



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

LOMITAPIDE

(Juxtapid — Aegerion Pharmaceuticals inc.)

Indication : l'hypercholestérolémie familiale homozygote

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas ajouter le lomitapide aux listes de médicaments assurés dans la réduction du taux de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (cholestérol LDL) chez les adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo).

Motifs de la recommandation :

1. Les données sur l'efficacité se limitent à des paramètres substitutifs évalués dans le cadre d'une seule étude pivot (N = 29) de structure ouverte sans groupe témoin. Bien que le lomitapide soit associé à une baisse statistiquement significative du cholestérol LDL par rapport au taux initial (-40,1 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de -51,9 % à -28,2 %), il n'y a pas de données probantes permettant au Comité d'évaluer l'effet cardiovasculaire bénéfique du lomitapide.
2. Le lomitapide occasionne des incidents hépatiques indésirables notables. La majorité des participants (18 sur 23; 78,3 %) d'un essai clinique ouvert de phase 3 ont présenté une stéatose hépatique (lipides hépatiques > 5,6 % sur la foi de la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire), dont les conséquences à long terme sont inconnues. L'HFHo est une affection chronique, et il est prévu que le lomitapide soit utilisé à long terme dans cette indication; par conséquent, il importe d'évaluer l'importance clinique de la hausse observée des lipides hépatiques, y compris le risque d'évolution vers la stéatohépatite et la cirrhose.

Contexte :

Le lomitapide inhibe la protéine de transfert des triglycérides et, ce faisant, perturbe l'assemblage de l'apolipoprotéine B-100 au foie, empêche la formation de lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et ainsi abaisse le taux de cholestérol LDL.

Santé Canada a autorisé la commercialisation du lomitapide en complément au régime alimentaire faible en gras et à des hypolipidémiants, avec ou sans aphérese pour extraire les lipoprotéines de basse densité, pour abaisser le taux de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (cholestérol LDL) chez l'adulte atteint d'HFHo. La dose initiale est de 5 mg par la voie orale une fois par jour, elle passe à 10 mg par jour deux semaines plus tard. Elle augmente ensuite à intervalles de quatre semaines à 20 mg, puis à 40 mg, jusqu'au maximum de 60 mg

Programme commun d'évaluation des médicaments

par jour conformément aux normes d'innocuité et à la tolérabilité. Le médicament est offert en capsules de 5 mg, de 10 mg et de 20 mg.

Résumé des considérations du CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique d'essais cliniques comparatifs et randomisés et d'études pivots, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux.

Observations de patients

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

- Il n'est pas rare que la personne atteinte d'hypercholestérolémie familiale subisse des complications cardiovasculaires, notamment l'athérosclérose, l'accident vasculaire cérébral (AVC), la fibrillation auriculaire, la douleur thoracique et la crise cardiaque, ce qui nécessite des interventions médicales ou chirurgicales à l'hôpital.
- Au titre des répercussions psychologiques de la maladie, mentionnons l'anxiété omniprésente générée par l'impression d'être une « bombe à retardement » au vu des complications et des décès liés à la maladie dans la famille et du fait que les traitements actuels n'atténuent pas suffisamment le risque cardiovasculaire personnel élevé.
- La majorité des patients se prêtent à l'aphérèse thérapeutique à un intervalle d'une à trois semaines. Ce traitement est astreignant et pénible et il perturbe l'horaire à l'école ou au travail et les activités sociales. Certains sont tellement fatigués à la suite de l'aphérèse qu'ils réduisent leur présence au travail ou à l'école, passant d'un horaire à temps plein à un horaire à temps partiel. Les patients souhaiteraient avoir à leur disposition un traitement médicamenteux qui permettrait de réduire la fréquence de l'aphérèse.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM couvre une étude de phase 3 (UP1002/AEGR-733-005), multinationale, de devis ouvert, à un seul bras, sans groupe témoin, comptant 29 participants atteints d'HFHo. Cette étude comporte deux phases : une phase d'évaluation de l'efficacité de 26 semaines, durant laquelle le médicament est administré à la dose maximale tolérée selon un protocole d'ajustement forcé de la posologie (de 5 mg à 60 mg par jour), et une phase d'évaluation de l'innocuité de 52 semaines, durant laquelle la dose établie à la phase précédente est maintenue jusqu'à la semaine 78. Tous les participants prennent le lomitapide en plus d'un traitement hypolipidémiant de fond. Aucune modification de ce traitement de fond, y compris l'aphérèse, n'est autorisée durant la phase d'évaluation de l'efficacité; cependant, ce traitement peut être modifié à la phase subséquente.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a retenu les critères que voici :

- La variation en pourcentage du taux de cholestérol LDL et d'autres paramètres lipidiques au terme de la première phase de 26 semaines.
- La fréquence de l'aphérèse thérapeutique

- Les événements indésirables dans l'ensemble, les événements indésirables graves et les abandons pour cause d'effets indésirables.

La variation en pourcentage du taux de cholestérol LDL au terme de 26 semaines constitue le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans l'étude UP1002/AEGR-733-005.

Efficacité

- Le traitement par le lomitapide s'accompagne d'une baisse en pourcentage statistiquement significative du taux de cholestérol LDL par rapport au taux initial (–40,1 %; IC à 95 % de –51,9 % à –28,2 %). À chaque visite, la baisse du cholestérol LDL est statistiquement significative, et elle cumule à un nadir de –45,0 % à la semaine 18, puis l'on observe une légère tendance haussière du taux, la baisse étant de –40,7 % à la semaine 22.
- Au terme de 26 semaines, la réduction du cholestérol lié aux lipoprotéines autres que celles de densité élevée (cholestérol non-HDL) par rapport au taux initial est statistiquement significative (–40,0 %; IC à 95 % de –51,3 % à –28,8 %). À l'instar du taux de cholestérol LDL, le taux de cholestérol non-HDL baisse un peu plus, dans une mesure statistiquement significative, à chaque visite (sauf à celle de la 2^e semaine) pour atteindre un nadir de –52,7 % à la semaine 18, puis on observe une légère tendance haussière, la baisse étant de –46,7 % à la semaine 22.
- Le lomitapide amène une réduction statistiquement significative des paramètres lipidiques que voici (variation en pourcentage [écart type]) : cholestérol total (–36,4 % [28,2]; $P < 0,001$); apolipoprotéine B (–39,4 % [30,0]; $P < 0,001$); triglycérides (–29,0 % [55,7]; $P = 0,009$); cholestérol VLDL (–28,6 % [57,5]; $P = 0,012$); apolipoprotéine A1 (–6,5 % [16,1]; $P = 0,038$). La variation du taux de cholestérol HDL par rapport au taux initial n'est pas statistiquement significative (–6,9 % [19,8]; $P = 0,072$).
- Durant la phase d'évaluation de l'efficacité de 26 semaines, la modification de la fréquence de l'aphérèse n'était pas autorisée. Des 13 participants soumis à l'aphérèse au début de la phase d'évaluation de l'innocuité, 3 (23,1 %) ont pu cesser complètement l'aphérèse et 3 autres (23,1 %) ont pu allonger l'intervalle entre les séances d'aphérèse jusqu'à la semaine 78.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La fréquence globale des incidents indésirables durant la phase d'évaluation de l'efficacité de 26 semaines et durant la phase d'évaluation de l'innocuité de 52 semaines est sensiblement la même (respectivement de 93,1 % et de 91,3 %). La diarrhée, la nausée, les vomissements sont les incidents indésirables les plus courants dans les deux phases, quoique la fréquence de ces incidents soit plus élevée au cours de la phase d'évaluation de l'efficacité (79,3 %, 62,1 % et 27,6 %) qu'à l'autre (34,8 %, 30,4 % et 21,7 %).
- La proportion de patients subissant un événement indésirable grave est de 10,3 % durant la phase d'évaluation de l'efficacité et de 0 % à la phase subséquente.
- Les abandons pour cause d'effets indésirables sont le lot de 13,8 % des patients à la phase d'évaluation de l'efficacité et de 0 % à la phase d'évaluation de l'innocuité.

Coût et rentabilité

L'analyse coûts-conséquences du fabricant présente les coûts et les résultats cliniques ayant trait au lomitapide en tant que traitement d'appoint aux soins usuels qui englobent le traitement hypolipidémiant avec ou sans échange de plasma, par comparaison avec les soins usuels seulement, chez l'adulte atteint d'HFHo. La perspective est celle du système de santé public

canadien et l'horizon temporel s'étale sur cinq ans. Le taux de cholestérol LDL est le marqueur substitutif dans la prévision de la réduction du risque d'incidents cardiovasculaires associée au lomitapide couplé aux soins usuels comparativement aux soins usuels seuls. Ce postulat s'inspire d'études rétrospectives portant sur des statines (pas le lomitapide) démontrant qu'une modeste baisse du cholestérol LDL se traduit par une réduction de la morbidité et de la mortalité. Les couts sont ceux du médicament, de l'échange de plasma (26 séances par an) et des principaux incidents indésirables cardiaques (infarctus du myocarde, interventions coronaires, autres interventions vasculaires, accidents vasculaires cérébraux et décès d'origine cardiovasculaire). L'analyse repose sur l'hypothèse d'un taux de cessation du traitement de 21 % la première année et de 0 % les années suivantes. En cas d'arrêt de traitement, le cout est celui d'une demi-année de traitement et l'effet bénéfique correspond à la moitié de celui d'une année de traitement. Le taux d'observance thérapeutique dans le groupe traité par le lomitapide est de 88 % la première année et de 100 % les années suivantes. Le fabricant estime que, dans la période de cinq ans, le lomitapide couplé aux soins usuels produit une réduction des incidents cardiovasculaires allant de 45 % à 57 % comparativement aux soins usuels seuls.

Le PCEM juge que certains aspects de l'évaluation économique du fabricant en limitent la portée :

- L'efficacité comparative du lomitapide couplé aux soins usuels et des soins usuels seuls n'a pas été déterminée selon les preuves disponibles; la validité de la variation du taux de cholestérol LDL comme indicateur substitutif de résultats tels les incidents cardiovasculaires ou les décès d'origine cardiovasculaire chez les patients atteints d'HFHo n'est pas établie avec certitude.
- Le fabricant postule que des patients traités par le lomitapide pourront interrompre le traitement ou réduire la fréquence de l'aphérèse, mais cela pourrait ne pas se produire en raison de la gravité de la maladie.
- Le fabricant ne tient pas compte du cout de la surveillance périodique de la fonction hépatique et de l'accumulation de lipides hépatiques, ni du cout de la prise en charge de ces incidents indésirables, de fréquence accrue avec le lomitapide; il aurait dû le faire.
- Les caractéristiques des patients incorporées à la modélisation sont issues d'une étude au très petit échantillon, et ces données ne s'appliquent pas à la population canadienne.

Dans sa propre analyse, le PCEM pose comme hypothèse que les patients traités par le lomitapide continueront de se soumettre à l'échange de plasma toutes les deux semaines. En vertu de cette analyse, le cout annuel par patient traité par le lomitapide serait de 310 132 \$, alors que le cout annuel des soins usuels serait de 14 339 \$ par patient.

Les analyses cout-efficacité exploratoires du PCEM reprenant les effets bénéfiques indiqués par le fabricant en arrivent à un rapport cout-efficacité différentiel (RCED) qui varie de 13,5 millions de dollars par intervention coronaire évitée à 512 millions de dollars par accident vasculaire cérébral évité. Toutefois, comme la corrélation entre la variation du taux de LDL et les effets bénéfiques indiqués est incertaine, la prudence est de mise dans l'interprétation de ces résultats. L'efficacité comparative du lomitapide couplé aux soins usuels, par rapport aux soins usuels seuls, son impact sur la qualité de vie et en conséquence sa rentabilité demeurent inconnus.

Au prix de 1 040 \$ par jour (il est mentionné que le cout par patient est plafonné à 1 040 \$ par jour, quel que soit la dose prescrite ou le dosage du médicament remis au patient), le cout annuel du traitement par le lomitapide s'élève à 379 600 \$.

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ceci :

- Le protocole de l'étude pivot n'autorise pas la modification du traitement hypolipidémiant concomitant à la phase d'évaluation de l'efficacité de 26 semaines, mais il l'autorise à la phase suivante d'évaluation de l'innocuité. Un tel devis empêche l'évaluation robuste de l'effet du lomitapide sur la nécessité ou la fréquence de l'aphérese thérapeutique.
- Le PCEM note que le critère d'inscription proposé par le fabricant ne permet pas de sélectionner avec exactitude les patients atteints d'HFHo. Un grand nombre de mutations des gènes en cause dans l'HFHo ont été cernées, dont près de 900 du récepteur LDL seulement. Il est peu probable que le diagnostic d'HFHo soit posé sur la seule foi de la présence ou de l'absence de mutations des gènes du récepteur LDL, de l'apolipoprotéine B de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) ou de la protéine adaptatrice de l'hypercholestérolémie autosomique récessive. Le diagnostic et la décision d'amorcer le traitement de l'HFHo doivent se fonder sur des paramètres cliniques précis, notamment un seuil de cholestérol LDL établi. Le PCEM n'a pu relever de seuil de cholestérol LDL précis auquel le traitement par le lomitapide devrait être institué.

Lacunes de la recherche :

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

- L'effet du lomitapide sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires, qui reste à déterminer, et l'innocuité à long terme du médicament qui devra être évalué davantage. Conformément aux exigences postcommercialisation de la Food and Drug Administration aux États-Unis et de l'Agence européenne des médicaments, le fabricant a entrepris une étude de cohorte observationnelle de longue durée et il a mis sur pied un registre mondial qui lui permettra d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du lomitapide dans le traitement de l'HFHo. Le registre devrait renfermer de l'information sur 300 patients et le suivi s'étendre sur 10 ans.
- L'impact du lomitapide sur la qualité de vie des patients n'a pas été évalué.

Membres du CCEM :

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

Réunion du 18 mars 2015

Absences :

Un membre est absent.

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 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.