

Recommandation en vue du remboursement

Éplontersen (Wainua)

Indication : Dans le traitement de la polyneuropathie associée à l'amylose héréditaire à transthyrétine (ATTRh) de stade 1 ou 2 chez l'adulte.

Promoteur : AstraZeneca Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

Résumé

Quelle est notre recommandation concernant le remboursement de Wainua?

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Wainua dans le traitement de la polyneuropathie chez l'adulte atteint d'amylose héréditaire à transthyrétine (ATTRh) de stade 1 ou 2, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Wainua ne doit être remboursé que chez les adultes atteints d'ATTRh de stade 1 ou 2 confirmée génétiquement associée à une polyneuropathie, qui présentent des symptômes précoces de neuropathie, mais aucun symptôme d'insuffisance cardiaque grave, et n'ont pas reçu de greffe de foie. La réponse au traitement doit être évaluée tous les six mois pour déterminer s'il y a lieu de poursuivre le traitement par Wainua. Le traitement devrait cesser chez les patients qui sont alités en permanence et ont besoin d'aide pour les activités de la vie quotidienne ou qui reçoivent des soins de fin de vie.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Wainua ne doit être remboursé que si le patient est suivi par un spécialiste possédant de l'expérience dans le diagnostic et la prise en charge de la polyneuropathie associée à l'ATTRh. Il ne doit pas être remboursé s'il est utilisé en combinaison avec des médicaments à base d'acide ribonucléique interférent ou avec des stabilisateurs de la transthyrétine. De plus, son coût doit être réduit de sorte que le traitement ne coûte pas plus cher que les autres médicaments utilisés dans le traitement de l'ATTRh.

Pourquoi formulons-nous cette recommandation?

- Les données probantes issues d'un essai clinique montrent que, chez les patients atteints d'une polyneuropathie associée à l'ATTRh, le traitement par Wainua réduit la production de transthyrétine (TTR), une protéine, et améliore la fonction neurologique liée à la neuropathie et la qualité de vie liée à la santé (QVLS), mesurées par le score de détérioration de la neuropathie modifié plus 7 (mNIS+7, de l'anglais *modified Neuropathy Impairment Score*) et le score au questionnaire Norfolk sur la qualité de vie des patients atteints de neuropathie diabétique (QoL-DN, de l'anglais *Quality of Life – Diabetic Neuropathy*), comparativement au traitement par un placebo.

Résumé

- Wainua pourrait répondre à certains besoins importants des patients, puisqu'il s'agit d'une option par voie sous-cutanée supplémentaire qui peut être administrée à domicile.
- À la lumière de notre évaluation des données d'économie de la santé, Wainua ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Par conséquent, le Comité juge que les données probantes sont insuffisantes pour justifier un coût plus élevé de Wainua par rapport aux autres traitements actuellement remboursés dans le traitement de la polyneuropathie associée à l'ATTRh.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Wainua devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 800 000 \$ sur les trois prochaines années; le véritable impact budgétaire est cependant incertain.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la polyneuropathie associée à l'amylose héréditaire à transthyrétine?

L'ATTRh est une maladie héréditaire causée par l'altération d'un gène produisant une protéine, la transthyrétine (TTR), altération qui entraîne un repliement anormal de ladite protéine. Chez les personnes atteintes, cette protéine mal repliée forme un tissu fibreux anormal appelé amyloïde, qui peut s'accumuler dans les organes du corps et les nerfs périphériques, causant un mauvais fonctionnement des organes ainsi que des lésions nerveuses. Chez les personnes présentant une polyneuropathie associée à l'ATTRh, les dépôts amyloïdes se forment principalement dans les nerfs périphériques. L'ATTRh, qui touche environ 10 000 personnes dans le monde, est considérée comme une maladie rare.

Besoins non comblés en contexte de polyneuropathie associée à l'amylose héréditaire à transthyrétine

Les patients atteints de polyneuropathie associée à l'ATTRh ont besoin de traitements efficaces qui ralentissent la progression de la maladie, présentent un faible risque d'événements indésirables (EI), améliorent la QVLS et l'autonomie, ont une voie d'administration pratique et s'administrent à intervalles peu fréquents.

Combien coûte Wainua?

On s'attend à ce que le traitement par Wainua coûte annuellement environ 572 164 \$ par patient.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande le remboursement de l'éplontersen dans le traitement de la polyneuropathie associée à une amylose héréditaire à transthyrétine (ATTRh) de stade 1 ou 2 chez l'adulte, sous réserve des conditions énumérées dans le [tableau 1](#).

Justification

Un essai randomisé de phase III (l'essai NEURO-TTRansform) mené en mode ouvert auprès d'adultes atteints de polyneuropathie associée à l'ATTRh montre que, comparativement au placebo (groupe témoin externe issu de l'essai NEURO-TTR), le traitement par l'éplontersen procure une amélioration de la fonction neurologique, mesurée par le mNIS+7 (différence entre les moyennes des moindres carrés [DMMC] à la semaine 66 = -24,76 points; intervalle de confiance [IC] à 95 % de -30,96 à -18,56) et de la QVLS, mesurée par le Norfolk QoL-DN (DMMC à la semaine 66 = -19,74 points; IC à 95 % de -25,63 à -13,84), qui sont des paramètres importants pour les patients. De plus, le traitement par l'éplontersen entraîne une réduction des taux de TTR en circulation comparativement au placebo (DMMC à la semaine 65 = -70,42 %; IC à 95 % de -75,17 % à -65,66 %).

Il n'y a pas de données probantes comparant directement l'éplontersen à d'autres traitements de la polyneuropathie associée à l'ATTRh. Par conséquent, les données probantes comparatives utilisées pour cet examen proviennent de comparaisons de traitements indirectes ajustées par appariement (CIAA) du promoteur, qui évaluent l'efficacité comparative de l'éplontersen et de l'inotersen, du patisiran et du vutrisiran. Dans l'ensemble, les CIAA font l'objet de limites importantes et les données probantes sont généralement insuffisantes pour déterminer si l'éplontersen est supérieur ou inférieur aux autres options thérapeutiques établies contre la polyneuropathie associée à l'ATTRh, une importante imprécision peut fausser la plupart des estimations. Ainsi, le CCEM ne peut pas tirer de conclusions quant à l'efficacité comparative de l'éplontersen.

Les patients expriment le besoin d'avoir des traitements qui sont pratiques pour eux et pour leurs aidants, qui favorisent leur autonomie, dont les administrations sont peu fréquentes, qui empêchent l'évolution de la maladie et qui améliorent la QVLS. De plus, les patients et les cliniciens soulignent le besoin d'un traitement qui présente un risque moindre d'EI, notamment les chutes. L'éplontersen répond à certains des besoins soulevés par les patients, en ce sens qu'il procure une autre option de médicament sous-cutané pouvant être administré à domicile; cependant, on ne sait pas si la méthode d'administration au domicile au moyen d'un stylo injecteur prérempli est moins contraignante pour les patients et améliore leur QVLS comparativement aux autres traitements administrés par un prestataire de soins de santé, puisque cet aspect n'a pas été étudié explicitement. La QVLS et la fonction neurologique sont semblables avec l'éplontersen et avec le placebo, bien que l'effet de l'éplontersen par rapport à celui de traitements comparateurs demeure inconnu. L'éplontersen a aussi un profil d'innocuité semblable à celui d'autres ralentisseurs ciblant la TTR, et aucune nouvelle préoccupation d'innocuité n'est soulevée; toutefois, il persiste une incertitude étant donné la taille relativement petite des échantillons.

Au prix indiqué par le promoteur pour l'éplontersen et aux prix courants accessibles au public pour les comparateurs, l'éplontersen a un cout supérieur ou semblable aux traitements actuellement offerts dans l'indication à l'étude. Comme il n'y a pas suffisamment de données probantes indiquant que l'éplontersen serait plus efficace que ses comparateurs, le cout total du traitement par l'éplontersen ne doit pas dépasser celui du traitement le moins cher remboursé en contexte de polyneuropathie associée à l'ATTRh.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Instauration, renouvellement, arrêt et prescription		
<p>1. Le traitement par l'éplontersen est remboursé chez les patients adultes présentant une polyneuropathie de stade 1 ou 2 associée à l'ATTRh confirmée génétiquement présentant des symptômes précoces de neuropathie, ce qui se définit comme suit :</p> <p>1.1. Stade PND I à ≤ IIIB, ou PAF de stade I ou II.</p> <p>1.2. Absence de symptômes d'insuffisance cardiaque grave (classe III ou IV de la NYHA).</p> <p>1.3. Pas de greffe de foie antérieure.</p>	<p>Dans l'essai NEURO-TTRansform, l'éplontersen entraîne des bienfaits d'importance clinique chez les patients atteints de polyneuropathie de stade 1 ou 2 associée à l'ATTRh, comparativement à un placebo (groupe témoin externe).</p> <p>Les patients ayant une polyneuropathie avancée (stade PND IV ou PAF de stade III) et ceux ayant reçu une greffe de foie étaient exclus de l'essai NEURO-TTRansform; il n'y a donc pas de données probantes appuyant le recours à l'éplontersen chez ces patients.</p>	<p>L'analyse génétique est nécessaire pour confirmer le diagnostic d'ATTRh, afin de distinguer cette forme d'amylose des autres.</p>
Renouvellement		
<p>2. Une première évaluation clinique de la réponse au traitement a lieu neuf mois après le début du traitement. Par la suite, la réponse est évaluée tous les six mois pour déterminer s'il y a lieu de poursuivre le traitement.</p>	<p>D'après les cliniciens experts, la capacité fonctionnelle globale des patients, leur qualité de vie et leur capacité à effectuer les activités quotidiennes sont déterminées par l'examen détaillé du dossier clinique. La poursuite des évaluations cliniques permet de bien surveiller la réponse au traitement.</p> <p>La fréquence des évaluations dépend de la gravité de la maladie; chez les patients ayant une maladie active, une évaluation tous les trois ou six mois est appropriée.</p>	—
Cessation		
<p>3. Le traitement par l'éplontersen cesse dans l'une ou l'autre des éventualités suivantes :</p> <p>3.1. le patient est alité pour de bon et a besoin d'aide pour les activités de la vie quotidienne;</p> <p>3.2. le patient reçoit des soins de fin de vie.</p>	<p>Nous n'avons pas trouvé de données probantes démontrant l'efficacité de poursuivre le traitement par l'éplontersen après la progression de la maladie.</p>	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Prescription		
4. La prise en charge relève d'une personne spécialiste expérimentée dans le diagnostic et la prise en charge de la polyneuropathie associée à l'ATTRh.	Cette condition vise à veiller à ce que le traitement n'est prescrit qu'aux personnes chez qui il est approprié et que les effets indésirables sont maîtrisés de façon optimale et rapide.	—
5. L'éplontersen n'est pas combiné avec un autre médicament à base d'ARN interférent ou avec un stabilisateur de la transthyréline utilisé dans le traitement de l'ATTRh.	Il n'y a pas de données étayant l'efficacité et l'innocuité de l'éplontersen utilisé en combinaison avec un autre médicament à base d'ARN interférent ou avec un stabilisateur de la transthyréline.	—
Prix		
6. Le prix de l'éplontersen est négocié de manière à ce que le cout du traitement pour les régimes d'assurance médicaments ne dépasse pas celui du traitement le moins cher remboursé en contexte de polyneuropathie associée à l'ATTRh.	Les données probantes sont insuffisantes pour justifier un prix plus élevé pour l'éplontersen que pour l'option la moins chère remboursée dans l'indication à l'étude.	—

ARN = acide ribonucléique; ATTRh = amylose héréditaire à transthyréline; NYHA = New York Heart Association; PAF = polyneuropathie amyloïde familiale; PND = score d'incapacité associé à la polyneuropathie (*polyneuropathy disability*)

Points de discussion

- Étant donné l'incertitude minant les données probantes cliniques, le Comité effectue son examen 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*. Le CCEM reconnaît la rareté et la gravité de cette maladie, et s'attend donc à une plus grande incertitude dans les données probantes; toutefois, il estime que les données probantes soumises sont insuffisantes pour justifier un prix plus élevé de l'éplontersen par rapport à celui des autres traitements offerts.
- Conformément aux critères d'admissibilité de l'étude NEURO-TTRansform, les patients ayant déjà reçu ou recevant actuellement un autre traitement réduisant le taux de TTR (notamment le tafamidis, l'inotersen, le patisiran et le diflunisal utilisé hors indication) sont exclus. Dans l'étude NEURO-TTRansform, près de 70 % des patients ont préalablement été exposés au tafamidis ou au diflunisal; cependant, il n'y a pas de données probantes appuyant le passage d'autres traitements de la polyneuropathie associée à l'ATTRh à l'éplontersen.
- L'étude NEURO-TTRansform montre que l'éplontersen procure une réduction statistiquement significative du taux de TTR en circulation et une amélioration de la fonction neurologique et de la QVLS comparativement au placebo. Cependant, la plupart des données probantes utilisées dans cet examen sont associées à un faible degré de certitude selon l'évaluation GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations*), sauf en ce qui concerne les

taux de TTR sériques pour lesquels les données probantes ont un degré de certitude modéré. Ce faible degré de certitude est généralement lié à la méthodologie de l'étude et à l'absence de seuils de différence minimale cliniquement importante, qui réduit la certitude des données probantes comparant l'éplontersen au placebo. La réduction des taux de TTR sériques pourrait montrer une plausibilité biologique, mais elle n'a pas été reconnue comme un critère de remplacement validé de l'efficacité clinique chez les patients atteints de polyneuropathie associée à l'ATTRh. En ce qui concerne l'applicabilité d'autres paramètres de l'étude NEURO-TTRansform, notamment les scores au mNIS+7 et au Norfolk QoL-DN, selon les cliniciens experts consultés, ils ne sont pas utilisés dans la pratique clinique habituelle, mais peuvent servir à montrer l'efficacité. Les résultats des paramètres pertinents dans la pratique clinique, selon les cliniciens experts, soit le questionnaire sur les symptômes dysautonomiques COMPASS-31 (de l'anglais *Composite Autonomic Symptom Score 31*) et l'échelle d'incapacité globale utilisant la méthode de Rasch (R-ODS, de l'anglais *Rasch-built Overall Disability Scale*), sont exploratoires et non comparatifs dans l'étude NEURO-TTRansform, et appuient généralement l'effet de l'éplontersen.

- En ce qui concerne le mode et le calendrier d'administration de l'éplontersen et des comparateurs pertinents, l'éplontersen est administré par injection sous-cutanée une fois par mois, le vutrisiran par voie sous-cutanée tous les trois mois, le patisiran par voie intraveineuse toutes les trois semaines, et l'inotersen voie sous-cutanée une fois par semaine. Les cliniciens experts consultés dans le cadre de cet examen soulignent que le choix du traitement repose sur des facteurs relatifs à la disponibilité, à la voie et à la fréquence d'administration, à la préférence des patients et aux contraindications. Le CCEM conclut qu'il n'y a pas de données probantes évaluant les répercussions de la voie d'administration et de la posologie de l'éplontersen sur les paramètres d'efficacité.
- Eu égard au profil d'innocuité observé de l'éplontersen, en raison de la méthodologie avec cohorte externe et en mode ouvert et de la taille relativement petite de l'échantillon de l'étude NEURO-TTRansform, il est difficile d'interpréter les événements liés à l'innocuité attribuables à l'éplontersen, puisque tous les patients ont reçu le même traitement. En outre, on ne dispose pas de données sur la tolérabilité et l'innocuité à long terme. Cependant, le CCEM partage l'avis des cliniciens experts consultés selon lequel dans l'ensemble, la fréquence et la gravité des EI, en particulier les EI oculaires liés à la carence en vitamine A, sont considérées comme étant tolérables, maîtrisables et semblables à celles des autres médicaments utilisés dans ce contexte.
- L'efficacité comparative de l'éplontersen est incertaine en raison de l'absence de données probantes comparatives directes. Le CCEM examine la CIAA soumise par le promoteur, qui compare l'éplontersen au vutrisiran, au patisiran et à l'inotersen. Cependant, en raison des nombreuses limites dans les analyses (dont la petite taille des échantillons ainsi que l'hétérogénéité dans la méthodologie des études et les populations), en plus des IC à 95 % larges qui incluent la possibilité d'une absence de différence ou d'un avantage à l'un ou l'autre des traitements, les données probantes sont généralement insuffisantes pour que le CCEM tire des conclusions quant à l'efficacité de l'éplontersen par rapport aux comparateurs pertinents dans le traitement de la polyneuropathie associée à l'ATTRh.

- On ne connaît pas avec certitude le nombre de patients qui seraient admissibles au traitement par l'éplontersen. Si la prévalence de la polyneuropathie associée à l'ATTRh se trouve à être plus élevée que les estimations, l'impact budgétaire du remboursement de l'éplontersen sera plus important.
- À la suite de la rétroaction sur la recommandation provisoire reçue du promoteur et des régimes d'assurance médicaments, le [tableau 1](#) a été mis à jour afin de s'harmoniser aux conditions énoncées dans la recommandation du CCEM sur le vutrisiran plutôt que de préconiser le recours aux critères utilisés par chacun des régimes d'assurance médicaments publics pour le vutrisiran, puisque ce médicament n'était pas remboursé au Canada au moment de la publication de cette recommandation.

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^s 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 Dunskey, 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.

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 d'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.