

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

omalizumab

XOLAIR 150 mg,

solution injectable

Modification des conditions de l'inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 18 octobre 2023

- Urticaire chronique spontanée
- Adulte / Adolescent (≥ 12 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement 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.

| | |
|---|---|
| Place dans la stratégie thérapeutique | Traitement de 2 ^e intention dans l'urticaire chronique spontanée, chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, en traitement additionnel aux antihistaminiques anti-H1 en cas de réponse insuffisante à ces derniers malgré une prise en charge optimisée. |
| Service médical rendu (SMR) | IMPORTANT |
| Intérêt de santé publique (ISP) | Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique. |
| Amélioration du Service médical rendu (ASMR) | Un progrès thérapeutique mineur (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique. Compte tenu : <ul style="list-style-type: none">– du besoin médical non couvert en cas d'échec d'un traitement antihistaminique optimisé ;– de la démonstration dans deux études de phase III de bonne qualité méthodologique (ASTERIA I et II), chez des patients âgés de 12 à 75 ans ayant une urticaire chronique spontanée sévère en échec du traitement antihistaminique jusqu'à 4 fois la dose de l'AMM, de la supériorité de l'omalizumab par rapport au placebo, en traitement additionnel, sur l'ensemble des critères de jugement ($p < 0,0001$ pour toutes les comparaisons) soit :<ul style="list-style-type: none">• la variation du score de prurit ISS hebdomadaire à S12 par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal) : variation de -9,40 et -9,77 avec l'omalizumab vs -3,63 et -5,14 avec le placebo mais non cliniquement pertinente dans l'étude ASTERIA II ; |

- et les critères de jugement secondaires hiérarchisés, notamment le pourcentage de répondeurs UAS7 ≤ 6 (52 % et 66 % dans le groupe omalizumab vs 11 % et 19 % dans le groupe placebo) et le pourcentage de rémissions complètes (34 % et 44 % dans le groupe omalizumab vs 5 % et 9 % dans le groupe placebo) ;
- des résultats de l'étude de phase IV EXTEND, randomisée, en double-aveugle, multicentrique ayant mis en évidence un pourcentage d'aggravation de la maladie (score UAS7 > 12 pendant au moins 2 semaines consécutives entre les semaines 24 et 48) moins important dans le groupe omalizumab (21 %) que dans le groupe placebo (60,4 %, $p < 0,0001$) chez des patients initialement répondeurs à un traitement de 24 semaines par omalizumab ;
- des résultats de l'étude post-inscription LUCIOL, avec un suivi d'un an, ayant montré une utilisation de XOLAIR (omalizumab) conforme au RCP et aux recommandations pour une majorité de patients et des résultats d'efficacité cohérents avec ceux des études pivot ;
- des données de tolérance à 1 an dans les études XTEND et LUCIOL qui ont montré un profil de tolérance inchangé, marqué principalement par des sinusites, des céphalées, des arthralgies, des réactions au site d'injection et des infections des voies aériennes supérieures ;

mais compte tenu de :

- des incertitudes qui persistent sur les risques carcinogènes et thromboemboliques artériels mentionnés comme risques importants potentiels dans le Plan de gestion des risques ;

la Commission considère que l'amélioration du service médical rendu de XOLAIR 150 mg (omalizumab) solution injectable en seringue préremplie reste mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'urticaire chronique spontanée, en traitement additionnel, chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1.

| | |
|--------------------------------------|--|
| Population cible | La population cible est estimée à environ 21 000 patients. |
| Demande de données | Sans objet. |
| Recommandations particulières | Sans objet. |

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| 1. Contexte | 4 |
| 2. Environnement médical | 5 |
| 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée | 5 |
| 2.2 Prise en charge actuelle | 6 |
| 2.3 Couverture du besoin médical | 7 |
| 3. Synthèse des données | 7 |
| 3.1 Données disponibles | 7 |
| 3.2 Synthèse des données d'efficacité | 8 |
| 3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 15 avril 2015) | 8 |
| 3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de la réévaluation | 9 |
| 3.3 Profil de tolérance | 13 |
| 3.4 Données d'utilisation | 15 |
| 3.5 Programme d'études | 16 |
| 4. Discussion | 16 |
| 5. Conclusions de la Commission de la Transparence | 19 |
| 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique | 19 |
| 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu | 19 |
| 5.3 Service Médical Rendu | 19 |
| 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu | 20 |
| 5.5 Population cible | 21 |
| 5.6 Demande de données | 21 |
| 5.7 Autres recommandations de la Commission | 21 |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Octobre 2023

1. Contexte

| | |
|--|--|
| Résumé du motif d'évaluation | Réévaluation |
| Précisions | Réévaluation du SMR à la demande du laboratoire faisant suite à des résultats finaux d'une étude post-inscription (EPI). |
| DCI (code ATC) Présentation concernée | omalizumab (R03DX05) XOLAIR 150 mg, solution injectable – 1 seringue préremplie en verre de 1 ml avec aiguille et avec protège-aiguille (CIP : 34009 392 124 9 4) |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP) |
| Laboratoire | NOVARTIS PHARMA |
| Indication concernée par l'évaluation | Périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation : « XOLAIR est indiqué, en traitement additionnel, dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1. » |
| AMM (Autorisation de mise sur le marché) | Date initiale (procédure centralisée) : 25 octobre 2005 (asthme allergique persistant sévère chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans). Date des rectificatifs et teneur : <ul style="list-style-type: none"> – 27 juillet 2009 : Extension d'indication dans « l'asthme allergique persistant sévère chez l'enfant de 6 ans à moins de 12 ans » ; – 28 février 2014 : Extension d'indication « en traitement additionnel, dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1 » ; – 31 juillet 2020 : Extension d'indication « en traitement additionnel aux corticoïdes intranasaux, dans le traitement de la polyposse naso-sinusienne sévère chez les adultes (à partir de 18 ans) insuffisamment contrôlés par les corticoïdes intranasaux. » |
| Conditions et statuts | Conditions de prescription et de délivrance <ul style="list-style-type: none"> – Liste I – Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : pneumologues, pédiatres, ORL, dermatologue, médecine interne, allergologue. – Renouvellement de la prescription limité à certains professionnels de santé : pneumologues, pédiatres, ORL, dermatologue, médecine interne, allergologue. Statut particulier <ul style="list-style-type: none"> – Médicament d'exception |
| Posologie dans l'indication évaluée | La dose recommandée est de 300 mg en injection sous-cutanée toutes les quatre semaines. Il est conseillé aux prescripteurs de régulièrement réévaluer la nécessité de poursuivre le traitement. Pour plus de précision, se référer au RCP. |

| | |
|--|---|
| Classe pharmacothérapeutique | Il s'agit d'un anti-IgE. |
| Mécanisme d'action | L'omalizumab, anticorps monoclonal, se fixe aux IgE circulantes et empêche leur fixation aux récepteurs de haute affinité des IgE sur les basophiles et les mastocytes, réduisant ainsi la quantité d'IgE circulantes pouvant déclencher la chaîne de réactions allergiques. |
| Information au niveau international | <p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>Au niveau de l'Union Européenne, XOLAIR (omalizumab) est pris en charge en Allemagne, aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie avec une indication superposable à celle de l'AMM.</p> <p>Aux Etats-Unis, l'AMM a été octroyée le 21 mars 2014 dans l'indication suivante : "Chronic idiopathic urticaria in adults and adolescents 12 years of age and older who remain symptomatic despite H1 antihistamine treatment."</p> |
| Autres indications de l'AMM | XOLAIR 150 mg (omalizumab), a également une AMM dans l'asthme allergique et la polyposse nasosinusienne (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM). |
| Rappel des évaluations précédentes | <p>La CT a déjà évalué XOLAIR 150 mg (omalizumab) dans l'indication de l'urticaire chronique spontanée et lui a octroyé un SMR modéré et un ASMR IV (Avis du 15/04/2015).</p> <p>La Commission de la transparence a souhaité disposer de données complémentaires à long terme sur les conditions d'utilisation de XOLAIR en pratique réelle dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée, en vue sa réévaluation dans un délai de 2 ans, sur les points suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les caractéristiques des patients mis sous traitement par XOLAIR (notamment diagnostic de l'urticaire chronique spontanée, ancienneté et sévérité de la maladie, traitements antérieurs, posologie du traitement antihistaminique H1) ; – durée du traitement par XOLAIR, critères de poursuite du traitement au-delà de 6 mois, critères d'arrêt ou de reprise du traitement ; – pourcentage de rémissions complètes à 6 mois et à plus long terme ; – tolérance à long terme. |
| Evaluation par la Commission | <ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 18 octobre 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui |

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'urticaire chronique (UC) est une affection fréquente qui peut atteindre des patients de tous âges et des deux sexes. Elle se manifeste par des papules fugaces et migratrices associées ou non à des angio-oedèmes cutanés ou muqueux évoluant pendant plus de six semaines consécutives.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Dans les formes sévères, le prurit est constant et invalidant, affectant de façon importante le sommeil des patients et leur qualité de vie (inconfort physique, impact sur la vie sociale et professionnelle, anxiété, dépression).

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

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

Épidémiologie

Les données disponibles sur l'épidémiologie de l'UC et plus particulièrement sur l'UC spontanée (UCS) ou idiopathique sont limitées. Selon les études, la prévalence de l'UC dans la population est de 0,5 à 1 %¹. Une étude espagnole récente rapporte une prévalence de 0,6 % dans la population générale². L'UCS est la plus fréquente des UC avec une proportion qui varie selon les études de 50 à 93 %^{3,4}.

2.2 Prise en charge actuelle

Selon les recommandations françaises de la SFD⁵ actualisées en 2019 et les recommandations internationales de l'EAACI/ GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI⁶ actualisées en 2021, l'objectif du traitement est de réduire ou supprimer les symptômes urticariens et d'améliorer la qualité de vie des patients.

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

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

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

Selon les recommandations internationales, si les symptômes persistent 1 à 4 semaines après cette modification thérapeutique, il est recommandé d'ajouter aux anti-H1 pris jusqu'à 4 fois la dose recommandée par l'AMM, l'omalizumab aux doses validées par l'AMM (300 mg 1 fois par mois). En cas de réponse insuffisante, une augmentation de la dose jusqu'à 600 mg et/ou une diminution de l'espace-ment des prises jusqu'à une fois toutes les 2 semaines sont à considérer (hors AMM).

En cas d'échec de l'association antihistaminique anti-H1 de 2^{nde} génération et omalizumab à une posologie optimisée, la ciclosporine (hors AMM) peut être utilisée en association aux antihistaminiques anti-H1 de 2^{nde} génération.

¹ Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, Canonica GW, Church MK, Godse KV, Grattan CE, Greaves MW, Hide M, Kalogeromitros D, Kaplan AP, Saini SS, Zhu XJ, Zuberbier T. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. Allergy. 2011;66:317-30.

² Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, García Abujeta JL, Gonzalo MA, Leonart R, Martínez Cócera C, Rodríguez A, Ferrer M. Epidemiology of urticaria in Spain. J Investig Allergol Clin Immunol. 2004;14:214-20

³ Barlow RJ, Warburton F, Watson K, Black AK, Greaves MW. Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. J Am Acad Dermatol. 1993;29:954-8

⁴ Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. J Am Acad Dermatol. 2002;46:645-57; quiz 657-60

⁵ Société Française de Dermatologie. Traitement de l'urticaire chronique spontanée. Document de synthèse. Centre de preuves en dermatologie. 2019.

⁶ Zuberbier T, Latiff AHA, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy. 2022 Mar;77(3):734-766.

Il convient de noter que les recommandations françaises de la SFD placent l'omalizumab et la ciclosporine, tous deux en association aux antihistaminiques anti-H1 de 2nde génération, au même niveau dans la stratégie thérapeutique, compte tenu de l'absence d'étude comparative entre l'omalizumab et la ciclosporine dans l'UCS. Néanmoins il est précisé que les données sur l'omalizumab sont plus nombreuses et de plus haut niveau de preuve, ainsi l'avis des experts est de privilégier l'omalizumab à la ciclosporine.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

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

Selon les recommandations actualisées de la SFD de 2019, l'utilisation de la ciclosporine hors AMM en association aux anti-H1 en cas de réponse insuffisante aux anti-H1 n'est pas à privilégier par rapport à l'omalizumab compte tenu des données existantes qui sont moins nombreuses et de moins bon niveau de preuve.

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement non couvert dans le traitement de l'UCS en échec aux antihistaminiques anti-H1.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial de XOLAIR (omalizumab) dans le traitement de l'UCS avait principalement reposé sur 3 études de phase III de supériorité versus placebo, randomisées, en double aveugle et multicentriques :

- l'étude ASTERIA I, réalisée chez 319 patients âgés de 12 à 75 ans ayant une UCS depuis au moins 6 mois avec une réponse insuffisante au traitement antihistaminique anti-H1 **à la posologie AMM**,
- l'étude ASTERIA II, réalisée chez 323 patients âgés de 12 à 75 ans ayant une UCS depuis au moins 6 mois avec une réponse insuffisante au traitement antihistaminique anti-H1 **à la posologie AMM**,
- l'étude GLACIAL, réalisée chez 336 patients âgés de 12 à 75 ans ayant une UCS depuis au moins 6 mois avec une réponse insuffisante au traitement antihistaminique anti-H1 **jusqu'à 4 fois la posologie AMM**.

Les principaux résultats de ces études, déjà examinés dans l'avis du 15/04/2015⁷, sont rappelés au paragraphe 3.2 .1.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont :

⁷ Haute Autorité de Santé - XOLAIR (omalizumab), anti-IgE (has-sante.fr)

- les résultats d'une étude post-inscription (LUCIOL) réalisée à la demande de la Commission (voir avis du 15/04/2015),
- les résultats de 2 études de phase IV :
 - XTEND : étude de supériorité versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique,
 - SUNRISE : étude ouverte, non comparative,
- les résultats de 2 méta-analyses (Rubini et al. 2019¹² et Jia et al. 2020¹⁶)
- et l'actualisation des données de tolérance.

Compte tenu de la méthodologie peu robuste de l'étude de phase IV SUNRISE, ses résultats ne seront pas présentés dans cet avis.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 15 avril 2015)

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'omalizumab a reposé sur trois études cliniques randomisées en double aveugle versus placebo, dont 2 études d'efficacité, ASTERIA I (24 semaines) et ASTERIA II (12 semaines), et 1 étude de tolérance, GLACIAL (24 semaines) dont l'objectif secondaire était l'évaluation de l'efficacité.

Les patients inclus, âgés de 12 à 75 ans, avaient une UCS réfractaire aux antihistaminiques anti-H1 à la posologie de l'AMM dans les deux études cliniques ASTERIA I et II et jusqu'à 4 fois la posologie de l'AMM dans l'étude GLACIAL. Les patients avaient une maladie sévère (score ISS⁸ moyen de 14 et score UAS7⁹ moyen de 31) avec un retentissement important sur la qualité de vie (score DLQI moyen de 13). Ils ont été randomisés soit dans le groupe omalizumab, soit dans le groupe placebo, à raison d'une injection SC toutes les 4 semaines. Les critères de jugement ont été évalués à 12 semaines.

Les résultats des études ASTERIA I et ASTERIA II sont homogènes et montrent la supériorité de l'omalizumab par rapport au placebo sur l'ensemble des critères étudiés, notamment sur la variation du score de prurit ISS hebdomadaire à S12 par rapport à l'inclusion qui était le critère de jugement principal des deux études d'efficacité. Les diminutions du score ISS hebdomadaires ont été de -9,40, -9,77 avec l'omalizumab et de -3,63, -5,14 avec le placebo dans les études ASTERIA I, ASTERIA II respectivement, avec des différences statistiquement significatives ($p < 0,0001$) mais n'atteignant le seuil de pertinence clinique (≥ 5) que dans l'étude ASTERIA I.

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

⁸ **Score ISS hebdomadaire (« Weekly Itchy Severity Score »)** : La sévérité du prurit est évaluée par le patient sur une échelle de 0 (aucun) à 3 (sévère) matin et soir. Le score quotidien correspond à la moyenne des scores du matin et du soir (soit un score de 0 à 3). Le score hebdomadaire est la somme des scores quotidiens évalués pendant 7 jours (soit un score de 0 à 21). Une variation du score ≥ 5 est considérée cliniquement pertinente.

⁹ **Score UAS7 « Weekly Urticaria Activity Score »** : L'UAS est un score composite basé sur l'auto-évaluation par le patient, de l'intensité du prurit et du nombre de papules. L'intensité des symptômes est mesurée sur une échelle de 0 (aucun) à 3 (sévère). L'UAS quotidien est alors la moyenne des scores du matin et du soir (soit un score de 0 à 6).

L'UAS7 est la somme des UAS quotidiens sur 7 jours (soit un score de 0 à 42)

Une variation ≥ 10 points correspond à une variation cliniquement pertinente. La réponse au traitement est considérée comme bonne et la pathologie est bien contrôlée avec un score UAS7 ≤ 6 .

On peut évaluer la sévérité de la pathologie de l'UCS en fonction du score UAS7 selon les seuils suivants : 0 = absence d'urticaire ; 1-6 = urticaire bien contrôlée ; 7-15 = urticaire légère ; 16-27 = urticaire modérée ; 28-42 = urticaire sévère.

En termes de rémission complète, 36 % à 44 % des patients traités par omalizumab 300 mg ont eu une réponse complète, définie par un score de sévérité de l'urticaire UAS7 = 0, versus 5 à 9 % dans le groupe placebo.

Dans l'étude GLACIAL, l'omalizumab a suggéré sa supériorité par rapport au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires étudiés, notamment sur la variation du score de prurit ISS hebdomadaire à S12 par rapport à l'inclusion et sur le bon contrôle de la maladie (score UAS7 ≤ 6).

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de la réévaluation

3.2.2.1 Etude XTEND (NCT02392624)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase IV de supériorité versus placebo en *add-on* du traitement antihistaminique, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer le contrôle des symptômes d'UCS pendant 48 semaines chez des patients adultes et adolescents atteints d'UCS modérée à sévère malgré un traitement par antihistaminique jusqu'à 4 fois la dose standard, répondeurs à un traitement de 24 semaines par omalizumab (phase ouverte), randomisés pour poursuivre l'omalizumab ou recevoir un placebo.

Après la période de sélection, tous les patients ont reçu, jusqu'à la semaine 24 et avant randomisation, de l'omalizumab 300 mg S.C toutes les 4 semaines en addition à leur traitement habituel à une posologie stable (antihistaminique anti-H1, anti-H2 ainsi que les antagonistes des récepteurs des leucotriènes).

À la fin de cette période ouverte, les patients répondeurs à l'omalizumab ont été randomisés¹⁰ en double aveugle pour recevoir, soit de l'omalizumab, soit un placebo pendant 24 semaines. A l'arrêt du traitement, les patients ont eu un suivi de la tolérance jusqu'à la semaine 60 (phase ouverte).

L'étude a débuté le 18/05/2015 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 30 mai 2017.

Population de l'étude

Les patients inclus étaient âgés de 12 à 75 ans et étaient atteints d'UCS réfractaire aux antihistaminiques anti-H1 depuis au moins 6 mois au moment de l'inclusion (J1), définie par :

- un antécédent de prurit et de plaques ou papules pendant au moins 8 semaines consécutives avant l'inclusion, malgré un traitement par antihistaminique anti-H1 (jusqu'à 4 fois la posologie AMM) ;
- un score UAS7 (*Urticaria Activity Score*) hebdomadaire (de 0 à 42) ≥ 16 et composante de démangeaison de l'UAS7 (de 0 à 21) ≥ 8 durant 7 jours avant l'inclusion ;
- un score IC-UAS (*in-clinic UAS*) ≥ 4 à au moins l'une des visites de sélection (jour -14, jour -7 ou jour 1) ;
- l'utilisation d'un traitement antihistaminique anti-H1 non sédatif (**jusqu'à 4 fois la dose approuvée par l'AMM**) pendant au moins 3 jours consécutifs immédiatement avant la visite de sélection à J-14 et une utilisation courante documentée le jour de la visite de sélection initiale.

¹⁰ Les patients étaient éligibles à la randomisation s'ils répondaient aux deux critères suivants :

- Avoir atteint l'UAS7 <6 au cours des 2 dernières semaines de la période ouverte de traitement (semaine 23 et 24 précédant la randomisation) c'est-à-dire les 2 semaines consécutives précédant immédiatement la randomisation. (Ces 2 dernières semaines devaient se dérouler au cours des semaines 23 et 24, mais variaient quelque peu en fonction de l'emploi du temps des patients) ET,
- Avoir reçu au minimum 5 des 6 doses prévues de l'omalizumab au cours de la période ouverte de traitement et qu'ils n'avaient pas manqué la dose administrée à la semaine 20.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 3 : 2) pour recevoir le :

- **Groupe omalizumab** : 300 mg d'omalizumab (2 injections de 150 mg) par voie sous cutanée toutes les 4 semaines,
- **Groupe placebo** : placebo (2 injections) par voie sous cutanée toutes les 4 semaines,

De plus, pendant toute la durée de l'étude, les patients ont continué de recevoir, à une posologie stable, leurs traitements habituels pré-randomisation incluant des antihistaminique anti-H1 et anti-H2 ainsi que les antagonistes des récepteurs des leucotriènes.

La randomisation a été stratifiée sur le score UAS7 lors de la randomisation (UAS7 = 0 ou UAS7 > 0) et sur la localisation du centre.

Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal a été le pourcentage de patients avec une aggravation clinique de la maladie définie par un score UAS7 ≥ 12 pendant au moins 2 semaines consécutives entre les semaines 24 et 48 (période en double aveugle).

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont, par conséquent, pas décrits dans cet avis.

Effectif et principales caractéristiques des patients inclus

Un total de 134 patients répondeurs à l'omalizumab a été randomisé pendant la période en double aveugle dont 81 patients dans le groupe omalizumab et 53 patients dans le groupe placebo.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes à l'exception du délai depuis la survenue des symptômes d'UCS qui était en médiane plus long dans le groupe placebo (65,0 mois) par rapport au groupe omalizumab (31,0 mois).

Résultats sur le critère de jugement principal

Une différence significative en faveur de l'omalizumab a été mise en évidence versus placebo en termes de pourcentage de patients avec une **aggravation clinique de la maladie**, définie par un score UAS7 ≥ 12 pendant au moins 2 semaines consécutives post-randomisation entre les semaines 24 et 48 : 21,0 % dans le groupe omalizumab versus 60,4 % dans le groupe placebo soit une différence de 39,4 % entre les deux groupes (IC_{95%} = [22,5 ; 54,5] ; $p < 0,0001$) (population ITTm¹¹).

3.2.2.2 Méta-analyse de Rubini et al., 2019¹²

Objectif

L'objectif de cette méta-analyse (Cochrane) était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'omalizumab (à différentes posologies) par rapport au placebo chez des patients âgés de 12 à 75 ans atteints d'UCS réfractaire aux antihistaminiques.

¹¹ Population ITTm (intention de traiter modifiée) : l'ensemble des patients répondant aux critères d'inclusion, qui ont été randomisés, qui ont reçu au moins une dose du traitement (omalizumab ou placebo), et qui ont au moins une mesure de l'efficacité post-randomisation.

¹² Rubini NPM, Ensina LFC, Silva EMK, et al. Effectiveness and safety of Omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria: Systematic review and meta-analysis. Allergol Immunopathol (Madr). 2019 Nov-Dec;47(6):515-522

Méthode

Les études sélectionnées étaient les études comparatives randomisées versus placebo ayant inclus des patients âgés de 12 à 75 ans atteints d'UCS réfractaire aux antihistaminiques, traités par omalizumab, et évalués à 12 semaines de suivi. Une revue exhaustive de la littérature allant jusqu'au 15 avril 2020 a été réalisée à partir des bases de données MEDLINE, EMBASE, CENTRAL COCHRANE LIBRARY et LILACS.

Les critères de jugement principaux ont été :

- le pourcentage de répondeurs UAS7 ≤ 6 ,
- le pourcentage de réponse complète UAS7 = 0,
- la variation du score ISS hebdomadaire¹³,
- la variation du score hebdomadaire du nombre de papules (HSS)¹⁴,
- la variation du score de qualité de vie DLQI¹⁵.

Résultats

L'analyse de littérature a conduit à retenir 7 études cliniques de phase III (dont les études GLACIAL, ASTERIA I et ASTERIA II) multicentriques, randomisées, en double aveugle versus placebo, et a permis d'inclure dans la méta-analyse 1405 patients atteints d'UCS depuis au moins 6 mois, avec une activité de la maladie depuis au moins 8 semaines consécutives précédant le début de l'étude et réfractaires aux antihistaminiques et ayant un score UAS7 d'au moins 16. Une évaluation des critères de jugement a été faite à 12 semaines de suivi.

Toutes les études ont été considérées comme de haute qualité méthodologique à l'exception d'une étude jugée de qualité méthodologique moyenne.

Les résultats de la méta-analyse ont permis de conclure à la supériorité de l'omalizumab 300 mg par rapport au placebo sur l'ensemble des critères de jugement :

- réduction du score ISS (prurit) hebdomadaire après 12 semaines : différence moyenne - 4,82 (IC_{95%} = [-5,66 ; -3,98], $p < 0,001$; 6 études représentant 917 patients),
- variation du score HSS (nombre de papules) hebdomadaire : différence moyenne de - 5,27, (IC_{95%} = [-7,06 ; -4,75], $p < 0,001$; 5 études représentant 756 patients),
- variation du score DLQI : différence moyenne de -3,50 (IC_{95%} = [-4,40 ; -2,61], $p < 0,001$, 4 études représentant 804 patients) après 12 semaines de traitement,
- l'omalizumab est associé à une plus grande probabilité comparativement au placebo pour :
 - atteindre le score UAS7 ≤ 6 , RR = 3,85, IC_{95%} = [2,91 ; 15,10],
 - atteindre le score UAS7 = 0 (réponse complète), RR = 6,01, IC_{95%} = [3,29 ; 10,98],

¹³ **Score ISS hebdomadaire (Weekly Itchy Severity Score)** : La sévérité du prurit est évaluée par le patient sur une échelle de 0 (aucun) à 3 (sévère) matin et soir. Le score quotidien correspond à la moyenne des scores du matin et du soir (soit un score de 0 à 3). Le score hebdomadaire est la somme des scores quotidiens évalués pendant 7 jours (soit un score de 0 à 21). Une variation du score ≥ 5 est considérée cliniquement pertinente.

¹⁴ **Score hebdomadaire du nombre de papules HSS (Hives Severity Score)** : Le score mesuré sur une échelle de 0 (aucune) à 3 (>12 papules) matin et soir. Le score quotidien est la moyenne des scores du matin et du soir (soit un score de 0 à 3). Le score hebdomadaire est la somme des scores quotidiens (soit un score de 0 à 21).

¹⁵ **DLQI (Dermatology Life Quality Index)** : Echelle de qualité de vie spécifique en dermatologie et validé dans l'UCS. Evaluation de l'impact de la maladie sur différents aspects de la vie tels que les symptômes, les sentiments, les activités de la vie quotidienne, les loisirs, le travail, l'école et les relations personnelles. Le score total varie de 0 à 30 points : 0-1 = Pas d'effet de l'urticaire sur la vie du patient ; 2-5 = Effet léger de l'urticaire sur la vie du patient ; 6-10 = Effet modéré de l'urticaire sur la vie du patient ; 11-20 = Effet très important de l'urticaire sur la vie du patient ; 21-30 = Effet extrêmement important de l'urticaire sur la vie du patient.

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

Il convient de noter que différents schémas posologiques ont été évalués dans les études incluses dans la méta-analyse, néanmoins il s'agit de la dose à 300 mg/mois qui a obtenu les meilleurs résultats sur les critères de jugement évalués ci-dessus.

3.2.2.3 Méta-analyse de Jia et al., 2020¹⁶

Objectif

L'objectif de cette méta-analyse était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'omalizumab (à différentes posologies) par rapport au placebo chez des patients âgés de 12 à 75 ans atteints d'UCS.

Méthode

Les études sélectionnées étaient les études comparatives randomisées versus placebo ayant évalué l'omalizumab chez des patients atteints d'UCS et n'ayant aucune autre affection grave. La recherche bibliographique a été faite dans les bases de données Embase, PubMed et le registre central Cochrane jusqu'en août 2018. Le score Jadad a été calculé pour évaluer la qualité des études, un score < 3 représentant une étude de faible qualité méthodologique avec un haut risque de biais, et un score > 3 représentant une étude de haute qualité méthodologique.

Une revue exhaustive de la littérature allant jusqu'au août 2018 a été réalisée à partir des bases de données PUBMED, COCHRANE LIBRARY et EMBASE.

Les critères de jugement principaux ont été :

- la variation du score de sévérité de l'urticaire UAS7,
- la variation du score ISS (prurit) hebdomadaire,
- la variation du score hebdomadaire HSS (nombre de papules),
- la variation du score de qualité de vie DLQI.

Résultats

Cette revue a conduit à retenir 9 études cliniques de phase III multicentriques, randomisées, en double aveugle versus placebo permettant d'inclure 2863 patients atteints d'UCS et n'ayant aucune autre affection grave. Un modèle à effets aléatoires a été utilisé.

Des analyses en sous-groupes ont également été réalisées. Le test I² a été utilisé pour évaluer l'hétérogénéité. Le biais de publication a été évalué par des « funnel plots » (« graphiques en entonnoir »), des tests de Begg, Egger et Mazumdar.

Le score Jadad moyen était supérieur à 3 (3,33) indiquant que les études incluses étaient de haute qualité méthodologique. Il convient toutefois de noter que la fréquence, la dose et la durée du traitement par omalizumab ont été différentes dans les études sélectionnées.

L'analyse porte sur les données regroupées des 9 études.

Concernant les résultats sur les critères de jugement, une différence significative en faveur de l'omalizumab par rapport au placebo a été mise en évidence sur l'ensemble des critères de jugement :

- variation du score ISS (prurit) hebdomadaire : différence moyenne de - 3,94, IC_{95%} = [-4,64 ; - 3,24],

¹⁶ Jia HX, He YL. Efficacy and Safety of Omalizumab for Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Am J Ther. 2020 Sep/Oct;27(5):e455-e467.

- variation du score HSS (nombre de papules) hebdomadaire : différence moyenne de - 5,27, $IC_{95\%} = [-6,17 ; -4,38]$,
- variation du score DLQI : différence moyenne de -1,40, $IC_{95\%} = [-3,67 ; -0,87]$,
- score de sévérité de l'urticaire UAS7 : différence moyenne de - 9,51 $IC_{95\%} = [-10,94 ; -8,08]$.

La portée des résultats de cette méta-analyse est limitée par les points suivants :

- la fréquence, la dose et la durée du traitement par omalizumab ont varié d'une étude à l'autre,
- des différences d'efficacité sur les différents scores d'activité de la maladie ont été observées en faveur de l'omalizumab par rapport au placebo, néanmoins ces différences n'ont pas atteint les seuils de pertinence clinique pour le score ISS hebdomadaire (≥ 5), le score DLQI (différence minimale cliniquement pertinente est estimée entre 2,24 et 3,10 points.) et le score UAS7 (≥ 10),
- l'examen des *funnel plots*, des tests de Begg, Egger et Mazumdar ont révélé l'existence d'un biais de publication et seules les études de langue anglaise ont été prises en compte,
- une hétérogénéité, évaluée modérée à forte par le test du I^2 , des effets du traitement entre les études incluses, prise en compte partiellement par l'utilisation d'un modèle à effets aléatoires sur certains critères de jugement.

3.3 Profil de tolérance

Etude XTEND

Dans l'étude XTEND le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) au cours de l'étude a été de 58,0 % dans le groupe omalizumab et de 69,8 % dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquemment rapportés sous omalizumab ont été les infections (18/81 soit 22,2 % dans le groupe omalizumab versus 12/53 dans le groupe placebo soit 22,6 %) ; des affections de la peau (10/81 soit 12,3 % versus 9/53 soit 17 %) incluant de l'urticaire, de l'UCS et des angioœdèmes, et des céphalées (6/81 soit 7,4 % versus 3/53 soit 5,7 %).

Durant l'étude, le pourcentage de patients ayant eu un EI grave (EIG) a été de 2,5 % (2/81) dans le groupe omalizumab et de 5,7 % (3/53) dans le groupe placebo.

Au cours de l'étude, parmi les patients randomisés, 3 patients ont rapporté un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement, dont 1 dans le groupe omalizumab (angioœdème) et 2 dans le groupe placebo (une dysplasie cervicale et un cancer du sein).

Le pourcentage d'EI considérés comme liés au traitement a été de 6,2 % (5/81) dans le groupe omalizumab et de 1,9 % (1/53) dans le groupe placebo.

Concernant les EI d'intérêt, au total, une réaction anaphylactique a été rapportée chez deux patients (1,0 %) de l'étude, bien qu'un seul événement ait été jugé comme EI d'intérêt particulier. Les deux événements sont survenus pendant la période de traitement en ouvert. Dans chaque cas, le patient a interrompu le traitement et n'a pas été randomisé dans la période en double aveugle.

Données issues de la littérature

– Méta-analyse de Rubini et al., 2019

Dans cette méta-analyse, la tolérance a été évaluée à l'aide du pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI à 12 semaines. Pour ce critère, l'analyse a été faite à l'aide d'un modèle à effets fixes.

Concernant les résultats, l'omalizumab 300 mg a été associé à une plus grande probabilité comparativement au placebo de rapporter au moins 1 EI à 12 semaines avec un RR = 1,05 (IC_{95%} [0,96 ; 1,14], 6 études représentant 922 patients).

Les événements les plus fréquemment rapportés ont été des manifestations gastro-intestinales, des céphalées, des infections au site d'administration et des atteintes cutanées.

– Méta-analyse de Jia et al., 2020

Dans cette méta-analyse, la tolérance a été évaluée par l'incidence des EI, des EIG et des EI sévères en tant que critères de jugement secondaires.

Un modèle à effets aléatoires a été utilisé pour analyser l'incidence des EI, alors qu'un modèle à effets fixes a été choisi pour analyser l'incidence des EIG et des EI sévères.

Concernant les résultats, l'utilisation de l'omalizumab 300 mg a été associée à une plus grande probabilité comparativement au placebo sur l'incidence d'un EI (RR = 1,03, IC_{95%} = [0,92 ; 1,16]), des EIG (RR = 1,01 ; IC_{95%} = [0,60 ; 1,69]) ou des EI sévères (RR = 1,07, IC_{95%} = [0,68 ; 1,66]).

Données du RCP

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

Données de pharmacovigilance : PSUR¹⁷

L'omalizumab est commercialisé depuis 2003 et a une AMM dans l'asthme allergique, la polyposse naso-sinusienne et l'urticaire chronique spontanée¹⁸ dans plus de 60 pays.

Le laboratoire a fourni 3 nouveaux PSUR couvrant la période du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2022.

Depuis la commercialisation de XOLAIR (omalizumab), l'exposition mondiale cumulée des patients au 31 décembre 2022 à XOLAIR (omalizumab) était d'environ 1 991 779 patients-années de traitement et deux nouveaux signaux de tolérance ont été identifiés à partir des données post-commercialisation et font l'objet d'une surveillance étroite (cas de « Myasthénie grave » et de « Névralgie et dysfonction motrice »).

Le résumé des risques du PGR de XOLAIR (omalizumab) (version 16.0, 31/07/2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

| | |
|--------------------------------------|--|
| Risques importants identifiés | Anaphylaxie/réactions anaphylactoïdes Syndrome de Churg Strauss (CSS) / Syndrome hyperéosinophile (HES) |
| Risques importants potentiels | Événements thromboemboliques artériels (ETA) Tumeurs malignes chez les adultes et les adolescents ≥ 12 ans Tumeurs malignes (enfants de 6 à moins de 12 ans) |
| Informations manquantes | Aucun |

¹⁷ Periodic safety update report

¹⁸ Le dosage à 75 mg n'a pas d'indication dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée.

3.4 Données d'utilisation

Le laboratoire a également fourni les résultats de l'étude post-inscription LUCIOL décrits ci-dessous.

Objectif

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité de l'omalizumab sur le contrôle des symptômes de l'urticaire chronique spontanée dans des conditions réelles d'utilisation.

L'étude a démarrée avec le 1^{er} patient inclus le 13 janvier 2017 et s'est arrêtée le 12 avril 2019.

Méthode

Il s'agit d'une étude observationnelle, non-interventionnelle, prospective, multicentrique avec un suivi des patients prévu pendant 1 an. Les patients éligibles à l'étude devaient avoir au moins 12 ans et ne pas avoir participé à une étude interventionnelle pour le traitement de l'UCS récemment avant la date d'inclusion.

Critère de jugement

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients répondeurs $UAS7 \leq 6$ à 6 mois.

Les critères de jugement secondaires comprenaient notamment l'évaluation des angioœdèmes, l'évolution du DLQI et des données sur l'utilisation de XOLAIR (omalizumab) en vie réelle (lieu d'administration, durée, posologie, motifs de modifications ou de maintien du traitement, ...).

Résultats

Effectifs et caractéristiques des patients inclus

L'étude a sélectionné 327 patients, dont 46 (14,1 %) n'ont pas été inclus dans l'étude à cause du refus du patient (5 patients), des critères d'inclusion/non-inclusion non respectés (23 patients), ou pour d'autres raisons non précisées (18 patients), soit 281 patients inclus au total.

Les patients ont été sélectionnés par 60 médecins provenant de 55 centres différents. Les médecins étaient bien répartis sur le territoire national, bien que cette répartition ne corresponde pas complètement à la localisation de tous les médecins contactés, en particulier en Ile-de-France, dans le Grand Est et en Auvergne Rhône Alpes.

On dispose des données complètes à 6 mois pour 91,3 % des patients ($n = 242$) inclus dans l'étude et à 1 an pour 78,9 % des patients ($n = 209$).

Les caractéristiques des patients inclus dans la population globale d'analyse, l'âge médian était de 42 ans avec une prépondérance de patients féminin (66,4 %).

La grande majorité des patients (92,1 %) étaient résistants aux antihistaminiques anti-H1 et environ la moitié (58,5 %) avaient des antécédents d'angioœdèmes à l'inclusion.

Le délai moyen entre le diagnostic d'UCS et l'inclusion était de 4,3 ans ($\pm 7,3$ ans).

Concernant la sévérité de l'UCS à l'inclusion, le score UAS7 (0-42) moyen était de 25,0, le score DLQI (0-30) moyen était de 11,0 et 10,6 % des patients (28/265) avaient un angioœdème à l'inclusion. Selon les investigateurs, 43,8 % des patients avaient une UCS sévère et 44,5 % une UCS modérée.

Les principaux traitements antérieurs à l'inclusion étaient des antihistaminiques anti-H1 à 4 fois la dose autorisée (64,2 % des patients), puis les antihistaminiques anti-H1 à dose autorisée (36,6 %) et les anti-leucotriènes (37,4 %). Les corticoïdes oraux avaient été utilisés par 20,4 % des patients. En tout,

256 patients (96,6 %) avaient été précédemment traités par des antihistaminiques anti-H1 avant XOLAIR (omalizumab).

Résultats sur les critères de jugement

Le pourcentage de patients avec un UAS7 \leq 6 (affection bien contrôlée) à 6 mois a été de 68,8 % (IC_{95%} = [62,5 ; 75,0]) et de 74,9 % à 1 an.

Le pourcentage de rémission complète (UAS7 = 0) a été de 58,7 % (n = 122) à 6 mois et de 58,3 % (n = 109) à 1 an.

En ce qui concerne la qualité de vie, une variation du DLQI/CDLQI de 2,24 à 3,10 points est considérée comme cliniquement pertinente. Dans l'étude LUCIOL, le score DLQI/CDLQI s'est amélioré en moyenne de 8,3 points à 6 mois et de 8,9 points à 1 an.

A 12 mois, le score DLQI/CDLQI n'indiquait aucun impact (74,1 %) ou un faible impact (16,1 %) de leur affection sur leur qualité de vie par rapport à l'inclusion (respectivement 3,5 % et 19,3 % respectivement).

Au total 45 patients ont interrompu leur traitement avant la fin de l'étude. Les principales raisons étaient les suivantes : rémission (11 patients), amélioration (6 patients), réponse insuffisante (6 patients), événement indésirable (14 patients), autre raison (8 patients).

Concernant la tolérance, sur les 12 mois de suivi de l'étude, le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI a été de 63,0 % (172/265).

Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été l'inefficacité du traitement (44 patients, 16,1 %), des céphalées (16 patients, 5,9 %), de l'asthénie (15 patients, 5,5 %) et une poussée d'urticaire (8 patients, 2,9 %).

Durant l'étude, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI grave (EIG) a été de 7,7 % (21/265) et l'EIG a été considéré comme lié au traitement dans 1,8 % des cas.

Au cours de l'étude, il y a eu 2 décès à la suite d'EIG considérés comme non liés au traitement (un carcinome bronchique à petites cellules métastatique et un néoplasme pulmonaire malin).

3.5 Programme d'études

➔ Dans l'indication évaluée

Sans objet.

➔ Dans d'autres indications

Une étude est en cours dans l'allergie alimentaire.

4. Discussion

Rappel du contexte

Lors de l'examen de la demande d'inscription sur les listes des médicaments remboursables et des médicaments agréés aux collectivités dans l'indication de l'urticaire chronique spontanée (UCS), la Commission de la Transparence avait conclu, dans son avis du 15 avril 2015⁷, à un SMR modéré et une ASMR IV dans la prise en charge de l'UCS pour XOLAIR (omalizumab).

Dans son avis de renouvellement d'inscription, le 19 juillet 2017¹⁹, la Commission avait considéré que le SMR par XOLAIR (omalizumab) restait modéré dans l'indication AMM.

L'avis favorable de la Commission était assorti d'une demande de données complémentaires à long terme sur les conditions d'utilisation de XOLAIR (omalizumab) en pratique réelle dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée, sur les points suivants :

- les caractéristiques des patients mis sous traitement par XOLAIR (notamment diagnostic de l'urticaire chronique spontanée, ancienneté et sévérité de la maladie, traitements antérieurs, posologie du traitement antihistaminique H1) ;
- la durée du traitement par XOLAIR, critères de poursuite du traitement au-delà de 6 mois, critères d'arrêt ou de reprise du traitement ;
- le pourcentage de rémissions complètes à 6 mois et à plus long terme ;
- la tolérance à long terme.

Afin de répondre à la demande de la Commission, l'étude post-inscription LUCIOL a été mise en place.

Par ailleurs, à l'appui de sa demande de réévaluation, le laboratoire a également soumis les résultats d'une étude de phase IV (XTEND), les résultats de 2 méta-analyses (Rubini et al. 2019 et Jia et al., 2020) et l'actualisation des données de tolérance.

Etude post-inscription LUCIOL

En ce qui concerne l'étude post-inscription LUCIOL, on dispose des résultats finaux avec un suivi des patients jusqu'à 1 an.

→ Caractéristiques des patients et histoire de la maladie

Dans la population globale d'analyse (254 adultes et 11 enfants), l'âge moyen était de 43,7 ans avec une majorité de femmes (66,4 %).

Les données confirment l'instauration du traitement en seconde intention chez des patients dont la maladie évolue depuis plusieurs années, ayant une maladie modérée (44,5 %) à sévère (43,8 %) malgré l'utilisation des antihistaminiques (96,5 % des patients). A noter qu'environ un tiers des patients n'avaient pas reçu, contrairement aux recommandations internationales, le traitement antihistaminique à 4 fois la dose de l'AMM.

Les principales données de l'étude permettant d'apporter des réponses aux différentes interrogations de la Commission sont résumées ci-après :

→ Modalités de traitement

Le traitement a été instauré chez tous les patients conformément aux recommandations du RCP (300 mg toutes les 4 semaines) avec un délai moyen entre deux injections consécutives de $33,1 \pm 16,1$ jours. La durée du traitement moyenne a été de $10,1 \pm 3,2$ mois.

Au total, 45 patients sur 281 inclus ont définitivement arrêté le traitement avant la fin de l'étude. La raison principale était la rémission (11 patients), l'amélioration (6 patients), une réponse insuffisante (6 patients), événements indésirables (14 patients) et autres raisons non spécifiées (8 patients).

Les données à 6 mois et un an montrent une diminution du pourcentage de patients traités selon les recommandations de l'AMM (respectivement 59 % et 36,4 %), principalement en raison d'une augmentation du délai entre 2 injections (> 4 semaines), suggérant une adaptation de la posologie par le clinicien.

¹⁹ Haute Autorité de Santé - XOLAIR (omalizumab) (has-sante.fr)

Concernant l'utilisation de traitements concomitants, une majorité (88,7 %) de patients avaient des anti-H1 à 4 fois la dose autorisée (49,1 %), à la dose autorisée (36,2 %) ou à 2 fois la dose autorisée (22,6 %), des antileucotriènes pour 17,4 % des patients et des corticoïdes oraux chez 6,0 % d'entre eux.

→ **Pourcentage de patients avec une UCS bien contrôlée**

Les résultats montrent des pourcentages de réponse similaires à ceux obtenus dans les études cliniques ASTERIA I, ASTERIA II et GLACIAL avec un pourcentage de patients ayant une UCS contrôlée (score UAS7 \leq 6) de 68,8 % à 6 mois et de 74,1 % à 1 an et un pourcentage de rémissions complètes (UAS7 = 0) de 58,7 % à 6 mois et de 58,3 % à 1 an.

Il a également été observé une amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie avec une réduction moyenne du score DLQI/CDLQI de 8,3 points à 6 mois et de 8,9 points à 1 an.

→ **Tolérance**

Le profil de tolérance de l'omalizumab dans l'étude LUCIOL a été cohérent avec celui du RCP en vigueur. Il n'y a pas eu de nouveau signal de tolérance au cours des 12 mois de traitement.

→ **Conclusion**

L'étude post-inscription LUCIOL qui avait pour objectif de disposer de données complémentaires sur les conditions d'utilisation de XOLAIR (omalizumab) en pratique réelle, a mis en évidence un profil de patients traités par XOLAIR (omalizumab) d'âge moyen de 43,7 ans, ayant une affection plutôt sévère, résistante aux antihistaminiques anti-H1 et associée à une qualité de vie dégradée.

Les résultats sur le contrôle des symptômes de la maladie et la qualité de vie issus de la pratique clinique sont conformes à ceux précédemment observés dans les études cliniques pivot. L'effet du traitement sur le contrôle des symptômes de l'UCS et sur la qualité de vie s'est maintenu jusqu'à 1 an.

L'étude a permis d'apporter des nouvelles données de tolérance après 12 mois de traitement montrant un profil de tolérance resté conforme à celui décrit dans le RCP en vigueur.

Nouvelles données d'efficacité et de tolérance

Globalement, les nouvelles données d'efficacité à moyen terme issues de l'étude de phase IV XTEND et des méta-analyses ont montré des résultats cohérents avec ceux observés dans les études pivot.

Dans l'étude XTEND, une étude de phase IV de 48 semaines, 206 patients âgés de 14 à 75 ans en échec du traitement antihistaminique ont été inclus dans une phase ouverte de 24 semaines pour recevoir de l'omalizumab à la dose de 300 mg toutes les 4 semaines. Les patients répondeurs au traitement pendant cette phase ouverte étaient ensuite randomisés afin de recevoir la dose de 300 mg d'omalizumab (81 patients) ou le placebo (53 patients) toutes les 4 semaines pour 24 semaines supplémentaires.

Parmi les patients traités par omalizumab pendant 48 semaines, 21 % ont eu une aggravation clinique (score UAS7 \geq 12 pendant au moins 2 semaines consécutives après la randomisation entre les semaines 24 et 28), contre 60,4 % des patients traités par placebo à la semaine 48, soit une différence statistiquement significative et cliniquement pertinente de -39,4 % (IC_{95%} = [-54,5 % ; -22,5 %], $p < 0,0001$).

Les données de tolérance de l'étude XTEND (12 mois de recul) et les données de pharmacovigilance actualisées ont montré le maintien du profil de tolérance établi lors de la mise sur le marché dans cette indication de l'omalizumab. Cependant, deux nouveaux signaux de tolérance, « Myasthénie grave » et « Névralgie et dysfonction motrice », sont sous surveillance.

L'actualisation des données de tolérance ne suggèrent pas, à ce jour, de risque accru quant aux risques cardiovasculaires et aux risques liés à un traitement immunosuppresseur à long terme,

notamment de cancer ; cependant, le nombre de tumeurs malignes a été faible et l'exposition à long terme limitée.

Compte tenu des nouvelles données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire de XOLAIR (omalizumab) sur la morbidité et sur la qualité de vie est confirmé.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

La Commission considère que XOLAIR (omalizumab) reste un traitement de 2^e intention dans l'urticaire chronique spontanée, chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, en traitement additionnel aux antihistaminiques anti-H1 en cas de réponse insuffisante à ces derniers malgré une prise en charge optimisée. Selon les recommandations françaises⁵ et internationales⁶, les antihistaminiques doivent être utilisés jusqu'à 4 fois la dose préconisée par l'AMM avant d'envisager un traitement par omalizumab.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

XOLAIR (omalizumab) étant le 1^{er} traitement médicamenteux à obtenir une AMM dans l'urticaire chronique spontanée en traitement additionnel aux anti-H1 en cas de réponse insuffisante aux anti-H1 et les performances de la ciclosporine (hors AMM) recommandée en pratique au même titre que l'omalizumab étant non connues ou modestes avec un niveau de preuve faible, la Commission considère qu'il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans l'indication évaluée.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ L'urticaire chronique spontanée (UCS) n'est pas une maladie grave mais elle peut dégrader significativement la qualité de vie.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique purement suspensif.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 2^e intention dans l'urticaire chronique spontanée, chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, en traitement additionnel aux antihistaminiques anti-H1 en cas de réponse insuffisante à ces derniers malgré une prise en charge optimisée.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du caractère non grave de l'affection, bien qu'ayant un impact significatif sur la qualité de vie des patients les plus sévères,
- de sa prévalence importante,

- du besoin médical non couvert dans le traitement de l'UCS en situation d'échec aux antihistaminiques anti-H1,
- de la réponse partielle au besoin identifié sur le contrôle des symptômes de l'UCS :
 - un impact supplémentaire démontré sur la morbidité et sur la qualité de vie,
 - un impact négatif de XOLAIR (omalizumab) sur l'organisation des soins (consultations hospitalières et actes infirmiers supplémentaires) compte tenu de ses modalités de prescription et d'administration,
 - l'absence d'impact démontré sur le parcours de soins et de vie du patient,

XOLAIR (omalizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XOLAIR 150 mg (omalizumab) solution injectable en seringue préremplie, devient important dans l'indication AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de XOLAIR 150 mg (omalizumab), solution injectable en seringue préremplie, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du besoin médical non couvert en cas d'échec d'un traitement antihistaminique optimisé ;
- de la démonstration dans deux études de phase III de bonne qualité méthodologique (ASTERIA I et II), chez des patients âgés de 12 à 75 ans ayant une urticaire chronique spontanée sévère en échec du traitement antihistaminique jusqu'à 4 fois la dose de l'AMM, de la supériorité de l'omalizumab par rapport au placebo, en traitement additionnel, sur l'ensemble des critères de jugement ($p < 0,0001$ pour toutes les comparaisons) soit :
 - la variation du score de prurit ISS hebdomadaire à S12 par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal) : variation de de -9,40 et -9,77 avec l'omalizumab vs -3,63 et -5,14 avec le placebo mais non cliniquement pertinente dans l'étude ASTERIA II ;
 - et les critères de jugement secondaires hiérarchisés, notamment le pourcentage de répondeurs $UAS7 \leq 6$ (52 % et 66 % dans le groupe omalizumab vs 11 % et 19 % dans le groupe placebo) et le pourcentage de rémissions complètes (34 % et 44 % dans le groupe omalizumab vs 5 % et 9 % dans le groupe placebo) ;
- des résultats de l'étude de phase IV EXTEND, randomisée, en double-aveugle, multicentrique ayant mis en évidence un pourcentage d'aggravation de la maladie (score $UAS7 > 12$ pendant au moins 2 semaines consécutives entre les semaines 24 et 48) moins important dans le groupe omalizumab (21 %) que dans le groupe placebo (60,4 %, $p < 0,0001$) chez des patients initialement répondeurs à un traitement de 24 semaines par omalizumab ;
- des résultats de l'étude post-inscription LUCIOL, avec un suivi d'un an, ayant montré une utilisation de XOLAIR (omalizumab) conforme au RCP et aux recommandations pour une majorité de patients et des résultats d'efficacité cohérents avec ceux des études pivot ;

- des données de tolérance à 1 an dans les études XTEND et LUCIOL qui ont montré un profil de tolérance inchangé, marqué principalement par des sinusites, des céphalées, des arthralgies, des réactions au site d'injection et des infections des voies aériennes supérieures ;

mais compte tenu de :

- des incertitudes qui persistent sur les risques carcinogènes et thromboemboliques artériels mentionnés comme risques importants potentiels dans le Plan de gestion des risques ;

la Commission considère que l'amélioration du service médical rendu de XOLAIR 150 mg (omalizumab) solution injectable en seringue préremplie reste mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'urticaire chronique spontanée, en traitement additionnel, chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1.

5.5 Population cible

La réévaluation de la spécialité XOLAIR (omalizumab) n'est pas de nature à modifier la population cible des patients chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans, depuis le dernier examen par la Commission de la Transparence en 2017.

La population cible est estimée à environ 21 000 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.