



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

ICATIBANT

(Firazyr — Shire Thérapies Génétiques Humaines [Canada] inc.)

Indication : œdème angioneurotique héréditaire (crises aigües)

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande l'inscription de l'icatibant sur la liste des traitements des crises aigües d'œdème angioneurotique héréditaire (OAH) chez les adultes présentant un déficit en inhibiteur de la C1-estérase, si les conditions et critères cliniques suivants sont respectés :

Critères cliniques :

- Pour le traitement des crises non laryngées aigües de sévérité modérée à grave, ou
- Pour le traitement des crises laryngées aigües.

Conditions :

- L'autoadministration doit être limitée à une seule dose.
- Ce médicament doit être prescrit par des médecins expérimentés dans le traitement d'OAH.
- Le prix doit être réduit.

Motifs de la recommandation :

1. Un essai contrôlé randomisé (ECR) (FAST-3; N = 98) démontre la supériorité de l'icatibant par rapport au placebo dans le traitement des crises non laryngées aigües d'OAH en termes de délai d'apparition du soulagement des symptômes, de délai d'apparition du soulagement des symptômes primaires, de délai d'amélioration des symptômes initiaux et de délai du soulagement quasi total des symptômes.
2. Les preuves issues des deux ECR inclus (FAST-1 et FAST-3) étaient insuffisantes pour évaluer l'efficacité comparative de l'icatibant dans le traitement des crises laryngées aigües d'OAH. Cependant, les commentaires du groupe de patients et l'expertise clinique indiquent qu'il y a un besoin non comblé de traitement de ces complications potentiellement mortelles.
3. Au prix indiqué (xxxxx \$ par seringue de 30 mg) et si on considère uniquement les coûts des médicaments par crise aigüe d'OAH, le traitement avec l'icatibant est plus coûteux que le traitement avec Berinert (un inhibiteur de la C1-estérase dérivé du plasma) chez un patient pesant > 50 kg et ≤ 75 kg (2 169 \$ pour 3 flacons) et moins coûteux que le traitement avec Berinert pour un patient pesant > 75 kg et ≤ 100 kg (2 892 \$ pour 4 flacons).

Programme commun d'évaluation des médicaments

À souligner :

Le CCEM a noté que l'indication de l'icatibant n'inclut pas la prophylaxie contre les crises d'OAH.

Contexte :

L'icatibant est indiqué dans le traitement des crises aiguës d'OAH chez les adultes présentant un déficit en inhibiteur de la C1-estérase. Il se présente sous forme de seringues unidoses préremplies de 3 ml (10 mg/ml) à usage unique. L'icatibant est lentement administré par injection sous-cutanée dans la région abdominale à une dose recommandée de 30 mg, des doses supplémentaires étant administrées à des intervalles de 6 heures minimum si la réponse est insuffisante ou si les symptômes réapparaissent, avec une administration de 3 doses maximum dans un délai de 24 heures.

Résumé des considérations du CCEM

Le CCEM a tenu compte de l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : une revue systématique des ECR portant sur l'icatibant, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et des informations fournies par un groupe de patients se rapportant aux résultats et enjeux importants pour les personnes vivant avec l'OAH.

Données recueillies des patients

Ce qui suit est un résumé des informations clés fournies par un groupe de patients, comprenant des patients et des aidants, qui ont répondu à l'appel de rétroaction du PCEM :

- L'imprévisibilité ainsi que la fréquence et la gravité variées des crises aiguës d'OAH se répercutent sur les multiples facettes de la vie quotidienne et diminuent la qualité de vie des patients et de leurs aidants.
- Berinert est un traitement couramment utilisé qui permet à certains patients de reprendre une vie quasi normale. Toutefois, l'administration par voie intraveineuse et la nécessité de reconstitution de ce médicament ont été citées parmi les inconvénients retardant potentiellement son administration. D'autres traitements comme le danazol ont été associés à des effets secondaires négatifs.
- Les groupes de patients atteints d'OAH ont noté que l'administration sous-cutanée d'icatibant leur procure un plus grand sentiment de maîtrise et leur permet de voyager avec plus de facilité et de confiance.

Essais cliniques

L'examen systématique du PCEM inclut deux ECR à double insu contrôlés par placebo. FAST-3 (N = 98) et FAST-1 (N = 64) ont évalué l'efficacité et l'innocuité d'une dose unique d'icatibant 30 mg par rapport au placebo chez les patients atteints d'OAH de type I ou de type II ayant subi une grave crise au niveau des zones cutanées, abdominales ou laryngées. L'efficacité de ce médicament a été évaluée jusqu'à 120 heures après l'apparition des symptômes, et son innocuité a été évaluée jusqu'à 14 jours après l'apparition des symptômes, à moins qu'une nouvelle crise ne soit survenue au cours de ces 14 jours. Les patients présentant des symptômes laryngés ont reçu l'icatibant au su dans l'essai FAST-1 et au début de l'essai FAST-3 jusqu'à ce qu'un protocole d'amendement permette la randomisation des patients présentant des symptômes laryngés légers à modérés. Trois des patients ayant subi une crise laryngée et qui ont été répartis aléatoirement dans l'essai FAST-3 ont été randomisés dans le groupe recevant l'icatibant et deux patients ont été randomisés dans le groupe recevant le placebo. Les deux patients du groupe traités par le

placébo ont toutefois également reçu l'icatibant pendant leur crise, excluant ainsi toute comparaison valable. Les crises ultérieures ont été traitées avec un maximum de trois doses d'icatibant 30 mg au su, administrées à six heures d'intervalle minimum lors de la phase de prolongation d'une étude ouverte.

Résultats

Les résultats ont été définis à priori dans le protocole d'examen systématique du PCEM. La discussion du CCEM a particulièrement porté sur ce qui suit :

- Le délai d'apparition du soulagement des symptômes (DASS) — défini comme représentant le temps entre l'administration du médicament à l'étude et la plus ancienne des trois mesures consécutives sans omission du soulagement documenté des symptômes. Le soulagement des symptômes dans l'essai FAST-3 était défini comme étant une réduction de $\geq 50\%$ du score composite de l'échelle visuelle analogique (EVA) avant le traitement.
- Le délai d'apparition du soulagement des symptômes primaires (DASSP), défini comme étant le temps entre l'administration du médicament à l'étude et la plus ancienne des trois mesures consécutives sans omission du soulagement documenté des symptômes primaires (c.-à-d., douleur ou œdème cutanés pour les crises cutanées et douleur abdominale pour les crises abdominales).
 - Le soulagement des symptômes a été défini comme représentant n'importe quelle valeur à droite et au-dessous de la ligne de l'équation $Y = 6/7X - 16$ de l'EVA ($X =$ prétraitement; $Y =$ posttraitement), avec $X \geq 30$ mm.
- Le délai du soulagement quasi total des symptômes (DSQTS) — défini comme étant le temps entre l'administration du médicament à l'étude et la première de trois mesures consécutives où tous les scores de l'EVA étaient < 10 mm.
- Le délai de l'amélioration des symptômes initiaux (DASI) — défini comme étant le temps entre l'administration du médicament à l'étude et le moment où le patient ou l'enquêteur a perçu une amélioration initiale des symptômes pour la première fois.
- L'utilisation de médicaments de secours — définie comme tout médicament qui, de l'avis de l'enquêteur, a été immédiatement nécessaire pour soulager les symptômes aigus résultants de la crise actuelle d'OAH.
- Les effets indésirables graves, le nombre total d'effets indésirables et les abandons en raison d'effets indésirables.

Le DASS représentait le point d'arrêt primaire de l'essai FAST-3 tandis que le DASSP représentait le point d'arrêt primaire de l'essai FAST-1.

Efficacité

Crises non laryngées

- Dans l'essai FAST-3, la médiane du DASS était statistiquement significativement inférieure dans le groupe recevant l'icatibant comparativement au groupe recevant le placebo (2,0 heures contre 19,8 heures, $P < 0,001$) avec un rapport de risque (RR) de 3,17 (intervalle de confiance à 95 % [IC] de 1,97 à 5,11).
- Dans l'essai FAST-3, la médiane du DASSP était statistiquement significativement moindre dans le groupe recevant l'icatibant comparativement au groupe recevant le placebo (1,5 heure contre 18,5 heures, $P < 0,001$; RR de 2,76 [IC à 95 % de 1,73 à 4,39]). Dans l'essai FAST-1, la médiane du DASSP était de 2,5 heures dans le groupe traité avec l'icatibant et

de 4,6 heures dans le groupe traité avec le placebo (RR de 1,09 [IC à 95 % de 0,57 à 2,07]; $P = 0,142$).

- Dans l'essai FAST-3, la médiane du DSQTS était statistiquement significativement inférieure dans le groupe recevant l'icatibant comparativement à celle du groupe recevant le placebo (8,0 heures contre 36,0 heures, $P = 0,012$). Dans l'essai FAST-1, la médiane du DSQTS était inférieure dans le groupe recevant l'icatibant, comparativement à celle du groupe recevant le placebo (8,5 heures contre 23,3 heures), mais cette différence n'était pas statistiquement significative ($P = 0,069$).
- Dans l'essai FAST-3, la médiane du DASl, telle qu'évaluée par le patient, était statistiquement significativement inférieure dans le groupe recevant l'icatibant comparativement à celle du groupe recevant le placebo (0,8 heure contre 3,5 heures, $P < 0,001$). La médiane du DASl, telle qu'évaluée par l'enquêteur, était également statistiquement significativement inférieure dans le groupe recevant l'icatibant comparativement à celle du groupe recevant le placebo (0,8 heure contre 3,4 heures, $P < 0,001$). Dans l'essai FAST-1, la médiane du DASl, telle qu'évaluée par le patient, était statistiquement significativement inférieure dans le groupe recevant l'icatibant comparativement à celle du groupe recevant le placebo (0,8 heure contre 16,9 heures, $P < 0,001$). La médiane du DASl, telle qu'évaluée par l'enquêteur, était de 6,5 heures dans le groupe recevant l'icatibant et de 14,0 heures dans le groupe recevant le placebo ($P = 0,240$).
- Dans l'essai FAST-3, un nombre supérieur de patients ont nécessité l'utilisation de médicaments de secours pendant un maximum de cinq jours après le traitement dans le groupe recevant le placebo par rapport au groupe recevant l'icatibant (40,0 % contre 7,0 %). Dans l'essai FAST-1, un nombre supérieur de patients ont nécessité l'utilisation de médicaments de secours dans le groupe recevant le placebo par rapport au groupe recevant l'icatibant (51,7 % contre 22,2 %) au cours de la phase à double insu.

Crises laryngées

Dans l'essai FAST-3, les deux patients du groupe recevant le placebo qui ont subi une crise laryngée ont reçu l'icatibant. Un patient a manifesté des symptômes laryngés que les enquêteurs ont considérés comme étant suffisamment graves pour justifier un traitement avec l'icatibant au su. L'autre patient a été traité avec l'icatibant comme médicament de secours 3,4 heures après avoir originellement reçu le placebo. La taille minimale de l'échantillon excluait une comparaison statistique significative.

- La médiane du DASS était de 2,5 dans le groupe recevant l'icatibant et de 3,2 heures dans le groupe recevant le placebo.
- La médiane du DASSP était de 2,5 heures dans le groupe recevant l'icatibant et de 2,7 heures dans le groupe recevant le placebo.

Crises ultérieures

- Dans l'essai FAST-3, les 5 premières crises traitées avec l'icatibant avaient une médiane similaire quant au DASS (écart de 1,9 à 2,0 heures) et au DASSP (écart de 1,5 à 2,0 heures). Dans l'essai FAST-1, les 10 premières crises traitées avec l'icatibant démontraient une médiane similaire quant au DASSP (écart de 1,2 à 2,0 heures).
- Dans l'essai FAST-3, 435 crises ont été traitées lors de la phase de prolongation ouverte : 19 d'entre elles (4,4 %) ont nécessité une deuxième injection d'icatibant et une crise a nécessité une troisième injection. Dans l'essai FAST-1, 340 crises ont été traitées lors de la phase de

prolongation ouverte : 36 d'entre elles (10,6 %) ont nécessité une deuxième injection d'icatibant et 4 crises (1,2 %) ont nécessité une troisième injection d'icatibant.

Effets nuisibles (innocuité et tolérabilité)

- La proportion de patients qui ont subi au moins un événement indésirable était plus élevée dans le groupe recevant le placebo par rapport à celle du groupe recevant l'icatibant dans l'essai FAST-3 (54,3 % contre 41,3 %) et dans l'essai FAST-1 (62,1 % contre 40,7 %). Les effets indésirables les plus souvent signalés incluent les troubles gastro-intestinaux, troubles généraux, réactions au site d'injection, infections, infestations et aggravation d'une crise d'OAH en cours ou apparition d'une nouvelle crise.
- Aucun événement indésirable grave n'a été signalé au sein des groupes recevant l'icatibant dans les essais FAST-1 et FAST-3. Dans l'essai FAST-3, cinq patients du groupe recevant le placebo (10,9 %) ont signalé un effet indésirable grave.
- Dans l'essai FAST-3, un patient dans le groupe recevant le placebo a abandonné l'étude en raison d'effets indésirables. Dans l'essai FAST-1, aucun patient n'a abandonné l'étude en raison d'effets indésirables.
- Dans l'essai FAST-3, 100 % des patients du groupe recevant l'icatibant ont eu une réaction au site d'injection contre 58,7 % des patients dans le groupe recevant le placebo. Dans l'essai FAST-1, 96,3 % des patients du groupe recevant l'icatibant ont eu une réaction au site d'injection contre 27,6 % des patients dans le groupe recevant le placebo. Les symptômes au site d'injection incluaient l'érythème, le gonflement, la brûlure, les démangeaisons, la sensation de chaleur et la douleur cutanée.

Cout et rentabilité

Le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts comparant l'icatibant au Berinert accessible par l'entremise du programme de la Société canadienne du sang (SCS). L'hypothèse d'une efficacité similaire était fondée sur les résultats d'une comparaison indirecte de traitements (CIT) financée par le fabricant. L'analyse a été menée du point de vue du payeur public canadien. Le coût unitaire de Berinert a été estimé à partir du rapport annuel de la SCS. L'horizon temporel utilisé pour l'analyse consistait en la durée d'une crise d'OAH, estimée à 96 heures et devait inclure l'apparition du soulagement des symptômes (point d'arrêt primaire de la plupart des essais pertinents). Le fabricant a rédigé son scénario de référence sur la supposition qu'une seule injection sous-cutanée d'icatibant par crise était nécessaire. La posologie de Berinert était basée sur la répartition des poids des patients dans les essais FAST-1 et FAST-2. Lorsque le fabricant s'est tout particulièrement concentré sur les coûts des médicaments, il a noté que l'icatibant était plus cher que Berinert avec xxx \$ de plus par crise d'OAH (xxxxx \$ contre 2 569 \$). En raison de sa voie d'administration plus pratique (sous-cutanée pour l'icatibant et intraveineuse pour Berinert), le fabricant suppose que l'autoadministration à domicile est plus fréquente avec l'icatibant que Berinert, et que Berinert est uniquement administré en milieu hospitalier. Par conséquent, on suppose que les coûts de formation, d'administration, de surveillance et de soutien thérapeutique sont inférieurs avec l'icatibant qu'avec Berinert (132 \$ contre 515 \$). Le fabricant a indiqué que le coût total moyen de l'icatibant par crise d'OAH (xxxxx \$) est inférieur à celui de Berinert (3 084 \$), d'où une économie de coût prévue de xxx \$ par crise d'OAH.

Le PCEM a fait état des limitations importantes suivantes dans l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant :

- La CIT était limitée par une hétérogénéité significative entre les essais cliniques inclus, ce qui engendre une incertitude quant à l'efficacité comparative de l'icatibant et de Berinert.
- Le fabricant n'a pas tenu compte de la variation de poids dans la détermination du nombre de flacons de Berinert requis par crise d'OAH.
- D'après les commentaires de l'expert clinique, bien que l'icatibant soit susceptible d'être associé à une réduction des coûts de formation, d'administration, de surveillance et soutien thérapeutique par rapport à Berinert, le fabricant risque d'avoir sous-estimé le pourcentage de patients s'autoadministrant Berinert.

Compte tenu de l'incertitude liée à l'utilisation de médicaments et aux coûts administratifs réels, le coût de l'icatibant pourrait générer une économie allant de xxx \$ par crise (chez les patients pesant > 75 kg et ≤ 100 kg) à un coût additionnel de xxx \$ par crise (chez les patients pesant > 50 kg et ≤ 75 kg), comparativement à Berinert – en supposant qu'une seule injection d'icatibant ne soit requise.

Si on n'observe uniquement les coûts des médicaments, et si une seule injection d'icatibant est requise (xxxxx \$ par seringue de 30 mg), le coût est similaire à celui de Berinert (2 169 \$ par crise par patient pesant entre > 50 kg et ≤ 75 kg ou 2 892 \$ par crise par patient pesant > 75 kg et ≤ 100 kg). Par contre, lorsque plus d'une injection est requise (xxxxx \$ à xxxxx \$ par crise pour deux ou trois doses), l'icatibant se révèle être plus cher que Berinert.

Autres sujets de discussion :

Le CCEM a noté ce qui suit :

- Pour la majorité des crises d'OAH signalées dans les essais cliniques, une dose unique d'icatibant était suffisante pour soulager les symptômes (par exemple, environ 95 % des 435 crises dans l'essai FAST-3 ont été traitées avec une dose unique d'icatibant). Par ailleurs, il a été noté par l'expert clinique qu'une attention médicale serait probablement bénéfique aux patients qui ne répondent pas à une dose unique d'icatibant.
- L'expert clinique consulté durant l'examen a signalé que nombre de patients souffrant d'OAH sont traités avec danazol à faible dose comme traitement prophylactique contre les crises d'OAH. Cependant, ce médicament n'est pas indiqué pour cet usage clinique au Canada.
- L'icatibant est indiqué pour le traitement des crises aiguës d'OAH chez les adultes présentant un déficit en inhibiteur de la C1-estérase. Toutefois, son utilisation pourrait peut-être s'étendre au traitement prophylactique contre les crises d'OAH ou chez les enfants atteints d'OAH, mais ces deux indications ne sont actuellement pas approuvées.
- Les essais FAST-1 et FAST-3 n'ont pas évalué l'autoadministration de l'icatibant. Cependant, une étude ouverte non randomisée (*Evaluation of the Safety of Self-Administration with Icatibant*; N = 97) a démontré que l'autoadministration comportait un DASS semblable à celui signalé dans l'essai FAST-3.
- Le plan d'étude de l'essai FAST-1 comportait des limitations importantes, ce qui restreint le CCEM dans sa capacité de tirer des conclusions concernant l'efficacité de l'icatibant en se basant sur cet ECR. Les questions d'importance particulière incluent : l'utilisation accrue des médicaments de secours dans le groupe traité avec le placebo par rapport au groupe traité avec l'icatibant, le manque de puissance statistique du point d'arrêt primaire et la sélection

d'un point d'arrêt primaire qui n'est pas représentatif de tous les symptômes ressentis lors d'une crise (c.-à-d., DASSP).

- Presque tous les patients dans les groupes recevant l'icatibant (96,3 % et 100 %) ont manifesté une réaction au site d'injection par rapport à une proportion beaucoup plus faible de patients dans le groupe recevant le placebo (27,6 % et 58,7 %). Ce qui traduit peut-être une prise de conscience de l'attribution du traitement par les patients et enquêteurs.

Lacunes de la recherche :

- Les preuves sur l'utilisation de l'icatibant dans le traitement des crises laryngées d'OAH sont limitées.
- Il n'existe aucune comparaison directe entre l'icatibant et Berinert pour le traitement des crises d'OAH.
- Il n'existe aucune donnée évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'icatibant chez les enfants atteints d'OAH.

Membres du CCEM :

D^{re} Lindsay Nicolle (présidente), D^r James Silvius (vice-président), D^{re} Silvia Alessi-Severini, D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, M. Frank Gavin, D^r Peter Jamieson, M. Allen Lefebvre, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk, et D^r Adil Virani.

Réunion du 19 novembre 2014

Membres absents :

Aucun

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos de ce document :

Le CCEM formule ses recommandations ou conseils aux régimes d'assurance-médicaments participants au PCEM. Les examens cliniques et pharmacoéconomiques du PCEM reposent sur des informations publiées et non publiées disponibles jusqu'au moment où le CCEM a délibéré sur l'examen et émis une recommandation ou publié un compte rendu de ses conseils. L'information des patients fournie par les groupes de patients canadiens est incluse dans les commentaires du PCEM et utilisée dans les délibérations du CCEM.

Le fabricant a examiné ce document et a demandé la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a expurgé les renseignements confidentiels demandés conformément à la *CDR Confidentiality Guidelines*.

Les recommandations du CCEM ou comptes rendus de ses conseils ne remplacent pas les soins qu'un professionnel fournit à un patient en particulier ni ne sont-elles destinées à remplacer les conseils professionnels.

L'ACMTS n'est juridiquement pas responsable de tout dommage découlant de l'utilisation ou de la mauvaise utilisation de l'information contenue ou implicite dans le présent document.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM — 19 novembre 2014

Avis de recommandation finale — le 19 décembre 2014

© ACMTS 2014

Page 7 de 8

Programme commun d'évaluation des médicaments

Les déclarations, conclusions et opinions qui y sont exprimées ne reflètent pas nécessairement le point de vue de Santé Canada ou des gouvernements provinciaux et territoriaux, du gouvernement fédéral ou du fabricant.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM — 19 novembre 2014

Avis de recommandation finale — le 19 décembre 2014

© ACMTS 2014

Page 8 de 8