



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Évinacumab (Evkeeza)

Indication : En complément à un régime alimentaire adapté et à d'autres hypocholestérolémiants chez l'adulte et l'enfant de 5 ans ou plus atteint d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo).

Promoteur : Ultragenyx Pharmaceutical

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.



Résumé

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement d'Evkeeza?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Evkeeza en complément d'un régime alimentaire et d'autres hypocholestérolémiants dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) chez l'adulte ou l'enfant âgé de 5 ans ou plus, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Evkeeza ne doit être remboursé que chez les patients âgés de 5 ans et plus ayant reçu un diagnostic de HFHo et présentant des taux extrêmement élevés de lipoprotéines de basse densité (cholestérol LDL, parfois appelé *mauvais cholestérol*) malgré la prise d'autres hypocholestérolémiants.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Evkeeza ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'HFHo, et si son coût est réduit. À l'amorce du traitement, Evkeeza ne peut être prescrit que pour 24 semaines. Pour que le traitement se poursuive au-delà de 6 mois, le médecin traitant doit démontrer que le patient y répond sur le plan du taux de cholestérol LDL (réduction).

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Des données probantes tirées de deux essais cliniques (les essais ELIPSE et CL-17100) montrent que le traitement par Evkeeza, ajouté à d'autres hypocholestérolémiants, abaisse le taux de cholestérol LDL de 49 % sur une période de 6 mois chez les patients atteints de HFHo.
- Bien que des traitements soient offerts, il demeure chez les patients atteints de HFHo une morbidité et une mortalité non négligeables. Evkeeza pourrait répondre à des besoins importants pour les patients, comme il s'agit d'une option de traitement supplémentaire qui réduit les taux de cholestérol LDL, un critère d'évaluation important pour les patients atteints de HFHo.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Evkeeza ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Evkeeza devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 55 millions de dollars sur les trois prochaines années.



Résumé

Autres renseignements

Qu'est-ce que l'hypercholestérolémie familiale homozygote?

L'HFHo est une maladie génétique rare qui occasionne des taux extrêmement élevés de cholestérol LDL. Une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (MCVA) apparaît lorsque le cholestérol LDL s'accumule dans les artères, provoquant leur durcissement et leur rétrécissement, et entraînant une diminution du flux sanguin. La MCVA occasionnée par l'HFHo peut entraîner des issues graves, dont la crise cardiaque, l'AVC ou le décès. On estime que l'HFHo touche 1 personne sur 250 000 dans le monde, dont environ 80 personnes au Canada.

Besoins non comblés en contexte d'hypercholestérolémie familiale homozygote

Les statines et l'ézétimibe constituent les traitements de référence pour abaisser le taux de cholestérol, mais utilisés seuls, ils pourraient ne pas aider la plupart des patients atteints d'HFHo. Les autres options – notamment les inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) – ne sont pas remboursées par les régimes d'assurance publics, de sorte que les patients ont moins d'options de traitement. De plus, bien que la LDL-aphérèse, qui consiste à extraire le cholestérol LDL du sang soit efficace, cette approche prend beaucoup de temps et ses effets ne sont que temporaires. Il faut pour les patients atteints de HFHo d'autres traitements pouvant abaisser le cholestérol LDL, réduire le besoin ou la fréquence de LDL-aphérèse, et réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaires.

Combien coûte Evkeeza?

On s'attend à ce que le traitement par Evkeeza coûte annuellement environ 460 839 \$ aux régimes d'assurance médicaments publics, pour un patient pesant 70 kg.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'évinacumab en complément d'un régime alimentaire adapté et d'autres hypocholestérolémiants dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) chez l'adulte ou l'enfant âgé de 5 ans ou plus, sous réserve des conditions énoncées dans le [tableau 1](#).

Justification

L'HFHo est une maladie génétique rare dans laquelle une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (MCVA) apparaît à un très jeune âge et progresse rapidement tout au long de la vie, pouvant ainsi entraîner le décès prématuré. Bien que des traitements soient offerts, il persiste une morbidité et une mortalité importantes, ce qui souligne un grand besoin à combler chez les patients atteints de HFHo. Bien qu'il n'y ait pas assez de données probantes pour évaluer l'effet de l'évinacumab sur la réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires, le CCEM reconnaît que la réduction des taux de cholestérol LDL est un critère d'évaluation important chez les patients atteints de HFHo, et qu'il existe un lien entre ces taux et la morbidité et la mortalité cardiovasculaires chez cette population.

Un essai clinique randomisé (ECR) de phase III mené en double insu (l'essai ELIPSE; N = 65) montre que, comparativement à un placebo, l'évinacumab à 15 mg/kg toutes les quatre semaines entraîne un bénéfice clinique ajouté chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'HFHo en ce qui concerne la réduction des taux plasmatiques de cholestérol LDL. Dans l'essai ELIPSE, l'évinacumab entraîne une réduction statistiquement significative et d'importance clinique du taux de cholestérol LDL du début de l'étude à la semaine 24, comparativement à un placebo (différence entre les moyennes des moindres carrés [DMMC] = -49,0 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de -65,0 à -33,1). De plus, l'évinacumab est associé à une réduction d'importance clinique du taux absolu de cholestérol LDL et d'apolipoprotéine B (Apo B) par rapport aux valeurs de départ, et une proportion d'importance clinique de patients ont connu une réduction du cholestérol LDL de 30 % ou plus. Les résultats d'un essai ouvert à un seul groupe (l'essai CL-17100; N = 20), qui a recruté des patients âgés de 5 à 11 ans atteints de HFHo, concordent avec ceux observés lors de l'essai ELIPSE pour ce qui est des critères d'évaluation suivants : réduction en pourcentage et en valeur absolue du taux de cholestérol LDL par rapport aux valeurs de départ.

Les patients soulèvent un besoin d'options de traitement qui arrivent à réduire de façon fiable et durable le taux de cholestérol LDL à un niveau normal ou presque, à réduire la fréquence et le besoin d'aphérèse, et à réduire les événements cardiovasculaires. À la lumière des données probantes examinées, le CCEM conclut que l'évinacumab répond au besoin de réduire le taux de cholestérol LDL, mais qu'il n'y a pas assez de données probantes pour évaluer son effet sur la réduction de la fréquence de l'aphérèse ou de la morbidité ou de la mortalité cardiovasculaires.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour l'évinacumab et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du médicament à l'étude est de

8 392 585 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement au traitement de référence. À ce RCED, l'évinacumab n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée chez les patients de 5 ans et plus atteints de HFHo. Une réduction du prix est nécessaire afin que le traitement soit considéré comme rentable au seuil établi.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
<p>1. Le médicament est utilisé chez les adultes et chez les enfants âgés de 5 ans et plus ayant un diagnostic confirmé cliniquement ou génétiquement de HFHo défini comme suit :</p> <p>1.1. Présence des deux critères cliniques suivants :</p> <p>1.1.1. CT sans traitement > 12,93 mmol/l et TG < 3,39 mmol/l</p> <p>1.1.2. Deux parents présentant un CT > 6,47 mmol/l, signe de HFHe, ou patient présentant des xanthomes cutanés ou tendineux avant l'âge de 10 ans</p> <p>1.2. Présence d'un des deux critères génétiques suivants :</p> <p>1.2.1. Présence confirmée de mutation fonctionnelle ou de mutations dans les deux allèles codant pour les R-LDL</p> <p>1.2.2. Présence confirmée de mutations homozygotes ou hétérozygotes composées des gènes codant pour l'Apo B ou la PCSK9, pour la LDLRAP1, ou présence d'au moins deux de ces variants à différents locus</p>	<p>L'essai ELIPSE porte sur des patients âgés de 12 ans et plus atteints de HFHo, et l'étude de soutien CL-17100, sur des patients âgés de 5 à 11 ans.</p> <p>Les patients des essais ELIPSE et CL-17100 avaient un diagnostic confirmé soit cliniquement, soit génétiquement d'HFHo, défini comme suit :</p> <p>Présence des deux critères cliniques suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • CT sans traitement > 12,93 mmol/l et TG < 3,39 mmol/l • Deux parents présentant un CT > 6,47 mmol/l, signe de HFHe, ou patient présentant des xanthomes cutanés ou tendineux avant l'âge de 10 ans <p>Présence d'un des deux critères génétiques suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Présence confirmée de mutation fonctionnelle ou de mutations dans les deux allèles codant pour les R-LDL • Présence confirmée de mutations homozygotes ou hétérozygotes composées des gènes codant pour l'Apo B ou la PCSK9, pour la LDLRAP1, ou présence d'au moins deux de ces variants à différents locus 	—
<p>2. Le patient présente un taux élevé de cholestérol LDL malgré un essai adéquat d'autres hypolipémiants</p>	<p>Les patients participant à l'essai ELIPSE devaient avoir un taux de cholestérol LDL supérieur à</p>	<p>Les patients participant aux essais inclus devaient recevoir un traitement hypolipémiant stable à la dose maximale</p>

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
offerts; on entend par « taux élevé de cholestérol LDL » un taux de départ supérieur à 1,8 mmol/l chez l'adulte, et à 3,4 mmol/l chez l'enfant.	1,8 mmol/l à la visite de sélection, tandis que ceux participant à l'essai CL-17100 devaient avoir un taux supérieur à 3,4 mmol/l, alors qu'ils recevaient un traitement hypolipidémiant stable à la dose maximale tolérée.	n'entraînant pas d'effets secondaires intolérables. La plupart des patients recevaient un traitement hypolipidémiant de fond constitué de statines, d'ézétimibe et d'inhibiteurs de la PCSK9. L'intolérance à un traitement hypolipidémiant prérequis ne devrait pas entraver l'accès à l'évinacumab. Une monothérapie par l'évinacumab pourrait être envisagée chez les patients présentant des contraindications ou une intolérance aux autres traitements hypolipidémians offerts. Les cliniciens experts mentionnent au CCEM que les patients atteints de HFHo ne présentent habituellement pas d'élévation des TG et que lorsque c'est le cas, les taux de cholestérol LDL sont généralement sous-estimés. Si le taux de TG se trouve entre 4,5 mmol/l et 9 mmol/l, il serait raisonnable d'envisager un recalcul du taux de cholestérol LDL au moyen de l'équation de Martin-Hopkins.
3. Le médecin doit transmettre le taux de cholestérol LDL de départ lorsque la première demande de remboursement est présentée après que toutes les autres options de traitements hypolipidémians aient été épuisées.	Les patients participant à l'essai CL-17100 devaient avoir un taux de cholestérol LDL supérieur à 3,4 mmol/l à la visite de sélection, tandis que ceux participant à l'essai ELIPSE devaient avoir un taux supérieur à 1,8 mmol/l.	—
4. La durée maximale de la première autorisation est de 24 semaines.	Le critère d'évaluation principal de l'essai ELIPSE est l'évolution du taux de cholestérol LDL entre le début de l'étude et la semaine 24. Cette condition est cohérente avec les observations des cliniciens experts, selon lesquels les patients atteints de HFHo sont suivis au minimum tous les 6 mois, parfois tous les 3 mois.	—
Renouvellement		
5. À la demande de poursuite du remboursement, le médecin démontre l'effet clinique bénéfique, défini comme étant une réduction du taux de cholestérol LDL jugée d'importance clinique par le médecin traitant par rapport aux valeurs de départ.	La proportion de patients connaissant une réduction de 30 % du taux de cholestérol LDL est un critère d'évaluation secondaire de l'essai ELIPSE. Les cliniciens experts estiment qu'une réduction de 20 % serait d'importance clinique chez les patients atteints de HFHo.	Selon les lignes directrices 2023 de la Société européenne de l'athérosclérose, il est recommandé que les patients adultes (≥ 18 ans) atteints de HFHo maintiennent un taux de cholestérol LDL inférieur à 1,8 mmol/l, ou inférieur à 1,4 mmol/l en présence de facteurs de risque supplémentaires de MCVA comme un taux élevé de lipoprotéine(a) ou un diabète, ou en cas de MCVA confirmée. Ces

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
		<p>lignes directrices établissent également une cible de < 3 mmol/l quant au taux de cholestérol LDL chez les enfants. Cependant, elles reconnaissent que ces cibles reposent sur des recommandations d'experts et n'ont pas été confirmées dans le cadre d'essais cliniques, et qu'il pourrait être difficile de les atteindre dans la pratique réelle.</p> <p>Chez les patients ayant accès à des traitements d'aphérese, il devient difficile de distinguer les effets attribuables à l'évinacumab sur les taux de lipides, et il faut alors se fier à l'opinion d'experts.</p>
6. Les renouvellements subséquents du remboursement sont évalués annuellement.	L'évaluation annuelle permet de veiller à ce que le traitement soit utilisé chez les personnes qui en tirent un bénéfice et réduit le risque de traitement inutile.	—
Prescription		
7. L'é est prescrit par des spécialistes possédant une formation et de l'expérience du diagnostic et de la prise en charge de l'HFHo (p. ex. endocrinologues, cardiologue, lipidologue [pédiatrique]).	Il est important qu'un diagnostic juste soit posé et que la HFHo soit prise en charge de façon adéquate pour veiller à ce que l'évinacumab soit prescrit aux patients chez qui il est approprié.	Après l'amorce du traitement, les patients peuvent être pris en charge conjointement avec les prescripteurs qui travaillent à un endroit doté du nécessaire pour perfusions intraveineuses.
Prix		
8. Le prix est réduit.	<p>Au prix indiqué, le RCED de l'évinacumab est de 8 392 585 \$ l'AVAQ gagnée par rapport au traitement de référence.</p> <p>Une réduction de prix de 98 % est nécessaire pour que le RCED de l'évinacumab passe sous la barre des 50 000 \$.</p>	—

Apo B = apolipoprotéine B; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS; CT = cholestérol total; HFHe = hypercholestérolémie familiale hétérozygote; HFHo = hypercholestérolémie familiale homozygote; LDL = lipoprotéines de faible densité; LDLRAP1 = protéine adaptatrice du R-LDL 1; MCVA = maladie cardiovasculaire athéroscléreuse; PCSK9 = protéine convertase subtilisine/kexine de type 9; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; R-LDL = récepteur des lipoprotéines de faible densité; TG = triglycérides

Points de discussion

- Les régimes d'assurance médicaments présentent une demande de reconsidération mineure visant la recommandation provisoire initiale sur l'évinacumab. Ils demandent des clarifications quant à la définition du taux élevé de cholestérol LDL chez les patients atteints de HFHo recevant déjà le traitement de référence actuel, à ce qui constitue un essai adéquat du traitement de référence, à l'accessibilité des inhibiteurs de PCSK9 à titre de traitement de référence, et aux seuils de taux

de cholestérol LDL à utiliser pour l'admissibilité au renouvellement. Durant la discussion sur la reconsidération mineure, un sous-comité du CCEM aborde les points soulevés par les régimes d'assurance médicaments et discute de chacune des réserves mises de l'avant dans la demande de reconsidération. Le CCEM se penche également sur la rétroaction du promoteur et des groupes de cliniciens concernant la recommandation provisoire initiale.

- Étant donné l'incertitude minant les données probantes cliniques, le Comité examine l'évinacumab à la lumière des critères d'important besoin à combler décrits dans la section 9.3.1 des *Procédures relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS*. Compte tenu de la rareté et de la gravité de la maladie, et de l'absence d'options de rechange cliniquement efficaces, le Comité conclut qu'à la lumière des données probantes disponibles, il est raisonnable de penser que l'évinacumab pourrait réduire substantiellement le taux de cholestérol LDL par rapport aux valeurs de départ.
- Chez les patients atteints de HFHo, les taux plasmatiques de cholestérol LDL très élevés dès la naissance peuvent entraîner des complications cardiovasculaires à un jeune âge en raison de l'apparition précoce d'une MCVA et peuvent occasionner le décès prématuré. Le CCEM tient compte de la rareté de la maladie et reconnaît le besoin à combler chez les patients atteints de HFHo, chez qui on constate toujours une morbidité et une mortalité importantes malgré les traitements de référence actuellement offerts (soit les statines, l'ézétimibe et les inhibiteurs de PCSK9), la LDL-aphérèse et, chez certains, le lomitapide.
- Les essais retenus dans le cadre de cet examen montrent que l'évinacumab entraîne une réduction d'importance clinique du taux plasmatique de cholestérol LDL comparativement au placebo. Le CCEM discute de l'applicabilité de la réduction du cholestérol LDL comme marqueur de substitution des événements cardiovasculaires chez les patients atteints de HFHo. Les cliniciens experts mentionnent que l'évaluation des lipides en laboratoire est considérée comme un indicateur de substitution largement accepté de critères d'évaluation cardiovasculaires pertinents sur le plan clinique et est importante pour orienter les décisions de traitements chez les patients atteints de HFHo dans la pratique clinique canadienne. Cependant, le CCEM déplore le fait que, malgré l'existence de données probantes étayant la réduction du taux de cholestérol LDL, l'effet de l'évinacumab sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires demeure incertain chez les patients atteints de HFHo.
- Lors des réunions de premier examen et de reconsidération, le CCEM discute des seuils thérapeutiques arbitraires utilisés pour démontrer une réduction d'importance dans le taux de cholestérol LDL avec l'évinacumab. Les cliniciens experts avancent qu'une réduction de 20 % serait aussi d'importance clinique, bien qu'ils soulignent également que toute réduction peut être importante chez les patients atteints de HFHo. Pour les patients qui ont accès aux traitements par aphaérèse, il devient difficile de distinguer l'effet attribuable à l'évinacumab sur les taux de lipides, et il faut se fier à l'opinion d'experts. Durant la réunion de reconsidération, le CCEM se penche sur les seuils abordés lors de la réunion de premier examen; étant donné le manque de données probantes disponibles, il ne peut conclure si un autre seuil arbitraire serait acceptable.

- Lors des deux réunions, le CCEM se penche sur le recours à l'évinacumab chez les patients n'ayant pas été exposés à des inhibiteurs de PCSK9 et sur l'avis des cliniciens experts voulant qu'il faudrait alors faire un essai avec ces médicaments malgré le fait qu'ils pourraient ne pas être efficaces, étant donné leur mécanisme d'action. Dans l'essai ELIPSE, près de 76 % des patients avaient déjà été exposés aux inhibiteurs de PCSK9, alors que ce n'était le cas d'aucun patient de l'essai CL-17100.
- Lors de la réunion de reconsidération, le CCEM note que, chez les patients atteints de HFHo, il n'y a pas de définition uniforme de ce qui constitue un essai adéquat des autres traitements hypolipidémifiants. Les cliniciens experts mentionnent au Comité que les cliniciens au Canada suivent les lignes directrices 2023 de la Société européenne d'athérosclérose, selon lesquelles un traitement combiné de 8 semaines par l'ézétimibe et une statine à haute intensité à la dose maximale tolérée serait un essai adéquat.
- À la réunion de reconsidération, le CCEM souligne que, pour les renouvellements ultérieurs (après le premier), il n'y a pas de données probantes ou de lignes directrices disponibles pour définir ce qui est considéré comme une amélioration d'importance clinique du taux de cholestérol LDL. Une réduction du taux de cholestérol LDL par rapport aux valeurs de départ jugée bénéfique sur le plan clinique par le médecin traitement devrait être envisagée.
- Les cliniciens experts mentionnent que l'aphérèse et la plasmaphérèse sont des traitements effractifs qui ont un effet néfaste sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) des patients et perturbent la vie quotidienne des familles. On souligne également que l'aphérèse et la plasmaphérèse ne sont pas disponibles partout, ce qui pourrait entraîner un fardeau additionnel associé aux déplacements nécessaires et créer des iniquités quant au niveau de soins que pourraient recevoir les patients en fonction de leur emplacement géographique au Canada. Les cliniciens experts avancent en outre que l'évinacumab pourrait éliminer ou réduire le besoin d'aphérèse ou de plasmaphérèse.
- La réduction de la fréquence et du besoin d'aphérèse est un résultat important soulevé par les patients, mais elle n'est pas évaluée dans les essais présentés. Le CCEM et les cliniciens experts soulignent que l'évinacumab pourrait réduire la fréquence de l'aphérèse et ainsi améliorer la QVLS des patients atteints de HFHo, bien qu'il n'y ait pas de données probantes à l'appui de cette position.
- Bien que les statines et l'ézétimibe ne soient pas indiqués chez les enfants atteints de HFHo, ces traitements sont actuellement prescrits à cette population dans la pratique clinique au Canada.
- Le CCEM se penche sur des facteurs d'éthique et d'équité relatifs à l'évinacumab, notamment en ce qui concerne l'important fardeau physique, émotionnel et psychosocial que portent les patients vivant avec l'HFHo, entre autres en raison de la nature contraignante des autres options de traitement comme l'aphérèse et des obstacles géographiques pour y accéder. Comme l'HFHo apparaît habituellement à l'enfance, le Comité discute de la vulnérabilité accrue des patients pédiatriques, qui dépendent de leurs parents pour tous leurs besoins ainsi que, dans le contexte de l'HFHo, pour défendre leurs intérêts et veiller à ce qu'ils obtiennent un diagnostic et un soutien relatif à la maladie. Comme l'évinacumab s'administre par voie intraveineuse, il ne devrait pas présenter de nouveaux obstacles géographiques à l'accès comparativement à l'aphérèse (et pourrait en présenter moins). Cependant, on pourrait avoir recours à la télémédecine afin de faciliter le recours à un spécialiste.

Le Comité délibère sur le cout élevé de l'évinacumab; la nécessité de prendre en considération le principe de justice distributive ou la répartition équitable des bienfaits et des fardeaux advenant la mise en œuvre du traitement par l'évinacumab pour les patients chez qui les autres options sont particulièrement contraignantes; et l'éventuel rôle des critères de prescription, de renouvellement et d'arrêt pour déterminer les patients les plus susceptibles de tirer un avantage du traitement.

Demande de reconsidération mineure

Les régimes d'assurance médicaments présentent une demande de reconsidération mineure au sujet de la recommandation provisoire sur l'é en complément à un régime alimentaire adapté et à d'autres hypocholestérolémiants chez l'adulte et l'enfant de 5 ans ou plus atteint d'HFHo. Dans leur demande, ils soulignent les points suivants :

- Il faudrait clarifier la définition du taux élevé de cholestérol LDL lorsqu'il est question de patients atteints d'HFHo qui reçoivent déjà un traitement de référence, et ce qui constitue chez eux des taux élevés.
- Il faudrait des consignes sur la méthode à employer pour calculer le taux de cholestérol LDL chez les patients présentant un taux de triglycérides trop élevé, lorsqu'il est impossible de mesurer le taux de cholestérol LDL.
- Il faudrait clarifier la définition d'un essai adéquat de traitements de référence (posologie et durée).
- Il faudrait clarifier les problèmes d'accessibilité que posent les inhibiteurs de PCSK9 et la définition d'« accès spécial » en lien avec ces médicaments.
- Il faudrait des orientations sur le recours à l'évinacumab en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas les autres hypolipidémiants ou dont la maladie n'y répond pas.
- Il faudrait clarifier la définition des exigences de réduction du taux de cholestérol LDL pour le renouvellement du remboursement, plus précisément quelles cibles ou quels seuils devraient être atteints pour que le remboursement se poursuive après une première autorisation.
- Il faut préciser quoi faire dans le cas où la réduction du taux de cholestérol LDL ne serait pas maintenue lors d'une demande de remboursement ultérieure, mais où les taux demeureraient inférieurs aux valeurs de départ.

Lors de la discussion sur la demande de reconsidération mineure des régimes d'assurance médicaments, le sous-groupe du CCEM se penche sur les renseignements suivants :

- la rétroaction des régimes d'assurance médicaments participants;
- la rétroaction du promoteur;
- les renseignements présentés dans le dossier de demande initial au sujet des points soulevés par les régimes d'assurance médicaments;
- les commentaires de deux cliniciens spécialistes possédant une expertise du diagnostic et de la prise en charge de l'HFHo.

L'ensemble des rétroactions fournies par les groupes de cliniciens, le groupe de défense des intérêts des patients et les régimes d'assurance médicaments publics en réponse à la recommandation provisoire est affiché sur le site Web de l'ACMTS.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour l'évinacumab et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du médicament à l'étude est de 8 392 585 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement au traitement de référence. À ce RCED, l'évinacumab n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée chez les patients de 5 ans et plus atteints de HFHo. Une réduction du prix est nécessaire afin que le traitement soit considéré comme rentable au seuil établi.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Considérations éthiques**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, MM. Dan Dunskey, Bob Gagné et Morris Joseph, et M^{me} Heather Neville.

Date de la réunion : Le 28 septembre 2023

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion du sous-comité du CCEM (reconsidération mineure) : Le 22 décembre 2023

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez le patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée à la condition qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.