

## Recommandation en vue du remboursement

# Danicopan (Voydeya)

**Indication :** En appoint au ravulizumab ou à l'éculizumab dans le traitement de l'anémie hémolytique résiduelle attribuable à une hémolyse extravasculaire chez l'adulte atteint d'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

**Promoteur :** Alexion Pharma

**Recommandation finale :** Rembourser sous réserve de conditions.

# Résumé

## Quelle est notre recommandation concernant le remboursement de Voydeya?

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Voydeya en appoint au ravulizumab ou à l'éculizumab dans le traitement de l'anémie hémolytique résiduelle attribuable à une hémolyse extravasculaire (HEV) chez l'adulte atteint d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), sous réserve de certaines conditions.

## Quels sont les patients admissibles?

Voydeya ne doit être remboursé que chez les adultes ayant reçu un diagnostic d'HPN, qui répondaient aux critères de remboursement du régime d'assurance médicaments public pour l'amorce d'un traitement par inhibiteur de la protéine C5 du complément (ravulizumab ou éculizumab) avant de recevoir ce traitement, et qui prennent une dose stable d'inhibiteurs de C5 depuis au moins six mois. Les personnes admissibles doivent également présenter une anémie persistante attribuable à une HEV, et la numération absolue des réticulocytes doit être d'au moins  $120 \times 10^9/l$ .

## Quelles sont les conditions de remboursement?

Voydeya ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un hématologue expérimenté dans la prise en charge de l'HPN. Le prix de Voydeya doit être négocié de sorte que le coût pour le régime d'assurance médicaments du traitement par Voydeya combiné à un inhibiteur de C5 ne dépasse pas celui du traitement par le pegcétacoplan chez les adultes atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique résiduelle attribuable à une HEV.

## Pourquoi CDA-AMC formule-t-elle cette recommandation?

- Des données probantes tirées d'un essai clinique montrent que Voydeya améliorerait les taux d'hémoglobine et diminuerait le fardeau des transfusions. Il pourrait aussi faire revenir les taux d'hémoglobine dans la plage normale.
- Voydeya pourrait répondre à certains besoins des patients, notamment traiter exhaustivement l'hémolyse intravasculaire (HIV) et l'HEV et réduire ou éliminer la dépendance aux transfusions.
- À la lumière de notre évaluation des données d'économie de la santé, Voydeya ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Les données probantes sont insuffisantes pour justifier un surcoût de Voydeya en appoint à

# Résumé

un inhibiteur de C5 par rapport au pegcétacoplan, qui est remboursé dans le traitement de l'HPN chez l'adulte qui présente une anémie hémolytique résiduelle attribuable à une HEV.

- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Voydeya devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 1,8 million de dollars sur les trois prochaines années. Le véritable impact budgétaire est cependant incertain.

## Autres renseignements

### Qu'est-ce que l'hémoglobinurie paroxystique nocturne?

L'HPN est une hémopathie rare, chronique et potentiellement mortelle causée par une mutation génétique acquise qui entraîne l'hémolyse des globules rouges. Elle est traitée en première intention par le ravulizumab ou l'éculizumab. Cependant, à cause d'une HEV, l'anémie peut persister chez certains patients qui ont donc besoin de transfusions sanguines. On estime qu'une HEV d'importance clinique se déclare chez environ 20 % des patients atteints d'HPN dont l'état est stabilisé sous traitement par un inhibiteur de C5. On ne connaît pas la prévalence de l'HPN au Canada, mais cette maladie toucherait entre 1,2 et 1,3 personne sur 100 000 aux États-Unis.

### Besoins non comblés en contexte d'hémoglobinurie paroxystique nocturne

Les personnes atteintes d'une anémie hémolytique résiduelle attribuable à une HEV ont besoin de traitements efficaces qui réduisent leur fardeau thérapeutique, diminuent leur dépendance aux transfusions sanguines et améliorent leur qualité de vie liée à la santé.

### Combien coûte Voydeya?

Le traitement par Voydeya devrait coûter annuellement environ de 75 525 \$ à 100 699 \$ par patient. Utilisé en appoint à un inhibiteur de C5, le traitement devrait approximativement coûter entre 590 542 \$ et 721 633 \$ par patient la première année, et entre 550 490 \$ et 670 658 \$ par patient les années suivantes (selon la posologie et le type d'inhibiteur de C5).

## Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande le remboursement du danicopan en appoint au ravulizumab ou à l'éculizumab dans le traitement de l'anémie hémolytique résiduelle attribuable à une hémolyse extravasculaire (HEV) chez l'adulte atteint d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

## Justification

L'HPN est une maladie rare associée à une mortalité et une morbidité importantes, et une HEV d'importance clinique apparaît chez environ 20 % des patients atteints d'HPN dont l'état clinique était stable sous traitement par un inhibiteur de C5. Malgré l'existence d'une option thérapeutique chez les patients qui présentent une réponse insuffisante aux traitements de référence actuels, ces traitements par un inhibiteur de C5 en monothérapie ne permettraient pas de maîtriser l'ensemble des symptômes chez tous les patients atteints d'HPN, et une morbidité importante subsiste chez ceux qui présentent en plus une anémie hémolytique résiduelle attribuable à une HEV. Il y a donc un important besoin à combler chez ces patients.

Un essai clinique randomisé (ECR) (ALPHA; 12 semaines contre placebo [P1] plus 12 semaines en mode ouvert dans un seul groupe de traitement [P2], suivies de 52 semaines de prolongation de longue durée) compare le danicopan au placebo chez les patients sous inhibiteur de C5 qui présentent une HEV d'importance clinique. À l'issue de la première période (P1), on constate une amélioration du taux d'hémoglobine par rapport au départ, de la proportion de patients présentant une augmentation du taux d'hémoglobine d'au moins 2 g/dl en l'absence de transfusion, de la proportion de patients atteignant une normalisation du taux d'hémoglobine et de la proportion de patients pouvant se passer de transfusions, ainsi qu'une diminution du fardeau des transfusions et de la numération absolue des réticulocytes. Les données probantes de l'essai quant à l'effet du traitement sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) montrent une amélioration des scores à l'échelle FACIT-Fatigue (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) et peu, voire pas de différence de deux autres mesures de la QVLS, soit l'EQ-5D-3L et le questionnaire sur la qualité de vie Core 30 de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-30) à la 12<sup>e</sup> semaine. À l'issue de la P2, on constate le maintien de l'effet du traitement sur les résultats hématologiques, et les données de QVLS portent à croire que les scores en la matière se sont également maintenus. Les résultats de l'ensemble de l'analyse montrent que lors de la prolongation de longue durée, les tendances constatées pendant la P2 se sont maintenues quant à plusieurs des critères d'évaluation hématologiques (proportion des patients atteignant une normalisation du taux d'hémoglobine, proportion de patients présentant une augmentation du taux d'hémoglobine d'au moins 2 g/dl et amélioration du taux d'hémoglobine par rapport au départ).

Les patients indiquent que l'HEV contribue de manière importante aux symptômes et aux complications de l'HPN qu'ils présentent. Ils soulèvent le besoin d'options thérapeutiques permettant d'atténuer davantage les symptômes de l'hémolyse (fatigue, douleur et essoufflement, notamment), de traiter de façon exhaustive l'HIV et l'HEV, de réduire ou d'éliminer la dépendance aux transfusions, d'éviter toute surcharge en fer,

de réduire la mortalité et d'améliorer la QVLS. Malgré les limites des données probantes comparatives, le CCEM estime que les patients concernés par la demande de remboursement pourraient tirer des bénéfices de traitements supplémentaires de leur maladie et que le danicopan en traitement d'appoint pourrait répondre à certains de leurs besoins, notamment en matière de perfusions, de traitement de l'HEV et de réduction de la fatigue.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour le danicopan et aux prix accessibles au public de tous les autres médicaments (ravulizumab, éculizumab ou pegcétacoplan), le danicopan en appoint à un inhibiteur de C5 (ravulizumab ou éculizumab) est plus coûteux que le pegcétacoplan. Comme les données probantes sont insuffisantes pour conclure à l'efficacité ou à l'innocuité supérieures du danicopan en appoint à un inhibiteur de C5 par rapport au pegcétacoplan, le coût total du traitement par le danicopan combiné à un inhibiteur de C5 ne devrait pas dépasser le coût total du traitement par le pegcétacoplan.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Amorce du traitement</b>		
1. Adultes d'au moins 18 ans ayant reçu un diagnostic d'HPN qui répondent aux deux critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>1.1. répondaient aux critères de remboursement utilisés par le régime d'assurance médicaments public pour l'amorce d'un traitement par un inhibiteur de C5 (p. ex. l'éculizumab ou le ravulizumab) avant de recevoir ledit traitement;</li> <li>1.2. reçoivent une dose stable (aucun changement de la dose prescrite ni de l'intervalle posologique) de ravulizumab ou d'éculizumab depuis au moins 6 mois.</li> </ul>	Les patients recrutés pour l'essai ALPHA sont des adultes d'au moins 18 ans ayant reçu un diagnostic d'HPN.  Les patients recrutés pour l'essai ALPHA recevaient depuis au moins 6 mois des doses stables (aucun changement de la dose prescrite ni de l'intervalle posologique) d'un inhibiteur de C5, soit le ravulizumab ou l'éculizumab.	—
2. Les patients sont atteints d'anémie persistante attribuable à une HEV, soit des taux d'hémoglobine $\leq 9,5$ g/dl (95 g/l), et présentent une numération absolue des réticulocytes $\geq 120 \times 10^9/l$ .	Dans l'essai ALPHA, une HEV est jugée d'importance clinique avec des taux d'hémoglobine $\leq 9,5$ g/dl (95 g/l) et une numération absolue des réticulocytes $\geq 120 \times 10^9/l$ .	Les cliniciens experts signalent qu'habituellement, pour poser un diagnostic clinique de HEV, il faut une anémie avec un taux de LDH normal ou légèrement supérieur à la normale, associée à une élévation du taux de bilirubine et de la numération des réticulocytes. Il convient d'effectuer des examens complémentaires pour éliminer toute autre cause d'anémie chez les patients atteints d'HPN.
3. La durée maximale de la première autorisation est de 24 semaines.	Le critère d'évaluation principal de l'essai ALPHA a été mesuré après 12 et 24 semaines.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Renouveau</b>		
4. Lors de la demande de renouvellement du remboursement après l'autorisation initiale, le médecin fournit une preuve de l'effet clinique bénéfique du traitement selon l'une des définitions suivantes : 4.1. réduction des besoins de transfusion par rapport au départ (avant le début du traitement par le danicopan); 4.2. normalisation des taux d'hémoglobine au-dessus de la limite inférieure de la normale.	Selon les résultats de l'essai ALPHA, le traitement par le danicopan en appoint d'un inhibiteur de C5 entraîne une augmentation de la proportion de patients pouvant se passer de transfusions (n'ayant pas reçu de transfusion et n'en ayant pas besoin) et pourrait entraîner une augmentation de la proportion de patients présentant une normalisation de leur taux d'hémoglobine par rapport au placebo en appoint à un inhibiteur de C5. Selon l'essai ALPHA, le taux d'hémoglobine est normalisé quand les valeurs sont supérieures à la limite inférieure de la plage normale de référence.	Selon les cliniciens experts, toute amélioration des taux d'hémoglobine ou toute diminution des besoins de transfusion d'un patient par rapport au départ peut être considérée comme une réponse au traitement.
5. Les renouvellements suivants font l'objet d'une évaluation annuelle afin de vérifier que l'effet bénéfique du traitement défini à la condition 4 est maintenu.	L'évaluation annuelle permet de faire en sorte que le traitement soit utilisé chez les personnes qui en tirent un bénéfice et réduit le risque de traitement inutile.	—
<b>Arrêt</b>		
6. Le traitement par le danicopan cesse en cas d'arrêt de l'inhibiteur de C5 (ravulizumab ou éculizumab) que le patient reçoit, ou si le patient passe au pegcétacoplan.	Il n'existe aucune donnée probante appuyant l'utilisation du danicopan en monothérapie, ni l'utilisation concomitante du danicopan et du pegcétacoplan.	—
<b>Prescription</b>		
7. Le danicopan est prescrit par un hématologue expérimenté dans la prise en charge de l'HPN.	Cette condition vise à garantir que le traitement ne soit prescrit qu'aux patients chez qui il est approprié. De plus, les cliniciens experts indiquent que le danicopan doit être prescrit par un hématologue expérimenté dans la prise en charge de l'HPN.	—
8. Le danicopan n'est prescrit qu'en combinaison avec le ravulizumab ou l'éculizumab, des inhibiteurs de C5.	On ne dispose de données probantes que sur la prescription de danicopan en appoint au ravulizumab ou à l'éculizumab.	—
9. Le danicopan n'est pas prescrit en combinaison avec le pegcétacoplan.	Il n'y a pas de données probantes appuyant le recours simultané au danicopan et au pegcétacoplan.	—
<b>Prix</b>		
10. Le prix du danicopan est négocié de sorte que le coût pour le régime d'assurance médicaments du	Les données probantes indirectes soumises par le promoteur présentent d'importantes limites qui en compliquent	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
traitement par Voydeya combiné à un inhibiteur de C5 ne dépasse pas celui du traitement par le pegcétacoplan chez les adultes atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique résiduelle attribuable à une HEV.	l'interprétation et empêchent le comité de tirer des conclusions définitives quant à l'efficacité et l'innocuité comparatives du danicopan et du pegcétacoplan. Par conséquent, les données probantes sont insuffisantes pour justifier un surcout du traitement par le danicopan combiné à un inhibiteur de C5 par rapport au pegcétacoplan, qui est remboursé dans le traitement de l'HPN chez l'adulte qui présente une anémie hémolytique résiduelle attribuable à une HEV.	
Faisabilité de l'adoption		
11. La faisabilité de l'adoption du danicopan en combinaison avec un inhibiteur de C5 est examinée.	Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et la nôtre.	—

C5 = protéine 5 du complément; HEV = hémolyse extravasculaire; HPN = hémoglobinurie paroxystique nocturne; LDH = lactate déshydrogénase

## Points de discussion

- En raison de l'incertitude des données cliniques, le CCEM délibère sur le danicopan en tenant compte du critère relatif au besoin important non comblé décrit à la section 9.3.1 des *Procédures relatives aux examens en vue du remboursement* (en anglais seulement). Étant donné la rareté et la gravité de l'HPN ainsi que le besoin de nouvelles options thérapeutiques efficaces et sécuritaires, le CCEM conclut que les données probantes existantes portent raisonnablement à croire que l'emploi du danicopan en traitement d'appoint à un inhibiteur de C5 pourrait réduire la morbidité chez les patients présentant une anémie hémolytique résiduelle attribuable à l'HEV.
- D'après l'évaluation de la certitude des données probantes selon le système GRADE, le degré de certitude de la plupart des paramètres hématologiques est modéré, ce qui indique que le traitement entraîne probablement une amélioration de ces mesures par rapport à un placebo combiné à un inhibiteur de C5. Le degré de certitude des paramètres de QVLS est faible, ce qui indique une plus grande incertitude des données probantes. Tant les paramètres hématologiques que les paramètres de QVLS sont jugés importants par les patients et les cliniciens, et les résultats de l'ECR montrent que le danicopan en appoint à un inhibiteur de C5 répond à plusieurs des besoins non comblés importants pour les patients. Compte tenu de la rareté de la maladie et de la morbidité notable attribuée à l'HEV par les patients et les cliniciens, le CCEM estime que l'incertitude des mesures de QVLS est compensée par le besoin à combler et les améliorations probantes des paramètres hématologiques avec le traitement.
- Les cliniciens experts mentionnent qu'une réponse au traitement serait habituellement une amélioration du taux d'hémoglobine et une réduction des besoins de transfusion par rapport au

départ pour un patient donné. Le maintien de l'anémie ou des besoins de transfusion n'est pas nécessairement révélateur d'un échec du traitement, cependant l'absence d'amélioration du taux d'hémoglobine ou de diminution des besoins de transfusion pourrait l'être. Étant donné la rareté et la morbidité de la maladie, le CCEM estime que l'amélioration du taux d'hémoglobine ou la diminution des besoins de transfusion par rapport au départ suffiraient à montrer une réponse au traitement.

- En l'absence de comparaisons directes avec le danicopan, le promoteur a fourni des comparaisons indirectes ajustées par appariements du danicopan en appoint à un inhibiteur de C5 et du pegcétacoplan en monothérapie. Les données probantes indirectes fournies présentent d'importantes limites qui ont empêché le CCEM de tirer des conclusions définitives quant à l'innocuité et l'efficacité comparatives du danicopan et du pegcétacoplan. En outre, il n'y a pas de données probantes appuyant le recours simultané au danicopan et au pegcétacoplan.
- Selon les cliniciens experts consultés par le CCEM, les patients présentant une anémie d'importance clinique, toutes les autres causes d'anémie étant exclues, seraient candidats au traitement par le danicopan. Lors de la mise en œuvre du remboursement, il faudrait repérer précisément la population de patients en diagnostiquant l'HEV de façon aussi concluante que possible. Les cliniciens experts remarquent qu'il n'existe pas de définition normalisée de l'HEV, et que pour poser un tel diagnostic, il faut éliminer toutes les autres causes possibles de l'anémie. Parmi les autres causes possibles d'anémie chez les patients atteints d'HPN, ils citent la myélosuppression, les carences en antianémiques (comme la vitamine B12 ou le fer), l'insuffisance rénale ou l'hémorragie.
- Les critères recommandés pour instaurer un traitement par le danicopan pourraient correspondre aux critères actuellement utilisés dans certaines provinces ou certains territoires pour arrêter les inhibiteurs de C5 (ravulizumab et éculizumab) dans le traitement de l'HPN. Il se penche sur le besoin de modifier ces critères d'arrêt du traitement par des inhibiteurs de C5 à ces endroits pour permettre aux patients atteints d'HPN qui présentent une anémie hémolytique résiduelle attribuable à l'HEV de continuer à recevoir les inhibiteurs de C5, même s'ils répondent aux critères d'arrêt de ce traitement. Cet ajustement permettrait à ces patients de recevoir le danicopan en combinaison avec un inhibiteur de C5 (ravulizumab ou éculizumab). Par ailleurs, comme le danicopan est indiqué en traitement d'appoint à l'un de ces deux inhibiteurs de C5, les critères traités dans le présent document s'appliquent à l'utilisation concomitante de ces deux traitements. Les recommandations publiées précédemment sur le ravulizumab et l'éculizumab s'appliquent à l'utilisation de ces traitements en monothérapie, et non à leur utilisation en combinaison avec le danicopan. Avec l'arrivée du danicopan, l'atteinte des critères d'arrêt du traitement par le ravulizumab ou l'éculizumab en monothérapie pourrait entraîner l'ajout du danicopan au traitement actuel par un inhibiteur de C5, l'arrêt du traitement par un inhibiteur de C5 sans ajout du danicopan ou le passage de l'inhibiteur de C5 actuel au pegcétacoplan sans ajout du danicopan. En d'autres termes, un échec du traitement par un inhibiteur de C5 en monothérapie (ravulizumab ou éculizumab) ou l'atteinte des critères d'arrêt de ce traitement n'empêchent pas nécessairement la poursuite de son utilisation en combinaison avec le danicopan, puisque cette combinaison est considérée comme une option thérapeutique unique. De plus, en pratique, il pourrait être bénéfique pour les provinces et les territoires d'examiner

l'utilisation concomitante d'un inhibiteur de C5 (ravulizumab ou éculizumab) et du danicopan. Par exemple, les provinces et les territoires pourraient souhaiter octroyer une autorisation spéciale pour ces deux médicaments à la même date pour permettre leur examen simultané. Il convient d'arrêter le traitement par le danicopan si, après son ajout à un inhibiteur de C5 (ravulizumab ou éculizumab), aucune réponse correspondant à la définition indiquée en condition 4 dans le [tableau 1](#) n'est obtenue. La poursuite du traitement par l'un de ces deux inhibiteurs de C5 malgré l'échec du traitement de combinaison avec le danicopan sort du cadre du présent examen.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **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<sup>s</sup> James Silvius (président), Sally Bean, Ran Goldman, Trudy Huyghebaert, Peter Jamieson, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Edward Xie et Peter Zed, et MM. Dan Dunsky, Bob Gagné et Morris Joseph.

**Date de la réunion** : Le 28 août 2024

**Absences** : Deux membres sont absents.

**Conflits d'intérêts** : Aucun.



**Canada's Drug Agency**  
**L'Agence des médicaments du Canada**  
Drugs, Health Technologies and Systems. Médicaments, technologies de la santé et systèmes.

ISSN : 2563-6596

**L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) est une organisation pancanadienne de la santé.** Créés et financés par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, nous sommes chargés d'améliorer la coordination, l'harmonisation et la valeur publique au sein du paysage des médicaments et des technologies de la santé au pays. Nous fournissons aux dirigeants des systèmes de santé des données probantes et des conseils indépendants pour les aider à prendre des décisions éclairées sur les médicaments, les technologies de la santé et les systèmes de santé, et nous collaborons avec des partenaires nationaux et internationaux afin de renforcer notre influence collective.

**Avis de non-responsabilité :** Bien que CDA-AMC ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu au moment de la publication, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'utilisation de ces renseignements est soumise au présent avis et aux modalités d'utilisation disponibles au [cda-amc.ca/fr](http://cda-amc.ca/fr).

L'information que renferme le présent document est rendue accessible à titre informatif et éducatif seulement, et 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 un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel dans un contexte de prise de décisions. Vous acceptez l'entière responsabilité de l'utilisation des renseignements et vous vous y fiez à vos propres risques.

CDA-AMC n'appuie ou ne promeut aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de CDA-AMC. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (en activité sous le nom de CDA-AMC) et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au document.

Toute question ou demande d'information sur ce rapport peut être adressée à [demandes@cda-amc.ca](mailto:demandes@cda-amc.ca).