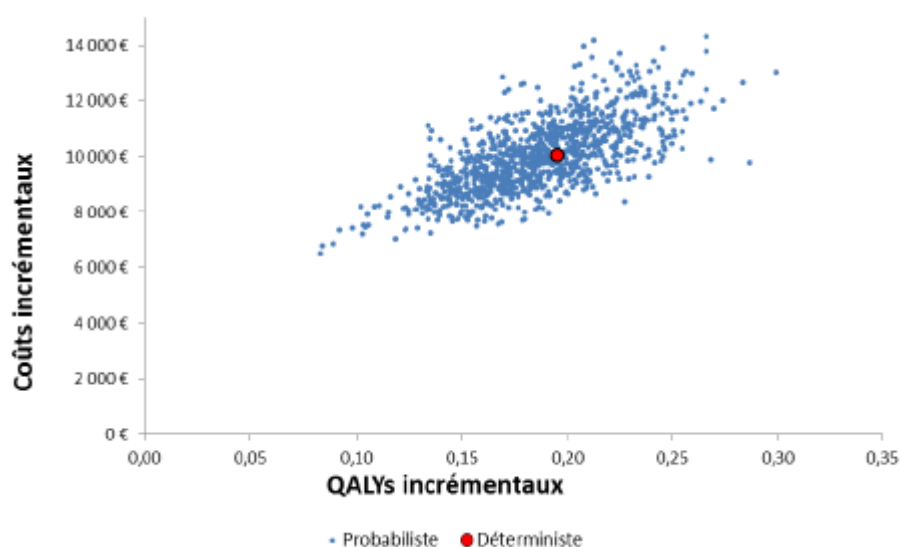
| | Coûts | QALYs | RDCR |
|------------------------|----------|-------|---------------|
| - 10 % [] € | | | |
| Avec placebo | 2 461 € | 7,26 | |
| Avec omalizumab | 11 498 € | 7,46 | 46 262 €/QALY |
| - 5% [] € | | | |
| Avec placebo | 2 461 € | 7,26 | |
| Avec omalizumab | 12 004 € | 7,46 | 48 855 €/QALY |
| Référence [] € | | | |
| Avec placebo | 2 461 € | 7,26 | |
| Avec omalizumab | 12 511 € | 7,46 | 51 447 €/QALY |
| + 5% [] € | | | |
| Avec placebo | 2 461 € | 7,26 | |
| Avec omalizumab | 13 017 € | 7,46 | 54 040 €/QALY |

Analyse de sensibilité probabiliste

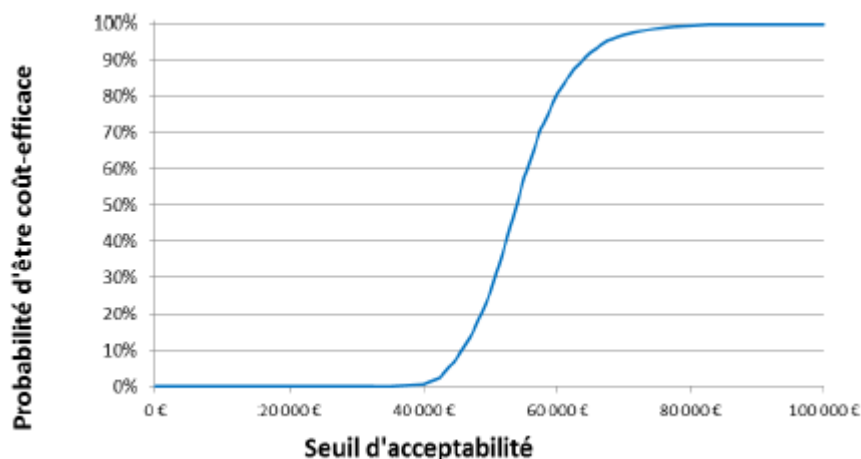
L'analyse de sensibilité probabiliste, réalisée sur 1 000 simulations selon les distributions des paramètres présentées dans le tableau ci-dessous, permet d'estimer un RDCR moyen de 54 465 €/QALY.

Tableau 17 : Paramètres et résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste

| Analyses de sensibilité | Loi de distribution | Justification |
|--|---------------------|---|
| Probabilité de réponse au traitement | Loi Dirichlet | Données multinomiales |
| Probabilité de rechute après l'arrêt du traitement | Loi beta | Données binomiales |
| Probabilité d'arrêt de traitement en cours de cure | Loi beta | Données binomiales |
| Probabilité de rémission | Loi logarithmique | Données obtenues par régression logarithmique |
| Utilités | Loi beta | Données binomiales |
| Coûts | Loi normale | Données suivant une loi de poisson approximée |

Figure 2 : Repère coût-résultat de l'analyse de sensibilité probabiliste (source : d'après industriel)

Les auteurs indiquent que 50% des simulations produisent un RDCR inférieur à 54 000€/QALY, 80% des simulations produisent un RDCR inférieur à 60 000€/QALY et 100% des simulations sont inférieures à 80 000 €/QALY.

Figure 3 : Courbe d'acceptabilité

2.6.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité

Résultats de l'étude médico-économique

La présentation de l'analyse de référence est conforme.

Les analyses en sous-population indiquent un RDCR variable selon le degré de sévérité de la pathologie au moment de la mise sous traitement par omalizumab. Cela indique que l'efficacité de l'omalizumab en France sera fortement dépendante de la proportion de patients dits sévères dans la population rejointe. Aucune donnée n'est disponible pour documenter cette proportion en pratique médicale courante et aucune analyse de sensibilité n'a été réalisée en faisant varier cette proportion (hors 100% sévère ou 100% modérée).

L'analyse coût-efficacité (résultats exprimés en coût par année de vie sans symptômes) indique un bénéfice incrémental plus important que dans l'analyse coût-utilité (résultats exprimés en coût par QALY). Cette analyse coût-efficacité est plus favorable au produit et pourrait refléter les limites de l'EQ-5D dans les pathologies dermatologiques.

Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

Analyse de l'incertitude sur les paramètres

Les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes indiquent que le résultat est robuste concernant la variabilité des paramètres.

Il est à noter qu'elles n'intègrent pas la variabilité de la proportion de patients sévères dans la population rejointe (cf. ci-dessus).

Analyse de l'incertitude structurelle de la modélisation

La modélisation proposée repose sur de nombreuses hypothèses, qui ont été discutées dans les sections précédentes. Les analyses de sensibilité sur ces hypothèses indiquent que certaines ont un impact important (cf. tableau ci-dessous).

Tableau 18 : analyses de sensibilité sur les hypothèses du modèle

| Hypothèses en défaveur du produit | Interprétation |
|--|---|
| Ancienneté de la maladie (6 mois) | RDCR -5% avec une ancienneté de 3,1 et 7,4 ans L'hypothèse d'une ancienneté de 3 à 4 ans serait plus cohérente avec la pratique clinique |
| Choix de la source d'utilité (analyse combinée des 3 essais) | RDCR -13% avec des utilités issues de GLACIAL Incertitude non réductible |
| Hypothèses en faveur du produit | Interprétation |
| Données de l'essai GLACIAL | RDCR +61% avec les données ASTERIA I et II |
| Stratégie thérapeutique standard (essai GLACIAL) | RDCR +1,4% avec uniquement des anti-H1 à 4 doses Peu d'impact |
| Probabilité de réponse si retraitement ($p=1$) | RDCR +3,3% avec $p \neq 1$ Peu d'impact |
| Durée du traitement | RDCR -32,7%, si arrêt du traitement à 12s RDCR +14,6%, si pas d'arrêt de traitement avant 24s |
| Eligibilité des patients à être retraités en cas de rechute | RDCR +23% si les patients UCS faible à 24s sont traités en cas de rechute |

Le choix de la source d'utilité génère une incertitude importante irréductible, en défaveur de l'omalizumab.

La durée du traitement est également une source d'incertitude importante en faveur de l'omalizumab, mais qui pourra être renseignée lorsque des données en pratique réelle seront disponibles. Les analyses montrent que si les pratiques de prescriptions adoptent des règles d'arrêt du traitement moins strictes et que la durée de traitement est plus longue, avec une limite modélisée à 24 semaines, le RDCR augmente. Il est à noter que le modèle ne permet pas de tester l'impact sur le RDCR d'un traitement continu par omalizumab, qui se poursuivrait au-delà de l'évaluation de 24 semaines. Il est vraisemblable que le RDCR augmenterait.

La condition d'éligibilité au traitement par omalizumab (c'est-à-dire en fonction du stade de sévérité de l'UCS au moment de la mise sous traitement) est également une source d'incertitude structurelle, dont l'impact sur le RDCR est important et serait en faveur de l'omalizumab si moins de 68% des patients traités ont une UCS sévère.

Cette incertitude structurelle est une limite importante à la transposition du RDCR estimé dans le cadre de l'essai GLACIAL à la pratique médicale courante.

2.7 Commentaires généraux

La rédaction du rapport technique manque de clarté. De nombreuses précisions ont dû être demandées au cours de l'échange technique (cf. liste de questions). Les questions posées lors de l'échange technique n'ont porté que sur les éléments jugés les plus importants pour l'analyse critique de l'étude. Pour cette raison, certains éléments considérés comme moins essentiels restent non documentés.

3. Annexe 3 – Synthèse de l'analyse critique

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux⁸.

- Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.
- Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).
- Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau de synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique

| Libellé de la réserve | - | + | ++ |
|--|---|---|----|
| Choix structurants | | | |
| Les deux stratégies comparées (stratégie sous étude et stratégie comparateur) ne permettent pas d'évaluer l'efficacité de l'adjonction d'omalizumab en 3 ^{ème} ligne de traitement, par rapport à l'adjonction de ciclosporine A ou de montéculast également recommandées | - | | |
| L'analyse proposée permet d'estimer l'efficacité de l'adjonction d'omalizumab dans les conditions de l'essai GLACIAL, dont on peut vraisemblablement estimer qu'elle ne reflète pas totalement l'état des pratiques en France actuelles et futures. | - | | |
| Modélisation | | | |
| Critères de réponse au traitement non similaires à ceux retenus dans les essais cliniques (i.e. variation du score UAS7) | - | | |
| Définition non consensuelle des états du modèle à partir du score UAS7 | - | | |
| Non indépendance de l'évolution de la pathologie et des règles d'arrêt du traitement | | + | |
| Évolution de la maladie après arrêt définitif du traitement (retour au niveau de sévérité initial) | | + | |
| Non modification des traitements concomitants en cas de non réponse | - | | |
| Absence d'impact des traitements concomitants sur l'effet traitement relatif d'omalizumab non démontrée | - | | |
| Non implémentation des événements indésirables dans le modèle (non prise en compte dans les utilités et les coûts), notamment les événements indésirables graves mais rares | | + | |
| Règles d'arrêts de traitement selon une définition non consensuelle de l'insuffisance de réponse au traitement | | + | |
| Règles d'éligibilité des patients au retraitement selon une définition non consensuelle de la réponse à 24 semaines | | + | |
| Arrêt temporaire systématique de l'omalizumab non conforme aux préconisations du RCP | | + | |
| Mesure et valorisation des états de santé et des coûts | | | |
| Les scores d'utilité génèrent une incertitude non réductible (défavorable au produit) | - | | |
| Absence de désutilité liée à l'injection | - | | |
| Présentation des résultats et analyses de sensibilité | | | |
| La transposabilité des résultats en pratique clinique est très incertaine (critères de réponse, règles d'arrêt de traitement, sévérité des UCS traités) | | + | |
| Absence d'analyses de sensibilité sur certains paramètres (proportion de patients sévères dans la population simulée) | - | | |

⁸ Cette classification indique l'impact des éléments de méthodologie sur la robustesse des conclusions de l'analyse économique, indépendamment des raisons pour lesquelles un élément est jugé non conforme aux recommandations en vigueur (choix méthodologique non pertinent, manque de justification, non disponibilité des données, etc.).

4. Annexe 4 – Echange avec l'industriel

La liste des questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel.

L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS et a sollicité de les présenter à la sous-commission économie lors de la séance du 15 octobre 2014.

Liste des questions adressées à l'industriel par la HAS

1. Selon quelle méthode est estimée la population rejointe à 5 ans ? Quelles justifications permettent d'étayer la différence entre l'estimation de la population cible (19 200 patients) et la population rejointe à 5 ans (7 924 patients) ? Anticipez-vous que la population rejointe présente des caractéristiques particulières (sous-population spécifique de la population cible, en particulier en termes de sévérité) ?
2. Est-il possible de transmettre le rapport intermédiaire de l'étude de cohorte réalisée par le Groupe Urticaire de la Société Française de Dermatologie, utilisée pour documenter le modèle ?

Choix structurants

3. Le **choix d'un horizon temporel** vie entière est très discutable, compte tenu de l'histoire naturelle de la pathologie et de l'absence de données d'efficacité au-delà de 6 mois.
 - Les données intermédiaires suivantes à 5 ans, 10 ans, 15 ans et 20 ans sont attendues : nombre (pourcentage) de patients décédés, en rémission, sous traitement par omalizumab, sous traitement sans omalizumab ? Au regard de ces données, l'évolution des patients simulée dans le modèle est-elle cohérente avec l'histoire naturelle de la maladie ?
 - Quelle est l'évolution de la pathologie en fonction du stade de sévérité dans l'étude de cohorte réalisée par le Groupe Urticaire de la Société Française de Dermatologie en France ?
 - Au vu des données à notre disposition, il est attendu que l'analyse de référence soit refaite, y compris l'analyse de sensibilité probabiliste, avec un horizon temporel adapté à l'histoire de la maladie (10 ans, cf. Amsler 2014, sauf justification contraire).
4. Le **choix de la stratégie comparateur** est très discutable et les conséquences de ce choix sur l'interprétation des résultats présentés doivent être précisément discutées.
 - Justifier l'absence des comparateurs pertinents au sens des recommandations internationales en traitement de dernière intention, dans la mesure où le guide HAS accepte les comparateurs sans AMM et que, depuis 2009, l'efficacité de la ciclosporine est considérée comme ayant un haut niveau de preuve, tandis que l'efficacité des anti-leucotriènes est considérée avec un niveau de preuve modéré.
 - Dans l'essai GLACIAL, les traitements de l'UCS à l'inclusion diffèrent entre chaque bras étudié (notamment en termes de doses d'anti-H1, mais également en termes de traitements concomitants). Justifier l'hypothèse selon laquelle ces différences n'ont aucun impact sur les différentiels de QALY entre les deux stratégies simulées dans le modèle ?

- Le traitement dit « de référence » observé dans l'essai GLACIAL est présenté comme reflétant au mieux la pratique française avant adjonction de l'omalizumab. Quels sont les traitements actuels de deuxième et troisième ligne utilisés en pratique dans l'étude de cohorte réalisée par le Groupe Urticaire de la Société Française de Dermatologie en France ?
- Discuter de la pertinence d'une transposition des conclusions de cette analyse, dans un contexte de pratiques conformes aux recommandations internationales (absence des anti-H2, proportion plus élevées de doses d'anti-H1 à 3 ou 4 fois la dose de l'AMM prescrites avant adjonction d'omalizumab, etc.) ? Quel impact peut avoir une modification des prescriptions en pratique, par exemple plus conformes aux recommandations, par rapport à celles observées dans l'essai GLACIAL sur le résultat de l'évaluation économique ?
- Disposer vous d'une analyse de l'efficacité en fonction du nombre de doses d'anti-H1 à l'inclusion ? Est-il possible de réaliser une analyse exploratoire de l'efficience en fonction du nombre de doses anti-H1 avant adjonction d'omalizumab ?

Modélisation

5. Population simulée

- Des précisions sur la cohorte simulée devront être apportées. En particulier, s'agit-il d'une seule cohorte dotée de caractéristiques moyennes ou de deux cohortes indépendantes, dotées de caractéristiques propres ? Une description précise de la (des) cohorte(s) en termes de nombres de patients, de caractéristiques de sexe et d'âge et de stades de sévérité est attendue.
- Dans l'analyse de référence, il est recommandé ici de privilégier la cohérence de la population simulée et de retenir les caractéristiques d'âge, de sexe et de sévérité observées dans l'essai GLACIAL, y compris pour ajuster les données INSEE de mortalité. Si l'industriel le souhaite, une analyse de sensibilité avec une population simulée caractérisée par d'autres études observationnelles (âge, sexe et sévérité) est possible (p.ex. GUS).
- Justifier le choix d'une population simulée (patients modérés et sévères) restreinte par rapport à la population d'analyse fondée sur l'indication d'AMM. Quel est l'impact attendu de ce choix sur l'estimation d'un RDCR sur l'ensemble de la population de l'indication ?
- Discuter de la représentativité de la population simulée à partir de l'essai GLACIAL par rapport à la population française en pratique réelle (distribution et nombre de patients selon les différents stades de sévérité, selon l'histoire de la maladie, selon les lignes de traitements antérieures,...) ?

6. Structure du modèle.

- Pouvez-vous apporter une description précise de la structure du modèle permettant de mieux comprendre le cheminement des patients simulés ? Il est en particulier attendu un recensement des événements pouvant survenir à la fin d'un cycle et une description de la conséquence de chaque événement sur la transition vers un autre état du modèle ou sur les séquences de traitement. Une représentation graphique des différents états et des possibilités de transition à partir de chaque état en fonction des événements serait utile.
- La probabilité de décès est-elle la seule à être appliquée dans l'état UAS7=0 ? L'impossibilité d'une rechute est-elle cohérente avec l'histoire de la maladie ? Quels sont les coûts appliqués dans cet état ?

- Pouvez-vous préciser l'événement arrêt de traitement ?
Quelles sont les causes des arrêts de traitements (événements indésirables, inefficacité, perte de réponse...) ? Pourquoi les arrêts de traitements n'entraînent-ils pas un changement d'état en fonction du motif d'arrêt de traitement : à savoir inefficacité, aggravation = rechute ou état associé à des effets indésirables.)
- Un arrêt de traitement est-il défini uniquement par l'arrêt de l'omalizumab ou également par l'arrêt des traitements associés ? S'il s'agit uniquement de l'arrêt d'omalizumab : (1) comment justifier en pratique réelle qu'un patient arrête uniquement les injections en poursuivant le reste du traitement, (2) comment justifier une probabilité d'arrêt de traitement non nulle dans le bras du modèle sans omalizumab ?
- Le recul à plus long terme dont nous disposons concernant les événements indésirables graves dans l'indication initiale est-il de nature à remettre en question l'absence de considération des événements indésirables dans le modèle compte tenu des effectifs et durée limités des essais dans l'UCS (p. ex. 2 cas pour 1000 patients-année pour l'anaphylaxie). Le modèle est-il conçu pour permettre la prise en compte des événements indésirables dans les coûts et l'utilité ?

7. Hypothèses du modèle

- La catégorisation de la sévérité de la pathologie repose sur la définition de seuils pour le score UAS7. Cette catégorisation a-t-elle déjà été utilisée dans d'autres travaux sur l'UCS notamment en dehors des essais conduits sur l'omalizumab (références attendues). Est-elle validée, selon quelle méthode (référence attendues) ? Est-elle communément admise et utilisée en pratique clinique ?
- L'arrêt définitif du traitement dépend de l'absence de réponse au traitement, définie à partir d'un seuil binaire du score UAS7 (≥ 16 à 12 semaines et > 6 à 24 semaines).
 - Argumenter la définition des seuils d'absence de réponse au traitement : ces seuils sont-ils utilisés pour définir une absence de réponse au traitement, dans les essais cliniques (en critères principal ou secondaire), dans les recommandations internationales, ou en pratique clinique ? Existe-t-il d'autres critères de bonne réponse définis et admis de manière consensuelle par la communauté médicale notamment dans les recommandations internationales ?
 - Le recours à des seuils conduit dans certains cas à simuler un arrêt de traitement, alors qu'il y a amélioration du score UAS7 (p. ex. passage d'un état « urticaire sévère » à un état « urticaire modérée » à S12). En pratique clinique, cette amélioration ne serait-elle pas considérée comme un bénéfice du traitement et ne conduirait-elle pas à la poursuite de celui-ci ? Les conséquences de cette hypothèse, qui conduit à ne poursuivre le traitement que chez les patients « très répondeurs », sur les résultats du modèle doivent être discutées.
 - Est-il possible de modifier le modèle, de manière à ce que l'arrêt du traitement dépende d'une variation cliniquement pertinente du score UAS7 (p.ex. $MID \geq 10$ points, Mathias et al, Ann Allergy Asthma Immunol 2012) puisque le score UAS 7 est reconnu par la communauté médicale pour décrire l'évolution de l'urticaire (cf recommandations Zuberbier 2013).
 - Si ce n'est pas possible, une analyse de sensibilité est attendue sauf justification contraire, déclenchant l'arrêt définitif de traitement pour un score UAS7 supérieur au

seuil retenu (hypothèse d'arrêt de traitement tardif) dans l'analyse de référence et pour un seuil inférieur (hypothèse d'arrêt de traitement précoce).

- Une aggravation des symptômes en cours de traitement sous omalizumab est-elle simulée dans le modèle ? Dans le cas contraire, pourquoi une telle situation n'a pas été intégrée, sachant que dans l'étude GLACIAL, au minimum 14% des patients sous omalizumab atteints d'urticaire « modérée » à l'inclusion se sont aggravés vers une forme sévère à la semaine 12 et que près de 40% des patients atteints d'urticaire « sévère » à l'inclusion n'ont pas présenté d'amélioration du stade de sévérité à la semaine 12 ? (cf tableau 16 page 37 du rapport technique).
- Préciser les arguments permettant d'étayer le choix d'une stabilité de l'efficacité du retraitement par omalizumab, au-delà du simple référencement des 5 études citées ? Une description détaillée de la méthodologie de ces études en termes de pays, nombre de sujets, durée de suivi, critères, une synthèse de leurs principaux résultats ainsi qu'une discussion de leur transposabilité sont attendues.
- L'indication de l'AMM précise que la nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réévaluée. Justifier le choix d'une évaluation de la réponse au traitement à 12 semaines et 24 semaines dans la pratique clinique, cette hypothèse étant issue des essais et ayant un impact sur la durée de traitement.

8. Gestion de la dimension temporelle

- La durée des cycles est fondée sur la fréquence d'administration du traitement et non sur l'histoire de la maladie (caractère intermittent des épisodes d'urticaire, la durée des épisodes d'urticaire est de 24-48 heures). Pouvez-vous justifier qu'une période de 4 semaines est compatible avec un score UAS7 unique établi sur une semaine et que cette périodicité ne masque pas une variabilité du score UAS7 pouvant avoir un impact sur le modèle et ses résultats ?

9. Estimation des probabilités

- Quelles sont les différentes matrices de transition appliquées dans le modèle : matrice appliquée aux patients non répondeurs à 12 semaines, matrice appliquée aux patients répondeurs et non répondeurs à 24 semaines, matrice appliquée au cours de la période de suivi de 16 semaines ? Comment les probabilités de transition d'un état à un autre à la fin de chaque cycle sont-elles estimées à partir de la proportion de patients dans chaque état de sévérité observée aux semaines 4, 8, 12, 16, 20 et 24 ?
- Décrire la méthode d'ajustement des données de l'étude GUS sur l'ancienneté de la maladie. Pourquoi les probabilités de rémission spontanée ne sont-elles pas issues des études cliniques ? Comment est conciliée la probabilité de rémission spontanée et la probabilité de passage à l'état UAS7=0 sous traitement ? Comment sont traités les patients de l'étude du GUS en fonction de leur niveau de sévérité ?
- Comment expliquez-vous que la probabilité par cycle de rechute chez un patient répondeur soit supérieur avec omalizumab versus sans omalizumab ?

Mesure et valorisation des états de santé et des coûts

10. Résultats de santé

- La source des utilités appliquées dans l'analyse de référence et dans l'analyse de sensibilité déterministe doit être clarifiée : s'agit-il des utilités issues de l'étude GLACIAL uniquement ou des utilités issues d'analyse combinée des trois essais ? Quelle que soit la réponse, les données de la source alternative doivent être présentées (valeur centrale et IC95%).
- Il convient de préciser la proportion de données manquantes associées à la mesure de l'EQ-5D dans les essais et de discuter de leur impact sur l'estimation compte tenu de l'absence de technique d'imputation des données manquantes sur ce critère.

11. Coûts

- Quels sont les coûts moyens par cycle et sur l'horizon temporel par poste de coûts (le poste acquisition des traitements concomitants doit être distingué).
- Quels sont les taux d'hospitalisation ou de passage aux urgences liés à l'UCS recueillis (à partir du recueil patient) dans l'essai GLACIAL par stratégie de traitement ?
- Pouvez-vous discuter du poids économique possible des comorbidités de l'UCS citées et de l'impact de leur non prise en compte dans l'évaluation.
- Pouvez-vous discuter du poids économique possible des effets secondaires des traitements de l'UCS et de l'impact de leur non prise en compte dans l'évaluation

Résultats

12. Une description de la méthodologie d'analyse ACE est attendue, ainsi que les principaux résultats désagrégés (coûts, nombre d'année de vie sans symptôme, variations incrémentales) ?
13. Pouvez-vous développer votre analyse du résultat présenté par sous-population. Quel est le degré de confiance attaché à ce résultat ?

Analyses de sensibilité

14. Une interprétation davantage argumentée pour chacune des analyses de sensibilité sur les hypothèses du modèle est attendue.
- Commentez les résultats des analyses réalisées à partir des données respectivement de l'essai GLACIAL, de l'essai ASTERIA I et des données combinées des essais ASTERIA I et II, à partir des différences détaillées entre les essais (augmentation du différentiel de coût et réduction du différentiel de QALY) ? Pouvez-vous apporter des éléments justifiant l'affirmation selon laquelle la population de l'étude GLACIAL serait la plus proche de la pratique clinique et des conditions réelles de mise en œuvre des interventions étudiées ?
 - Comment expliquez-vous l'impact du choix de l'option « probabilité des répondeurs » sur le RDCR (le choix de l'option « probabilités initiales » réduit les différentiels de coût et de QALY entre les deux stratégies) ?
 - Comment expliquez-vous l'impact des hypothèses de durée de traitement par omalizumab sur le RDCR ? Pouvez-vous apporter des éléments justifiant l'affirmation que cette hypothèse correspond aux pratiques cliniques attendues en France ?
 - Comment expliquez-vous l'impact de l'hypothèse d'ancienneté de la maladie sur le RDCR (plus l'ancienneté est importante, plus le RDCR est faible) ? Quelle est l'interprétation de ce résultat sur l'efficience attendue de l'introduction d'omalizumab dans la pratique réelle en France ?

15. Concernant l'analyse de sensibilité probabiliste, pouvez-vous fournir, pour chaque paramètre du modèle, les indicateurs statistiques de la loi choisie (paramètres de position et de dispersion d'intérêt, p.ex. moyenne, médiane, 1er et 9ème déciles, 1er et 3ème quartiles), de sorte à pouvoir apprécier la pertinence de la loi choisie au regard de l'incertitude existante sur les valeurs possibles du paramètre.
16. Quelle est la méthode utilisée pour estimer l'intervalle de confiance du RDCR ?
17. Comment interprétez-vous le fait que le résultat de l'analyse en valeur centrale (44 445 €/QALY) n'est pas dans l'intervalle de confiance estimé par l'analyse probabiliste [IC95% (46 795 – 47 820)] ?
18. Une analyse exploratoire est attendue, sauf justification contraire, reposant sur les données observées uniquement chez les patients ayant reçu 3 ou 4 doses, afin de rapprocher la pratique de prescription d'omalizumab de la recommandation internationale 2013.

Validation

19. Qui a élaboré le modèle initial ?
20. Quels ont été les rôles respectifs du comité d'expert et des deux experts sollicités en Angleterre (Oxford) et en France (Paris). Selon quelle méthode ont été recueillies les validations des différents experts ?

5. Bibliographie

- Amsler, E, et al. «What do we learn from analyzing a cohort of 219 french patients suffering from chronic urticaria ?» *Letter to the Editor of Eur J Dermatol. [Unpublished document]*. February 2014.
- HAS. *Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS*. Saint-Denis la Plaine: HAS, 2011.
- Hollis, K. et al. *Assessment of the Economic and Humanistic Burden of Chronic Spontaneous/Ideopathic Urticaria Patients (ASSURE-CSU Study). Intermediate study report*. [Unpublished document]., June 2014.
- Maurer, M. et al. «Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report.» *Allergy* 66, n° 3 (2011): 317-30.
- Nosbaum, A. et al. «Prise en charge des urticaires rebelles aux traitements : associer médicaments et éducation des patients.» *réalités thérapeutiques en dermatologie-vénérologie* 211 (2011).
- Zuberbier T. et al. (2014) «The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update.» *Allergy* 69, n° 7: 868-887.
- Amsler, E. (2014). What do we learn from analyzing a cohort of 219 french patients suffering from chronic urticaria ? *Letter to the Editor of Eur J Dermatol. (epub ahead of print)*HAS. (2011). *Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS*. Saint-Denis la Plaine: HAS.
- Maurer, M. (2011). Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy*, 66(3), 317-30.
- Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008;63:777– 780.
- Nosbaum, A. (2011). Prise en charge des urticaires rebelles aux traitements : associer médicaments et éducation des patients. *Revue française d'Allergologie* (52) 2012. : 375-379.
- Zuberbier, T. (2014). The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update. *Allergy*, 69(7), 868-887.

~



Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr