



RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

ÉCULIZUMAB

(Soliris – Alexion Pharmaceuticals, Inc.)

Indication : hémoglobinurie paroxystique nocturne

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que l'éculizumab au prix indiqué dans la présentation ne soit pas inscrit sur la liste des médicaments assurés.

Motif de la recommandation :

Dans l'essai clinique comparatif et randomisé (ECR) et à double insu examiné dans l'étude méthodique du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'éculizumab produit une réduction significative tant sur le plan statistique que clinique de l'hémolyse par rapport au placebo. À plus de 500 000 \$ par an, le coût du traitement par l'éculizumab est extrêmement élevé. Sans une baisse considérable du prix, l'éculizumab ne peut être considéré comme une option rentable. Selon les estimations du PCEM, le coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité de l'éculizumab associé au traitement symptomatique s'établit à 2,4 millions de dollars comparativement au traitement symptomatique seul, d'après les données tirées de l'essai clinique de 26 semaines qui, selon toute apparence, n'évalue pas dans toute leur ampleur les avantages quant à la qualité de vie dans l'affection chronique.

À souligner :

En vertu des critères usuels, l'éculizumab n'est pas une option rentable, quoique la rentabilité ne soit qu'un des éléments pris en considération par les régimes d'assurance médicaments dans leur prise de décisions sur le financement. D'aucuns font valoir que le coût des médicaments employés dans le traitement des maladies rares est élevé en raison du petit nombre de patients à qui ils sont destinés.

Contexte :

Santé Canada a autorisé la mise en marché de l'éculizumab dans l'indication de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) afin d'atténuer l'hémolyse. Le médicament est un anticorps monoclonal qui se lie à la protéine C5 du complément, inhibant ainsi l'activation de la voie terminale du complément qui entraîne l'hémolyse vasculaire.

La posologie recommandée par Santé Canada est de 600 mg par la voie intraveineuse (IV) une fois par semaine durant quatre semaines, puis de 900 mg IV la cinquième semaine et, enfin, de 900 mg IV tous les 14 jours dans la phase d'entretien. Le médicament se vend en flacons de 300 mg à usage unique renfermant 10 mg d'éculizumab le ml dans une solution sans agent de conservation destinée à la perfusion intraveineuse.

Les personnes atteintes d'HPN sont porteuses d'une mutation génétique qui les rend dépourvues de protéines à ancre GPI (glycosylphosphatidylinositol) sur la membrane des cellules sanguines. Ainsi prolifèrent par clonage des cellules sanguines anormales vulnérables à la destruction par l'activation de la voie terminale du complément, qui prend la forme de l'hémolyse vasculaire. Ces cellules sanguines sont soit normales (type I), soit partiellement dépourvues de GPI (type II), soit totalement dépourvues de GPI (type III). Affection non maligne, l'HPN peut abrégé l'espérance de vie, occasionner une morbidité accablante, dont la thrombose, la cytopénie, des lésions aux organes vitaux, réduire la qualité de vie et entraîner de la fatigue. La prise en charge consiste principalement en un traitement symptomatique englobant des transfusions sanguines et des médicaments, comme l'anticoagulant, le corticostéroïde et l'immunosuppresseur. La greffe de moelle osseuse représente une option thérapeutique dans certains cas. L'éculizumab, s'il est prescrit, devra l'être à long terme.

Synthèse des constatations du CCCEM :

Le Comité a examiné l'évaluation du PCEM, à savoir une étude méthodique d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) et d'essais cliniques ouverts non randomisés sur l'éculizumab, portant sur au moins 10 patients, et l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. À la demande du fabricant, le PCEM a consenti à examiner la présentation en priorité.

Essais cliniques

L'étude méthodique du PCEM couvre un ECR à double insu, parrainé par le fabricant, et trois essais cliniques ouverts non randomisés, parrainés par le fabricant eux aussi, sur l'éculizumab. Le Comité s'est concentré sur les résultats de l'ECR.

L'étude TRIUMPH (N = 87) est un ECR à double insu qui évalue l'efficacité de l'éculizumab dans l'HPN en 26 semaines, par rapport au placebo. L'éculizumab est administré par la voie IV à une dose de charge de 600 mg tous les sept jours durant quatre semaines, puis à la dose de 900 mg sept jours plus tard (cinquième semaine) et de 900 mg tous les 14 jours par la suite.

L'étude TRIUMPH a recruté des personnes ayant dû subir au moins quatre transfusions dans les 12 mois précédant l'admission à l'étude et dont la numération plaquettaire est d'au moins 100 000 cellules le mm³. Les participants ont été répartis dans des groupes en fonction du nombre de transfusions nécessaires au moment de référence. Ils ont dû se faire vacciner contre *Neisseria meningitidis* au moins 14 jours avant de commencer le traitement par l'éculizumab. Le protocole de l'étude autorise les médicaments concomitants (anticoagulant, corticostéroïde systémique, androgène, immunosuppresseur, érythropoïétine, supplément de fer et d'acide folique) pourvu que leur dose soit stable. Parce que le protocole n'autorise pas la modification des traitements médicamenteux, l'impact de l'éculizumab sur le traitement symptomatique est inconnu. Les abandons sont peu nombreux comme l'illustre le fait que 98 % des participants (85 sur 87) terminent l'étude.

Les trois essais cliniques non randomisés sont des études prospectives ouvertes commanditées par le fabricant :

- L'étude SHEPHERD (N = 97) est un essai clinique multinational de structure avant-après sur l'innocuité à long terme de l'éculizumab durant 52 semaines. Comparativement à l'étude TRIUMPH, elle a appliqué des critères moins restrictifs au recrutement, notamment en ce qui concerne le nombre de transfusions et la présence de thrombocytopénie.

- L'étude C02-001 (N = 11) examine la tolérabilité, l'efficacité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'éculizumab. Au terme du traitement initial de 12 semaines, les participants étaient admissibles aux phases de prolongation subséquentes allant jusqu'à 104 semaines.
- L'étude C07-001 (N = 29) est un essai clinique inédit évaluant l'éculizumab administré durant 12 semaines à des Japonais atteints d'HPN. Ses critères d'inclusion sont les mêmes que ceux de l'étude SHEPHERD.

Le Comité a également examiné les phases de prolongation ouvertes de ces études, dont l'étude E05-001 (N = 195, jusqu'à 104 semaines), qui évalue les effets néfastes à long terme de l'éculizumab chez les participants des études TRIUMPH, SHEPHERD et C02-001.

Dans les quatre études, la proportion des participants dont les hématies sont de type III est en général supérieure à 30 % au moment de référence. Dans l'étude TRIUMPH, cette proportion médiane dans les groupes de l'éculizumab et du placebo est respectivement de 28,9 % et de 32,9 %. Dans les études non randomisées, la proportion médiane varie de 33,5 % à 39,2 %.

Critères de jugement

Les deux critères de jugement principaux de l'étude TRIUMPH sont la stabilisation du taux d'hémoglobine (définie comme étant le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur au taux où la transfusion est nécessaire) et le nombre de concentrés de globules rouges transfusés durant les 26 semaines de l'étude. Le principal critère de jugement des études SHEPHERD et C07-001 est l'hémolyse mesurée par le taux de lactico-déshydrogénase (LDH). Le principal critère de jugement de l'étude C02-001 n'est pas précisé.

Dans le protocole de son étude méthodique, le PCEM a déterminé au préalable d'autres critères de jugement importants. Le Comité s'est attardé à certains de ces critères, soit les incidents thrombotiques, les transfusions évitées, la proportion des cas d'HPN dont les hématies sont de type III, la qualité de vie, dont la variation du degré de fatigue, les effets indésirables graves et les effets indésirables en général.

La qualité de vie est évaluée dans une perspective globale à l'aide de l'échelle *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-Fatigue) et du questionnaire sur la qualité de vie de l'Organisation européenne de recherche et de traitement du cancer (QLQ-C30).

L'étude TRIUMPH n'est pas conçue pour déceler l'effet de l'éculizumab sur la survie ou sur l'incidence des incidents thrombotiques le cas échéant; pourtant, ceux-ci représentent le facteur de risque le plus important de mortalité liée à l'HPN.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- Dans l'étude TRIUMPH, l'éculizumab produit une diminution statistiquement significative de l'hémolyse selon le taux de LDH par rapport au placebo. On dénote également une hausse statistiquement significative du nombre de personnes évitant la transfusion grâce à l'éculizumab.
- Dans l'étude TRIUMPH, le taux d'hémoglobine se stabilise chez 49 % des personnes à qui l'on administre l'éculizumab, mais pas chez les participants du groupe du placebo ($P < 0,001$); ces personnes n'ont pas eu à subir de transfusions durant les 26 semaines de l'étude. Le groupe de l'éculizumab se caractérise également par une diminution statistiquement significative du nombre de concentrés de globules rouges transfusés par rapport au groupe du placebo.
- Les personnes traitées par l'éculizumab voient leur qualité de vie s'améliorer dans une proportion statistiquement significative comparativement à la qualité de vie des personnes du groupe du placebo, comme en témoignent l'échelle FACIT-Fatigue et la majorité des sous échelles du QLQ-C30.
- L'étude TRIUMPH ne dénombre pas d'incidents thrombotiques dans le groupe de l'éculizumab et en dénombre un dans le groupe du placebo malgré l'anticoagulation. L'analyse des données agrégatives des phases de prolongation des études TRIUMPH, SHEPHERD et C02-001 révèle une réduction notable du taux d'incidents thrombotiques; toutefois, la validité scientifique de cette constatation est contestable en raison des limites inhérentes aux données rétrospectives et à l'absence de randomisation.
- Les données sur la stabilisation du taux d'hémoglobine, sur les transfusions nécessaires, sur l'hémolyse et sur la qualité de vie issues des trois études non randomisées abondent dans le sens des constatations de l'étude TRIUMPH.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Aucun décès n'est survenu au cours de l'étude TRIUMPH; les effets indésirables graves, les effets indésirables et les abandons pour cause d'effet indésirable sont du même ordre dans les groupes de l'éculizumab et du placebo. L'exacerbation de l'HPN, l'hémolyse, l'anémie et les infections sont les effets indésirables graves les plus fréquents dans les études. La céphalée et la rhinopharyngite sont les effets indésirables le plus couramment rapportés dans les études.
- Le phénomène de l'effet de rebond à la cessation du traitement par l'éculizumab demeure une possibilité théorique. Cette éventualité fait l'objet d'une surveillance à l'heure actuelle; aucun cas n'a été détecté encore, malgré que [REDACTED] patients dont la perfusion d'éculizumab a été [REDACTED], [REDACTED], aient présenté [REDACTED] grave.
- Dans l'étude TRIUMPH, les participants du groupe de l'éculizumab aux prises avec une infection grave sont moins nombreux que ceux du groupe du placebo (2,3 % contre 9,1 %). Dans la même veine, la proportion des participants des études non randomisées atteints d'une infection grave est basse, allant de 3 % à 9 %. Les données ayant trait aux infections peuvent porter à confusion étant donné l'utilisation concomitante de corticostéroïdes et d'immunosuppresseurs, particulièrement dans les essais cliniques non contrôlés.
- Les études examinées ne rapportent aucun cas de méningococcie, mais l'infection s'est manifestée chez [REDACTED] personnes traitées par l'éculizumab (trois au cours d'un essai clinique et [REDACTED] dans la période postcommercialisation). Deux des trois personnes infectées durant

un essai clinique avaient été vaccinées. Une infection est due à [REDACTED] ; il n'y a pas de vaccin protégeant contre cette infection.

Coût et rapport coût efficacité

Le coût du traitement par l'éculizumab est de 539 360 \$ la première année et de 525 876 \$ par an ensuite, selon la posologie recommandée.

Le PCEM a évalué les avantages potentiels sur le plan de la qualité de vie, susceptibles de compenser le coût du médicament. Compte tenu de la fatigue qu'occasionne l'HPN, du temps consacré aux transfusions sanguines et du risque de complications de la transfusion, le Comité estime que la question de la qualité de vie revêt beaucoup d'importance. L'information sur la qualité de vie (scores QLQ-C30) provenant de l'étude TRIUMPH sert de fondement à l'estimation des coefficients d'utilité dans le scénario de l'éculizumab associé au traitement symptomatique et dans le scénario du traitement symptomatique seul; l'estimation repose sur un algorithme validé dans un groupe de personnes atteintes du cancer de l'œsophage. Le coût est celui de l'éculizumab (dans une période de 26 semaines pour correspondre à la durée de l'étude TRIUMPH) et l'on a supposé que l'abstention thérapeutique était de coût zéro. Les éléments de compensation des coûts potentielle, tels les incidents thrombotiques évités, sont minimes en comparaison du coût de l'éculizumab. Selon les estimations du PCEM, le coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité de l'éculizumab associé au traitement symptomatique s'établit à 2,4 millions de dollars comparativement au traitement symptomatique seul, d'après les données tirées de l'essai clinique de 26 semaines qui, selon toute apparence, n'évalue pas dans toute leur ampleur les avantages quant à la qualité de vie dans l'affection chronique. La prise en compte des avantages à long terme ferait sans doute baisser le coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité, mais jamais plus bas que 500 000 \$.

Autres sujets de discussion :

- Le Comité s'est penché sur la question de l'incidence et de la prévalence de l'HPN ; il a examiné les écarts de ces taux et les proportions de cas d'HPN asymptomatiques et de cas d'HPN symptomatiques.
- Le Comité a abordé le sujet de la disparité des définitions de maladie rare.
- Le Comité examine la possibilité que des patients traités par l'éculizumab cessent leur anticoagulothérapie. La monographie du médicament indique que l'effet de l'arrêt de l'anticoagulation durant le traitement par l'éculizumab n'a pas été déterminé; par conséquent, l'anticoagulothérapie ne devrait pas être modifiée sous prétexte du traitement par l'éculizumab.
- L'étude TRIUMPH n'est pas conçue pour déceler l'effet de l'éculizumab sur la survie ou sur l'incidence des incidents thrombotiques, important facteur pronostique de la survie dans l'HPN.
- Le Comité souligne que les personnes traitées par l'éculizumab présentent un risque accru d'infection, particulièrement les infections causées par les microorganismes *Neisseria*, dont *N. meningitidis*, et probablement les infections causées par d'autres microorganismes en « coque », en raison du mécanisme d'action du médicament, soit l'inhibition de la séquence des activités du complément.
- Le Comité discute de l'importance des globules rouges de type III. Le grand nombre de ces cellules associé à d'autres facteurs cliniques augmente la probabilité d'hémolyse et d'incidents thrombotiques.

- Le Comité se demande si un groupe de patients en particulier retireraient beaucoup d'avantages du traitement par l'éculizumab, mais aucune des études examinées ne permet de circonscrire un tel groupe.
- Le Comité aborde le sujet des différences entre les groupes sur le plan des caractéristiques de référence, dont la durée de la maladie, la numération plaquettaire et les causes secondaires. Le Comité juge que l'ampleur de l'effet sur l'hémolyse est telle qu'il annule les répercussions d'un biais potentiel ; il fait remarquer combien il est difficile d'uniformiser les groupes quand l'échantillon est de petite taille et quand le trouble à l'étude est hétérogène comme l'est l'HPN.
- Le Comité examine la place de la greffe de moelle osseuse, qui peut guérir certains cas d'HPN. Cette greffe est habituellement réservée aux personnes gravement malades.
- Au cours des six mois que couvre un récent Compte rendu périodique sur l'innocuité, ■■■ patients ont été traités par l'éculizumab, mais tous ne sont pas atteints de ■■■. L'éculizumab est actuellement à l'étude dans d'autres indications.

Membres du CCCEM présents :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle, Yvonne Shevchuk et Kelly Zarnke, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

Membres du CCCEM absents :

Aucun.

Conflits d'intérêts :

Les membres du CCCEM n'ont pas de conflits d'intérêts à déclarer concernant cette présentation.

À propos du présent document :

Le CCCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation paraissent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCCEM formule sa recommandation.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément au principe de confidentialité du PCEM.

La recommandation finale du CCCEM 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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.