



## Recommandation finale du CCEM

### ÉCULIZUMAB

(Soliris — Alexion Pharmaceuticals Inc.)

**Nouvelle indication : syndrome hémolytique et urémique atypique**

#### **Recommandation:**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire l'éculizumab sur la liste des médicaments assurés.

#### **Motifs de la recommandation :**

Deux études prospectives non contrôlées comportaient des lacunes importantes, donc une absence de critères diagnostiques clairs pour le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa), l'absence d'un groupe comparateur permettant d'évaluer les différences de résultats cliniques, une période de suivi de courte durée, et un manque de données sur les principaux résultats cliniques des patients atteints du SHUa. Par conséquent, on n'a pu établir de manière satisfaisante la valeur clinique de l'éculizumab.

#### **Contexte :**

Santé Canada a homologué l'éculizumab dans l'indication du traitement de patients atteints du SHUa, pour atténuer la microangiopathie thrombotique (MAT) par le complément. On a autorisé la commercialisation de l'éculizumab sans condition pour l'adulte et l'adolescent de 13 à 17 ans pesant plus de 40 kg qui est atteint du SHUa. Pour l'enfant de moins de 13 ans ou qui pèse moins de 40 kg et qui est atteint du SHUa, on a autorisé la commercialisation de l'éculizumab avec conditions (c.-à-d. avis de conformité avec conditions), en attente de résultats d'études vérifiant la valeur thérapeutique.

Le schéma thérapeutique débute par une phase d'induction de quatre semaines à raison de 900 mg par semaine puis 1200 mg à la cinquième semaine. Par la suite, la posologie de maintien équivaut à 1200 mg toutes les deux semaines. On adapte la posologie des enfants de moins de 40 kg en fonction de leur masse corporelle. On administre une dose supplémentaire d'éculizumab lorsqu'on doit recourir à un traitement plasmatique (TP).

#### **Historique de l'examen du médicament :**

L'éculizumab a déjà fait l'objet d'un examen par le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) pour l'atténuation de l'hémolyse dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne; la recommandation à son sujet était de ne pas l'inscrire à la liste des médicaments assurés au prix indiqué (voir l'Avis de recommandation finale du CCCEM du 19 février 2010).

## Common Drug Review

### **Synthèse des constatations du CCEM :**

Le Comité a tenu compte de l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique des essais cliniques portant sur l'éculizumab, un examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant, et des observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

### **Observations de groupes de patients :**

Voici le résumé des observations transmises par un groupe de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- Les patients atteints du SHUa subissent un important stress d'origine émotive, financière, et lié aux responsabilités, qui donne lieu à des sentiments d'isolement, de crainte, de désespoir, d'anxiété et de dépression.
- Le TP occasionne de la fatigue, des pensées confuses et de la nausée; les patients manifestent des taux élevés de protéines totales, subissent une hausse de leur tension artérielle et souffrent de maux de tête. Le TP n'est offert que dans les grands hôpitaux; ainsi, de nombreux patients doivent se déplacer pour bénéficier du traitement, ce qui demande du temps et impose un fardeau financier aux familles. Les parents des patients qui subissent un TP estiment que leur enfant doit manquer entre 30 % et 40 % de leur année scolaire alors qu'eux-mêmes doivent s'absenter de leur travail à raison de 20 % à 40 % du temps.
- Les patients ont fait valoir que le traitement avec l'éculizumab ne nécessiterait pas de ligne centrale, ce qui leur éviterait de subir des infusions de plasma hebdomadaires ou bihebdomadaires, qui peuvent durer jusqu'à sept heures.

### **Essais cliniques**

L'examen méthodique du PCEM n'a repéré aucun essai clinique comparatif et randomisé (ECR); par conséquent, l'examen s'est penché sur trois études non contrôlées commanditées par le fabricant menées auprès de patients ayant reçu un diagnostic de SHUa, avec ou sans mutation génétique. Les études C08-002 (N = 17) et C08-003 (N = 20) sont des essais de phase 2, prospectifs, multicentriques, à groupe unique et à structure ouverte menée auprès d'adultes et d'adolescents de 12 à 17 ans. Le médicament de l'étude a été administré pendant 26 semaines. L'étude C09-001 est un examen rétrospectif des dossiers d'un groupe de 30 patients composé d'enfants (0 à 11 ans), d'adolescents (12 à 17 ans) et d'adultes. Dans l'étude C08-002, les patients ont été inclus s'ils étaient intolérants au TP ou s'ils y résistaient, en dépit de quatre traitements au plus dans la semaine précédant le début du traitement de l'étude. Dans l'étude C08-003 les patients étaient inclus s'ils répondaient au TP est démontré des comptes plaquettaires stables pendant le TP. Dans l'étude C09-001, les patients résistants au TP y étaient admissibles au même titre que les patients sensibles.

Les essais cliniques se composaient de patients nord-américains et européens. Les essais prospectifs ont été menés principalement auprès d'adultes (âge médian de 28 ans) dont plus de 60 % étaient de sexe féminin. En comparaison, 50 % des patients de l'examen rétrospectif des dossiers étaient des enfants de moins de 12 ans, les deux sexes étant représentés à parts égales. Dans les études C08-002 et C09-001, 40 % des patients subissaient leur première crise de SHUa alors que dans l'étude C08-003, 25 % des patients subissaient leur première crise. Dans les études C08-002 et C08-003, respectivement 35 % et 10 % des patients avaient subi une dialyse dans les deux mois précédant le traitement à l'éculizumab. Dans l'étude C09-001,

37 % des patients avaient subi au moins une séance de dialyse. Dans tous les essais, environ 40 % des patients avaient bénéficié d'une greffe de rein.

### **Critères d'évaluation**

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a examiné les critères suivants :

- La mortalité — un paramètre d'innocuité des études retenues.
- État sans TP — le nombre de séances de TP avant et pendant le traitement à l'éculizumab.
- État sans dialyse — nombre d'événements de dialyse avant et pendant le traitement à l'éculizumab.
- Qualité de vie liée à la santé (QVLS) — évaluée selon la European Quality of Life Scale (l'indice de troc temporel EuroQol-5D et l'échelle visuelle analogue [EVA]).
- État sans événement de MAT — absence des trois événements suivants : baisse des comptes plaquettaires de plus de 25 % par rapport à la référence; TP pendant que le patient reçoit le médicament à l'étude; et nouvelle dialyse.
- Réponse complète de MAT — équivalant à une normalisation hématologique et une baisse de 25 % de la créatinine sérique par rapport à la référence.
- Normalisation hématologique — normalisation du compte plaquettaire et de la lactate déshydrogénase.
- Stade de la maladie rénale chronique (MRC) — amélioration d'au moins un stade de la MRC.
- Événements néfastes graves, événements néfastes, et abandon pour cause d'événements néfastes.

Les critères d'évaluation principaux étaient l'écart entre les comptes plaquettaires (C08-002) et la proportion des patients qui ont atteint l'état sans événement de MAT (C08-003). Si la valeur de ces critères était statistiquement significative, on procédait à l'évaluation d'un critère d'évaluation secondaire, soit la proportion des patients qui ont atteint une normalisation hématologique.

### **Résultats**

#### **Efficacité**

- On n'a enregistré aucun décès au cours des études C08-002 et C08-003; trois personnes sont mortes pendant l'étude C09-001.
- Dans les essais prospectifs (C08-002 et C08-003), tous les patients sauf un ont cessé le TP lorsqu'ils étaient traités à l'éculizumab. Dans l'étude C09-001, 30 % des patients ont continué de recevoir un TP tout en étant traités à l'éculizumab.
- Dans l'étude C08-002, les patients qui avaient eu recours à la dialyse préalablement à l'éculizumab (35 %) ont pu abandonner la dialyse au cours du traitement, et un patient qui était sans dialyse avant le traitement à l'éculizumab a dû y avoir recours pendant l'étude. Dans l'étude C08-003, deux patients qui avaient subi une dialyse avant le traitement éculizumab n'ont pu cesser la dialyse pendant le traitement avec l'éculizumab. Aucun nouveau cas de dialyse n'est apparu dans l'étude C08-003. Dans l'étude C09-001, les patients qui avaient subi une dialyse ont pu en cesser l'usage pendant leur traitement à l'éculizumab. Deux patients ont dû subir une première dialyse pendant la période de traitement de l'étude C09-001.

- La QVLSD des patients s'est améliorée dans les deux essais prospectifs; les améliorations étaient plus appréciables chez les patients résistants ou tolérants au TP (étude C08-002). Certains patients sensibles au TP (étude C08-003) ont vu décliner leur indice de QVLSD pendant le traitement à l'éculizumab.
- Dans les études C08-002 et C08-003, respectivement 65 % et 25 % des patients ont présenté une réponse complète de MAT. La réponse de MAT s'est prolongée pendant une période moyenne de 120 jours (écart type [ET] de 49 jours) dans l'étude C08-002 et de 80 jours (ET de 40) dans l'étude C08-003.
- Dans les études C08-002 et C08-003, on a constaté une normalisation du compte plaquettaire et du taux de lactate déshydrogénase chez respectivement 76 % et 90 % des patients, durant la période de traitement.
- Dans les études C08-002, C08-003 et C09-001, respectivement 59 %, 35 % et 40 % des patients ont présenté une amélioration dans au moins l'un des stades de la MRC; respectivement 65 %, 15 % et 40 % des patients ont présenté une baisse de  $\geq 25$  % de leur taux de créatinine sérique; et respectivement 47 %, 5 % et 37 % des patients ont présenté une amélioration de  $\geq 15$  ml/minute/1,73 m<sup>2</sup> de leur débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe).

### **Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)**

- Presque tous les patients des essais prospectifs ont éprouvé au moins un événement néfaste (97 %); alors que dans l'examen rétrospectif des dossiers, 73 % des patients ont signalé au moins un événement néfaste.
- L'hypertension (47 %), la céphalée (41 %) et l'anémie (35 %) étaient les événements néfastes les plus fréquents dans l'étude C08-002; dans l'étude C08-003, l'infection des voies respiratoires supérieures (40 %) et hypertension (25 %) arrivaient en tête de liste; finalement, la pyrexie (30 %) et la toux (23 %) étaient plus fréquentes dans l'étude C09-001. Dans les trois essais cliniques, les patients ont éprouvé de la diarrhée (27 % à 35 %) et des vomissements (15 % à 29 %).
- Quinze patients (88 %) et cinq patients (25 %) ont déclaré avoir éprouvé au moins un événement néfaste grave dans les études C08-002 et C08-003, respectivement.
- Dans les études C08-002 et C08-003, on a répertorié 38 cas d'infection. On a jugé que cinq d'entre eux étaient graves étant donné qu'ils ont nécessité l'hospitalisation des patients.
- Un total de 35 % des patients ont éprouvé au moins un événement en lien avec l'hypertension, dont six événements néfastes graves.
- Un patient a été victime d'une hémorragie gastro-intestinale qui aurait pu découler du traitement à l'éculizumab (étude C08-003).
- Un patient s'est retiré de l'étude C8-002 en raison d'un événement néfaste.

### **Cout et rentabilité**

Le fabricant a présenté une analyse économique qui comparait l'éculizumab jumelé à des soins d'appoint non biologiques (sans échange plasmatique) aux soins d'appoint non biologiques (avec échange plasmatique), et s'inscrivait dans un horizon temporel d'un an. Par « soins d'appoint », on entend la dialyse accompagnée d'un traitement d'appoint pour la maladie rénale en stade terminal, l'hospitalisation et les consultations avec un médecin. En raison d'une pénurie d'information disponible sur la prise en charge de patients atteints du SHUa, le fabricant a consulté cinq experts canadiens qui s'intéressent au SHUa afin de préciser toutes les ressources sanitaires pertinentes qui entourent la prise en charge des patients atteints du

SHUa, et d'en définir la fréquence d'usage. Pour la première année, le fabricant a chiffré à 746 899 \$ le coût annuel par patient du traitement à l'éculizumab jumelé à des soins d'appoint non biologiques (sans échange plasmatique), par rapport à un coût de 210 056 \$ pour un traitement comportant un échange plasmatique et des soins d'appoint non biologiques.

On a relevé un certain nombre de lacunes dans l'analyse présentée au Comité :

- On a procédé à la collecte d'information sur la qualité de vie dans l'essai clinique sur l'éculizumab. On aurait pu en faire usage pour étoffer davantage l'analyse coût-utilité afin d'examiner le rapport coût-efficacité relatif de l'éculizumab chez les patients atteints d'un SHUa.
- Étant donné que le diagnostic du SHUa est exigeant, le coût total du traitement du point de vue des régimes publics d'assurance médicament (incidence budgétaire) en serait d'autant plus gonflé que le prix de l'éculizumab est extrêmement élevé.
- La monographie de l'éculizumab indique que le traitement ne devrait pas être interrompu une fois qu'il est amorcé. Par conséquent, les dépenses en lien avec l'éculizumab devront être engagées pour le restant de la vie du patient, dont la durée est inconnue. On ne retrouve aucune donnée solide permettant de calculer l'espérance de vie d'un patient atteint du SHUa, traité ou non avec l'éculizumab.
- Une incertitude considérable plane sur les estimations du coût et de la durée de l'échange plasmatique, qui dominent les soins d'appoint non biologiques. Cette incertitude nuit à notre capacité d'évaluer le coût différentiel de l'éculizumab.
- L'éculizumab peut être allié à l'échange plasmatique, ce qui n'a pas été pris en considération dans l'analyse économique du fabricant. L'analyse indépendante du PCEM démontre qu'un traitement combiné gonflerait fortement le coût différentiel du traitement avec l'éculizumab, qui s'élèverait alors à 940 084 \$ par année.

Le coût annuel du médicament par patient associé au traitement avec l'éculizumab se situe entre 121 356 \$ et 728 137 \$, selon le poids du patient. Le coût annuel différentiel du traitement à l'éculizumab se situerait entre 500 000 \$ et 600 000 \$ par patient si on le compare aux soins d'appoint non biologiques jumelés à l'échange plasmatique; cependant, en raison du peu de données, cette estimation s'accompagne d'un haut degré d'incertitude.

### Autres sujets de discussion :

Le CCEM tient à souligner les éléments suivants :

- On a évalué l'éculizumab dans un groupe de patients variés, dont des patients résistants et sensibles au traitement plasmatique, des patients à épisodes uniques ou répétés de SHUa, des patients avec ou sans mutation génétique, avec ou sans greffe du rein et avec ou sans antécédents de dialyse. Bien qu'on ait réalisé des analyses de sous-groupes dans le cas des essais prospectifs, il est difficile de cerner les sous-populations susceptibles de bénéficier au maximum du traitement à l'éculizumab en raison du petit nombre de patients inscrits.
- Puisque les études retenues dans l'examen du PCEM étaient de nature non contrôlée et de courte durée, on ne peut établir avec certitude l'impact de l'éculizumab sur le développement de complications d'ordre rénal et sur la mortalité.
- Les scores EQ-5D de référence étaient supérieurs à ce que l'on s'attendrait d'une maladie grave (11 patients présentaient un score de 0,94). Ceci pourrait limiter l'évaluation des améliorations en raison d'un effet plafond.

- Les études retenues ont recruté principalement des adultes et quelques adolescents; une évaluation formelle des patients juvéniles serait donc souhaitable.
- Il y a peu de données sur l'usage de l'éculizumab chez les enfants (< 12 ans) atteints du SHUa.
- En raison des limites associées aux méthodes diagnostiques actuelles, on pourrait y avoir recours lorsqu'on soupçonne un SHUa sans l'avoir confirmé, ce qui aurait des retombées coûteuses.

### Lacunes de la recherche :

Le CCEM tient à souligner le manque de données probantes en lien avec les aspects que voici :

- L'efficacité et l'innocuité de l'éculizumab chez les enfants (< 12 ans) atteints du SHUa.
- L'avantage clinique de l'éculizumab sur la survie générale des patients atteints du SHUa.
- Les indicateurs cliniques d'un échec thérapeutique chez les patients traités avec l'éculizumab.
- L'impact de l'éculizumab sur les taux d'hémoglobine en l'absence d'un traitement avec l'érythropoïétine.
- L'avantage relatif de l'éculizumab par rapport au PT.
- Les sous-groupes susceptibles de répondre ou de nécessiter un traitement continu.

### Membres du CCEM :

Les D<sup>rs</sup> Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Julia Lowe, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M<sup>me</sup> Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

### Réunion du 19 juin 2013

#### Absences :

Aucune

#### Conflits d'intérêts :

Aucun

### À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. Dans ses examens cliniques et pharmacoéconomiques, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation du CCEM ne vient 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.