



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

Alirocumab

(Praluent – Sanofi Canada)

Indication : l'hyperlipidémie primaire

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'alirocumab en tant que traitement d'appoint au régime alimentaire et à une statine à la dose maximale tolérée chez l'adulte atteint d'hypercholestérolémie familiale (HF) hétérozygote (HFhé) lorsqu'il y a lieu d'abaisser davantage le taux de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL), sous réserve des critères cliniques et de la condition ci-dessous :

Critères :

1. Diagnostic d'HFhé établi.
2. Incapacité à atteindre l'objectif thérapeutique indiqué dans les lignes directrices de pratique clinique actuelles pour ce qui est du C-LDL.
3. Le patient est soumis au traitement de référence optimal (une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans ézétimibe).

Condition :

1. Une baisse de prix.

Motifs de la recommandation :

1. Trois essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) et à double insu menés auprès de personnes atteintes d'HFhé chez qui le taux de C-LDL demeure élevé en dépit d'un traitement de référence optimal (études FH1, FH2 et HIGH FH) et un essai clinique à la population mixte formée de patients présentant un grand risque d'incidents cardiovasculaires et de patients présentant un taux de C-LDL élevé (ODYSSEY LONG TERM) démontrent que l'alirocumab à la dose de 75 mg ou de 150 mg toutes les deux semaines est statistiquement supérieur au placebo dans la réduction du taux de C-LDL. En outre, la proportion de patients chez qui le taux de C-LDL diminue jusqu'à l'objectif déterminé au préalable est statistiquement plus grande parmi les patients traités par l'alirocumab que parmi les patients prenant le placebo.
2. Le CCEM estime que l'alirocumab n'est pas rentable au prix indiqué de 279,36 \$ la seringue préremplie à 75 mg/ml ou à 150 mg/ml. À ce prix, le rapport cout-utilité différentiel (RCUD) de l'alirocumab combiné à une statine à la dose maximale tolérée, prescrit à des patients au

taux de C-LDL élevé, certains atteints d'HFh_e, d'autres présentant un grand risque d'incidents cardiovasculaires, s'élève à 126 375 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) par comparaison avec la seule statine à la dose maximale tolérée, selon une nouvelle analyse des données de la modélisation pharmacoéconomique du fabricant. Chez des patients atteints d'HFh_e au taux de C-LDL élevé, le RCUD revient à 143 401 \$ l'AVAQ.

Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifeste

Recommandation :

Le CCEM recommande de rembourser l'alirocumab à titre de traitement d'appoint au régime alimentaire et à une statine à la dose maximale tolérée chez l'adulte présentant un grand risque d'accident cardiovasculaire lorsqu'il y a lieu d'abaisser davantage le taux de C-LDL, sous réserve des critères cliniques et de la condition que voici :

Critères :

1. Incapacité à atteindre l'objectif thérapeutique indiqué dans les lignes directrices de pratique clinique actuelles pour ce qui est du C-LDL.
2. Le patient est soumis au traitement de référence optimal (une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans ézétimibe).

Condition :

1. Une baisse de prix

Motifs de la recommandation :

1. Deux ECR à double insu menés auprès de patients à haut risque d'incidents cardiovasculaires (COMBO1 et COMBO2) et un ECR à la population mixte formée de patients présentant un grand risque d'incidents cardiovasculaires et de patients présentant un taux de C-LDL élevé (ODYSSEY LONG TERM) démontrent que l'alirocumab à la dose de 75 mg ou de 150 mg toutes les deux semaines est statistiquement supérieur au placebo dans la réduction du taux de C-LDL. En outre, la proportion de patients chez qui le taux de C-LDL diminue jusqu'à l'objectif déterminé au préalable est statistiquement plus grande parmi les patients traités par l'alirocumab que parmi les patients prenant le placebo.
2. Le CCEM juge que l'alirocumab n'est pas rentable au prix indiqué de 279,36 \$ la seringue préremplie à 75 mg/ml ou à 150 mg/ml. À ce prix, le rapport cout-utilité différentiel (RCUD) de l'alirocumab combiné à une statine à la dose maximale tolérée, prescrit à des patients au taux de C-LDL élevé, certains atteints d'HFh_e, d'autres présentant un grand risque d'incidents cardiovasculaires, s'élève à 126 375 \$ l'AVAQ par comparaison avec la seule statine à la dose maximale tolérée, selon une nouvelle analyse des données de la modélisation pharmacoéconomique du fabricant. Dans le seul groupe de patients présentant un haut risque d'incidents cardiovasculaires, le RCUD revient à 124 664 \$ l'AVAQ.

À souligner :

1. Dans les essais cliniques examinant l'alirocumab, le taux de C-LDL utilisé comme objectif thérapeutique est 1,8 mmol/l. D'autres essais cliniques portant sur des inhibiteurs de la PCSK9 s'en remettent à d'autres taux de C-LDL. Le CCEM recommande de consulter les lignes directrices de pratique clinique actuelles publiées afin de déterminer l'objectif le plus approprié s'agissant du taux de C-LDL à atteindre dans chaque situation clinique particulière.

2. Le diagnostic d'HFhé devrait être confirmé par génotypage ou établi conformément à des critères cliniques comme ceux de Simon Broome ou du Dutch Lipid Network/Organisation mondiale de la santé.
3. Selon le CCEM, une baisse de prix minimale de 57 % est nécessaire pour que l'alirocumab soit vu comme étant une option rentable chez les personnes atteintes d'HFhé et les personnes présentant un grand risque d'incidents cardiovasculaires.

Contexte :

L'alirocumab est un anticorps monoclonal qui se lie à la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) et l'empêche d'agir. Il est d'usage autorisé par Santé Canada en appont au régime alimentaire et à une statine à la dose maximale tolérée chez l'adulte atteint d'HFhé ou d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifeste lorsqu'il est nécessaire de diminuer davantage le taux de C-LDL. Il est offert en solution pour injection sous-cutanée. La posologie recommandée est d'une dose initiale de 75 mg toutes les 2 semaines, laquelle peut passer à 150 mg toutes les 2 semaines si le taux de C-LDL ne baisse pas suffisamment.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné le précis d'information que voici préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) :

- Une revue systématique d'études pivots et d'ECR pertinents évaluant l'alirocumab.
- L'examen de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant.
- L'information transmise par des groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des patients.

Observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients, la Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada et le Familial Hypercholesterolemia Canada Patient Network, ont fait parvenir des observations. Ils ont collecté l'information par des sondages en ligne, des entrevues individuelles, des groupes de discussion en webdiffusion ou par téléconférence, des tribunes en ligne et des recherches documentaires. Voici ce qu'a retenu le CCEM :

- Pour certains patients atteints d'hypercholestérolémie, le traitement classique n'est pas efficace, alors que pour d'autres, la statine, l'ézétimibe, la niacine, une résine, l'homéopathie (stérols et stérolines cholestérol), la coenzyme Q10 ou l'acide acétylsalicylique sont efficaces.
- Chez certains patients qui multiplient les médicaments, qui passent d'un régime alimentaire faible en gras à un autre, qui font de l'exercice physique et qui se prêtent à d'autres interventions dans l'espoir de faire baisser le cholestérol et de maintenir un taux bas, la tâche s'avère ardue et génère de la frustration et de l'anxiété.
- La crainte de mourir d'un accident vasculaire cérébral ou d'un accident cardiovasculaire, car le risque est accru, est une inquiétude constante.
- Les patients comptent que les inhibiteurs de la PCSK9 seront plus efficaces et qu'ils entraîneront moins d'effets indésirables que les statines.

Essais cliniques

La revue systématique englobe 10 ECR multicentriques de phase 3, à double insu et parrainés par le fabricant, menés auprès de personnes atteintes de dyslipidémie primaire. Du lot, six, dont

les participants sont des patients à haut risque d'incidents cardiovasculaires (COMBO1 et COMBO2), des patients atteints d'HFh_e (FH1, FH2 et HIGH FH) ou des patients des deux catégories (LONG TERM), s'inscrivent dans le droit fil du critère de remboursement proposé par le fabricant. Dans toutes les études, la réduction en pourcentage du C-LDL en 24 semaines constitue le principal résultat d'intérêt.

L'essai clinique COMBO1 compte 316 participants, principalement des patients présentant une maladie cardiovasculaire cliniquement manifeste, qui sont répartis de manière aléatoire dans les groupes de l'alirocumab à raison de 75 mg toutes les 2 semaines et du placebo semblable; la période d'étude s'étend sur 52 semaines. Dans l'essai clinique COMBO2, les 720 participants, principalement des patients présentant une maladie cardiovasculaire cliniquement manifeste, sont répartis de manière aléatoire dans les groupes de l'alirocumab à raison de 75 mg aux deux semaines et de l'ézétimibe; la période d'intérêt s'étire sur 104 semaines. Dans les études centrées sur l'HF (FH1 : N = 486, FH2 : N = 249), les patients atteints d'HFh_e sont randomisés dans les groupes de l'alirocumab à raison de 150 mg toutes les 2 semaines et du placebo semblable; la période d'intérêt couvre 78 semaines; les 107 participants de l'étude HIGH FH sont randomisés dans les groupes de l'alirocumab à raison de 150 mg toutes les 2 semaines et du placebo, et la période à l'étude couvre aussi 78 semaines. Les participants de l'étude LONG TERM, au nombre de 2 341, forment un groupe mixte de patients atteints d'HFh_e et de patients présentant une maladie cardiovasculaire cliniquement manifeste; ils sont répartis de manière aléatoire dans les groupes de l'alirocumab à la dose de 150 mg toutes les 2 semaines et du placebo semblable; la période d'étude s'étire sur 78 semaines.

La grande proportion (> 20 %) de patients qui cessent prématurément le traitement est un aspect, commun à toutes les études, qui en limite la portée, quoique l'influence en soit atténuée par le choix de la méthode de mesures répétées du modèle à effets mixtes pour tenir compte des données manquantes, et plusieurs analyses de sensibilité du principal résultat d'intérêt ont été effectuées pour atténuer le risque de biais. Les limites relatives à la validité externe tiennent à ce que les études ne sont pas conçues pour évaluer d'importants paramètres cliniques comme la mortalité et la morbidité cardiovasculaire, mais bien pour évaluer le paramètre substitutif de la variation du taux de C-LDL. La variation du taux de C-LDL est tout de même un indicateur substitutif généralement admis de ces paramètres d'importance clinique. Enfin, aucune des études retenues ici ne compare l'alirocumab à l'évolocumab, l'autre inhibiteur de la PCSK9 d'usage autorisé au Canada, et les écrits scientifiques sont muets également à propos de la comparaison entre ces deux médicaments. Par conséquent, on ne sait rien encore de l'efficacité et de l'innocuité de l'alirocumab comparativement à l'évolocumab.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique.

Le Comité a pris en considération ceux que voici :

- la mortalité toutes causes confondues et la mortalité d'origine cardiovasculaire;
- la morbidité cardiovasculaire;
- les incidents cardiovasculaires;
- les hospitalisations;
- les interventions cardiovasculaires non effractives (intervention coronaire percutanée par exemple);

- la variation du taux de C-LDL;
- la qualité de vie;
- les paramètres d'innocuité, notamment les incidents indésirables, les incidents indésirables graves et les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables.

Efficacité

Études portant sur l'HF

La réduction en pourcentage du taux de C-LDL par rapport au taux initial va de 46 % dans l'étude HIGH FH à 49 % dans les études FH1 et FH2. Dans l'étude HIGH FH, la différence entre le groupe de l'alirocumab et celui du placebo au terme de 24 semaines est statistiquement significative (différence moyenne par les moindres carrés [MC] entre les groupes [intervalle de confiance (IC) à 95 %] de -39,1 % [-51,1 à -27,1] $p < 0,0001$). Il en va de même dans les études FH1 (différence moyenne MC entre les groupes [IC à 95 %] de -57,9 % [-63,3 à -52,6] $p < 0,0001$) et FH2 (différence moyenne MC entre les groupes [IC à 95 %] de -51,4 % [-58,1 à -44,8] $p < 0,0001$). Ces deux études examinent également à titre de paramètre d'intérêt secondaire la proportion de patients dont le taux de C-LDL baisse jusqu'à un objectif précis, établi en tenant compte du risque cardiovasculaire initial (objectif plus bas de 1,8 mmol/l pour ceux ayant subi déjà un incident cardiovasculaire et de moins de 2,6 mmol/l pour les autres) ou établi de manière générale ($< 1,8$ mmol/l pour tout le monde), et la différence sur ce plan entre l'alirocumab et les comparateurs est statistiquement significative dans tous les cas où elle est mentionnée. Si l'on tient compte du risque cardiovasculaire initial, 72 % des patients du groupe de l'alirocumab et 2 % des patients du groupe du placebo voient leur taux de C-LDL correspondre à l'objectif dans l'étude FH1 (rapport de cotes [RC] [IC à 95 %] de 156,0 [48,9 à 498,1] $p < 0,0001$), alors que ces proportions sont respectivement de 81 % et de 11 % dans l'étude FH2 (RC [IC à 95 %] de 52,2 [20,9 à 130,0] $p < 0,0001$). L'étude HIGH FH a également adapté le taux cible selon le risque initial (très haut risque cardiovasculaire : $< 1,8$ mmol/l; haut risque : $< 2,6$ mmol/l), et la différence entre l'alirocumab et le placebo sur ce plan est statistiquement significative comme en témoigne le fait que 41 % des patients traités par l'alirocumab et 6 % des patients prenant le placebo ont atteint l'objectif (RC [IC à 95 %] de 11,7 [2,5 à 53,5] $p = 0,0016$). Ces résultats donnent à penser que le traitement par l'alirocumab pendant 24 semaines se traduit par une baisse significative du taux de C-LDL allant de 39 % à 58 % et par un plus grand nombre de patients dont le taux de C-LDL diminue à moins de 1,8 mmol/l, comparativement au placebo.

Dans l'étude FH1, 6 patients (2 %) du groupe de l'alirocumab décèdent, tandis qu'il n'y a pas de décès dans le groupe du placebo; deux décès sont d'origine cardiovasculaire. Dans l'étude HIGH FH, les patients subissant un incident cardiovasculaire sont plus nombreux dans le groupe de l'alirocumab que dans le groupe du placebo (6 patients [8 %] contre 0); notons cependant que l'étude est de petite taille et qu'elle n'a pas la puissance nécessaire pour évaluer ce paramètre en bonne et due forme. De même, dans l'étude FH1, le nombre d'incidents cardiovasculaires est plus élevé avec l'alirocumab qu'avec le placebo (8 patients [2,5 %] contre 3 [1,8 %]), alors que dans l'étude FH2, les chiffres sont semblables dans les deux groupes (2 [1 %] contre 1 [1 %]).

La qualité de vie est évaluée à l'aide du questionnaire EQ-5D; cet aspect de l'innocuité est considéré comme un paramètre exploratoire, il ne fait donc pas l'objet des analyses statistiques

prévues au plan hiérarchique; l'on ne note pas de différence statistiquement significative entre les groupes.

Études axées sur la maladie cardiovasculaire cliniquement manifeste

La réduction en pourcentage du taux de C-LDL en 24 semaines chez les patients traités par l'alirocumab est constante et semblable dans les essais cliniques COMBO1 (48 %) et COMBO2 (51 %). Dans l'étude COMBO1, la différence entre l'alirocumab et le placebo sur ce plan au terme de 24 semaines est statistiquement significative (différence moyenne MC entre les groupes [IC à 95 %] de -45,9 % [-52,5 à -39,3], $p < 0,0001$). Dans l'étude COMBO2, la différence entre l'alirocumab et l'ézétimibe est également statistiquement significative (différence moyenne MC entre les groupes [IC à 95 %] de -29,8 % [-34,4 à -25,3], $p < 0,0001$). Dans l'étude COMBO1, 75 % des patients traités par l'alirocumab et 9 % des patients prenant le placebo voient leur taux de C-LDL correspondre à l'objectif, soit un taux $< 1,8$ mmol/l (estimation globale du rapport de cotes [IC à 95 %] de 38,5 [16,5 à 89,8] $p < 0,0001$), alors que, dans l'étude COMBO2, ces proportions sont respectivement de 77 % et de 46 % (RC [IC à 95 %] de 5,4 [3,7 à 7,9] $p < 0,0001$). Ces résultats indiquent que le traitement de patients à haut risque cardiovasculaire par l'alirocumab pendant 24 semaines se traduit par une réduction significative du taux de C-LDL allant de 30 % à 46 % et un nombre remarquablement plus élevé de patients dont le taux de C-LDL diminue à moins de 1,8 mmol/l, comparativement à l'ézétimibe ou au placebo.

Il n'y a pas de différence nette entre les groupes d'intervention quant au nombre de décès, et ce, dans toutes les études. La proportion de patients subissant un incident cardiovasculaire est sensiblement la même dans les groupes de l'alirocumab et du placebo de l'étude COMBO1 (6 [2,9 %] contre 3 [2,8 %]) et dans les groupes de l'alirocumab et de l'ézétimibe de l'étude COMBO2 (23 [4,8 %] contre 9 [3,7 %]).

La qualité de vie est évaluée à l'aide du questionnaire EQ-5D; cet aspect de l'innocuité est considéré comme un paramètre exploratoire, et l'on ne note pas de différence statistiquement significative entre les groupes.

Étude à la population mixte

Dans l'étude ODYSSEY LONG TERM, la réduction en pourcentage du taux de C-LDL en 24 semaines est statistiquement plus grande dans le groupe de l'alirocumab que dans le groupe du placebo (différence moyenne MC entre les groupes [IC à 95 %] de -61,9 % [-64,3 à -59,4] $p < 0,001$). L'étude se penche également, à titre de paramètre d'intérêt secondaire, sur la proportion de patients dont le taux de C-LDL baisse jusqu'à un objectif précis, établi en tenant compte du risque cardiovasculaire initial (objectif plus bas de $< 1,8$ mmol/l pour ceux ayant subi déjà un incident cardiovasculaire et de moins de 2,6 mmol/l pour les autres) ou établi de manière générale ($< 1,8$ mmol/l pour tout le monde), et la différence sur ce plan entre l'alirocumab et le placebo est statistiquement significative dans tous les cas où elle est mentionnée. Si l'on tient compte du risque cardiovasculaire initial, 81 % des patients du groupe de l'alirocumab et 9 % des patients du groupe du placebo voient leur taux de C-LDL correspondre à l'objectif (RC [IC à 95 %] de 71,5 [51,6 à 99,1] $p < 0,0001$), tandis que si l'on ne tient pas compte du risque cardiovasculaire initial, ces proportions sont respectivement de 79 % et de 8 % (RC [IC à 95 %] de 74,6 [53,3 à 104,4] $p < 0,0001$). Ces résultats donnent à penser que le traitement par l'alirocumab pendant 24 semaines de patients atteints d'HF ou présentant un grand risque cardiovasculaire se traduit par une baisse significative du taux de C-LDL allant

jusqu'à 62 % et par un plus nombre remarquablement plus grand de patients dont le taux de C-LDL diminue à moins de 1,8 mmol/l, comparativement au placebo.

Dans l'étude ODYSSEY LONG TERM, on dénombre 8 décès dans le groupe de l'alirocumab (0,5 %) et 10 dans le groupe du placebo (1,3 %); les décès d'origine cardiovasculaire sont au nombre de 4 dans le groupe de l'alirocumab (0,3 %) et de 7 dans le groupe du placebo (0,9 %). Pour ce qui est des incidents cardiovasculaires, 72 patients du groupe de l'alirocumab (4,6 %) et 40 du groupe du placebo (5,1 %) en sont les victimes.

Effets néfastes

Études axées sur la maladie cardiovasculaire cliniquement manifeste

L'alirocumab ne semble pas comporter de risque important d'effets néfastes chez les personnes présentant une maladie cardiovasculaire cliniquement manifeste. La proportion de patients subissant un incident indésirable est semblable dans les groupes de l'alirocumab et du placebo de l'étude COMBO1 (76 % de chacun des groupes au terme de 52 semaines) et de l'étude COMBO2 (71 % contre 67 % en 104 semaines). L'infection des voies respiratoires supérieures et les étourdissements sont des incidents indésirables qui surviennent dans toutes les études, mais ils ne sont pas si fréquents (5 % à 7 % des patients). L'incident allergique, survenant chez 5 % à 9 % des patients des deux études, est l'effet néfaste notable le plus courant. La proportion de patients subissant un incident indésirable grave est semblable dans les groupes de l'alirocumab et du placebo de l'étude COMBO1 (13 % de chacun des groupes en 52 semaines) et dans les groupes de l'alirocumab et de l'ézétimibe de l'étude COMBO2 (19 % contre 18 % en 104 semaines). Dans l'étude COMBO1, 6 % des patients traités par l'alirocumab et 8 % des patients prenant le placebo interrompent le traitement pour cause d'effets indésirables, alors que ces abandons sont en proportion de 8 % du groupe de l'alirocumab et de 5 % du groupe de l'ézétimibe dans l'étude COMBO2.

Études portant sur l'HF

L'alirocumab ne semble pas comporter de risque important d'effets néfastes chez les personnes atteintes d'HF. La proportion de patients subissant un incident indésirable en 78 semaines est moindre dans le groupe de l'alirocumab que dans le groupe du placebo de l'étude FH1 (75 % contre 82 %) et de l'étude HIGH FH (61 % contre 71 %), et elle est numériquement plus élevée dans l'étude FH2 (82 % du groupe de l'alirocumab contre 79 % du groupe du placebo). La rhinopharyngite est l'incident indésirable le plus fréquent toutes études confondues, tandis que la réaction au point d'injection est l'effet néfaste notable le plus courant, qui touche une plus grande proportion de patients dans le groupe de l'alirocumab que dans le groupe du placebo de l'étude HIGH FH (8 % contre 3 %). La proportion de patients subissant un incident indésirable grave est semblable dans les groupes de l'alirocumab et du placebo de l'étude FH1 (14 % de chacun des groupes en 78 semaines), de l'étude FH2 (9 % contre 10 % en 78 semaines) et de l'étude HIGH FH (11 % de chacun des groupes en 78 semaines). Dans l'étude FH1, 3 % des patients traités par l'alirocumab et 6 % des patients prenant le placebo interrompent le traitement pour cause d'effets indésirables; ces abandons de traitement sont en proportion de 4 % et de 1 % dans l'étude FH2, et de 4 % contre 3 % dans l'étude HIGH FH.

Étude à la population mixte

L'alirocumab ne semble pas comporter de risque important d'effets néfastes chez les personnes atteintes d'HF ou chez les personnes présentant une maladie cardiovasculaire cliniquement manifeste. Dans l'étude ODYSSEY LONG TERM, la proportion de patients subissant un

incident indésirable en 78 semaines est de 81 % dans le groupe de l'alirocumab et de 83 % dans le groupe du placebo. La rhinopharyngite est l'incident indésirable le plus fréquent, alors que la réaction allergique, survenant chez 10 % des patients des deux groupes, est l'effet néfaste notable le plus courant. La proportion de patients subissant un incident indésirable grave en 78 semaines est semblable dans les groupes de l'alirocumab et du placebo (19 % contre 20 %). Enfin, les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables comptent pour 7 % dans le groupe de l'alirocumab et 6 % dans le groupe du placebo.

Cout et rentabilité

Le prix de l'alirocumab indiqué par le fabricant est de 279,36 \$ la seringue préremplie à 75 mg/ml ou à 150 mg/ml. À la posologie recommandée de 75 mg ou de 150 mg toutes les 2 semaines, le cout annuel du traitement par l'alirocumab s'élève à 7 263 \$.

L'analyse cout-utilité du fabricant compare l'alirocumab en appoint à une statine à la dose maximale tolérée (SMT) et la SMT seule, dans une cohorte mixte au taux de C-LDL élevé formée de patients atteints d'HFh_e (y compris des patients traités aux fins de prévention primaire ou secondaire des accidents cardiovasculaires) et de patients à haut risque ayant déjà subi un accident cardiovasculaire (des patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu [SCA] dans les 12 derniers mois ou dans les 13 à 24 derniers mois, des patients avec antécédents d'accident vasculaire cérébral ischémique et des patients présentant une autre coronaropathie). L'effet thérapeutique est évalué en reliant l'efficacité sous l'angle de la réduction en pourcentage du taux de C-LDL à l'occurrence d'accidents cardiovasculaires mortels et non mortels. L'efficacité du traitement dans la réduction du C-LDL est celle observée au cours du programme d'essais cliniques ODYSSEY. La relation entre la réduction du taux de C-LDL et le risque cardiovasculaire est établie selon des métaanalyses d'essais cliniques examinant des résultats sur la lipidémie et des résultats cliniques. Les caractéristiques initiales des patients de la cohorte s'inspirent de données longitudinales sur une cohorte en soins de courte durée au Royaume-Uni (base de données THIN) et des caractéristiques de Canadiens traités par une statine. L'analyse adopte la perspective d'un payeur public canadien et s'inscrit dans l'horizon temporel de la vie entière.

Voici les principaux aspects de l'évaluation économique du fabricant qui en limitent la portée de l'avis du PCEM :

- Le fabricant s'en remet à différentes métaanalyses pour éclairer le lien entre le taux de C-LDL et le risque cardiovasculaire dans les groupes soumis au traitement par l'alirocumab et la SMT ou par la SMT seule, supposant que l'effet de la diminution du cholestérol sur le risque cardiovasculaire varie selon le médicament. Cette hypothèse n'est pas fondée et elle contribue à biaiser l'estimation de la rentabilité qui devient favorable à l'alirocumab.
- Le taux de C-LDL déterminé par le fabricant comme étant le seuil minimal pour ce qui est des patients atteints d'HFh_e en prévention secondaire et des patients à haut risque cardiovasculaire présentant une autre coronaropathie, soit des patients moins gravement atteints que ceux à évaluer, est inapproprié.
- La surestimation des couts liés au décès d'origine cardiovasculaire biaise les résultats qui penchent ainsi pour l'alirocumab.
- L'horizon temporel d'une longueur injustifiée au vu de l'incertitude du postulat du fabricant au sujet de la persistance de l'effet thérapeutique (diminution du taux de C-LDL) observé

dans l'étude ODYSSEY LONG TERM jusqu'au terme de l'horizon temporel de la modélisation (vie entière).

Le PCEM a procédé à ses propres analyses afin de pallier les limites mentionnées ci-dessus en utilisant les mêmes données au sujet du lien entre la réduction du C-LDL et le risque cardiovasculaire, quel que soit le traitement, en modifiant les seuils de C-LDL justifiant l'instauration du traitement, en réduisant de 50 % les coûts de la mortalité cardiovasculaire et en abrégant l'horizon temporel de la modélisation à 20 ans. Il en arrive au RCUD de 126 375 \$ l'AVAQ pour l'alirocumab + SMT, comparativement à la SMT seule, dans une cohorte mixte formée de patients atteints d'HFh_e et de patients à haut risque ayant déjà subi un incident cardiovasculaire, en fonction principalement de la relation entre le taux de C-LDL et le risque de complications cardiovasculaires. En ce qui a trait aux seuls patients atteints d'HFh_e, le RCUD est de 143 401 \$ l'AVAQ (écart de 60 092 \$ à 190 006 \$ selon le sous-groupe). Pour ce qui est des patients à haut risque ayant déjà subi un accident cardiovasculaire, le RCUD est de 124 664 \$ l'AVAQ (écart de 86 005 \$ à 138 310 \$ selon le sous-groupe). Si l'on retient l'estimation la plus basse du PCEM, soit 126 375 \$ l'AVAQ, qui s'applique à la cohorte mixte, le prix de l'alirocumab devrait baisser de 20 % pour que le RCUD de l'alirocumab couplé à la SMT diminue en deçà de 100 000 \$ l'AVAQ comparativement à la SMT seule, et il devra diminuer de 57 % pour que le RCUD chute sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ.

Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- L'effet de l'alirocumab sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas été déterminé.
- L'innocuité et l'efficacité à long terme de l'alirocumab demeurent à évaluer.
- L'efficacité comparative de l'alirocumab et de l'évolocumab dans la réduction des complications cardiovasculaires devra être évaluée.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 15 juin 2016

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de défense des intérêts de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé la suppression de renseignements confidentiels.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.