

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS (finale)

INOTERSEN (TEGSEDI — AKCEA THERAPEUTICS)

Indication : le traitement de la polyneuropathie chez l'adulte atteint d'amylose à transthyrétine héréditaire.

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande le remboursement de l'inotersen dans le traitement de la polyneuropathie chez l'adulte atteint d'amylose à transthyrétine héréditaire, sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Diagnostic génétique établi d'amylose à transthyrétine héréditaire.
2. Chez le patient qui :
 - 2.1 manifeste des symptômes de neuropathie au stade précoce, qui s'entend de l'une ou de l'autre de :
 - 2.1.1 l'invalidité d'origine polyneuropathique de stade I à IIIB;
 - 2.1.2 la polyneuropathie amyloïde familiale de stade I ou II;
 - 2.2 ne manifeste pas de symptômes d'insuffisance cardiaque grave (classe III ou IV de la New York Heart Association [NYHA]);
 - 2.3 n'a pas subi de greffe de foie.
3. L'inotersen ne doit pas être combiné avec un autre médicament interférant avec l'acide ribonucléique ou un stabilisateur de la transthyrétine utilisé dans le traitement de l'amylose à transthyrétine héréditaire.

Critères d'arrêt

1. La réponse thérapeutique est évaluée pour la première fois neuf mois après le début du traitement. Par la suite, l'évaluation de la réponse devrait être effectuée tous les six mois pour déterminer s'il y a lieu de poursuivre le traitement.
2. Le traitement par l'inotersen devrait cesser dans l'un ou l'autre des cas suivants :
 - 2.1 le patient est alité pour de bon et ne peut accomplir les activités fondamentales de la vie quotidienne sans assistance;
 - 2.2 le patient reçoit des soins palliatifs de fin de vie.

Condition de prescription

Le médicament est prescrit par un médecin spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'amylose à transthyrétine héréditaire.

Condition relative au prix

Une baisse de prix.

Gamme de produits : Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament

Version : 1.0

Date de publication : 20 décembre 2019

Longueur du rapport : 9 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux Common Drug Review Confidentiality Guidelines.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

INOTERSEN (TEGSEDI — AKCEA THERAPEUTICS)

Indication : le traitement de la polyneuropathie chez l'adulte atteint d'amylose à transthyrétine héréditaire (ATTRh).

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'inotersen dans le traitement de la polyneuropathie chez l'adulte atteint d'ATTRh, sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Diagnostic génétique établi d'ATTRh.
2. Chez le patient qui :
 - 2.1 manifeste des symptômes de neuropathie au stade précoce, qui s'entend de l'une ou de l'autre de :
 - 2.1.1 l'invalidité d'origine polyneuropathique (IOP) de stade I à IIIB;
 - 2.1.2 la polyneuropathie amyloïde familiale (PAF) de stade I ou II;
 - 2.2 ne manifeste pas de symptômes d'insuffisance cardiaque grave (classe III ou IV de la New York Heart Association [NYHA]);
 - 2.3 n'a pas subi de greffe de foie.
3. L'inotersen ne devrait pas être combiné avec un autre médicament interférant avec l'acide ribonucléique ou un stabilisateur de la transthyrétine utilisé dans le traitement de l'ATTRh.

Critères d'arrêt

1. La réponse thérapeutique est évaluée pour la première fois neuf mois après le début du traitement. Par la suite, la réponse devrait être évaluée tous les six mois pour déterminer s'il y a lieu de poursuivre le traitement.
2. Le traitement par l'inotersen devrait cesser dans l'un ou l'autre des cas suivants :
 - 2.1. le patient est alité pour de bon et ne peut accomplir les activités fondamentales de la vie quotidienne sans assistance;
 - 2.2. le patient reçoit des soins palliatifs de fin de vie.

Condition de prescription

Le médicament est prescrit par un médecin spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'ATTRh.

Condition relative au prix

Une baisse de prix.

Motifs de la recommandation

1. Un essai comparatif randomisé (ECR) de phase II/III à double insu mené auprès d'adultes atteints d'ATTRh chez qui une mutation du gène et des dépôts de substance amyloïde ont été détectés (NEURO-TTR, N = 172) démontre que l'inotersen est associé à un déclin de la fonction neurologique statistiquement plus lent que celui observé dans le groupe témoin sur la foi du score mixte modifié d'incapacité neurologique (mNIS+7 pour Modified Neurologic Impairment Score + 7), version Ionis (mNIS+7_{Ionis}); la différence entre les moyennes des moindres carrés (DMMC) du groupe de l'inotersen et du groupe du placebo à 66 semaines est de -19,73 points avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % de -26,43 à -13,03. L'inotersen améliore également la qualité de vie liée à la santé (QVLS) comparativement au placebo à 66 semaines, selon le questionnaire Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN) : DMMC de -11,68 points avec un IC à 95 % de -18,29 à -5,06.
2. Il y a un besoin à combler dans le traitement de la polyneuropathie chez les patients atteints d'ATTRh. Aucun médicament efficace indiqué dans ce cas, comme le patisirane, n'est remboursé à l'heure actuelle.
3. Les patients de l'étude NEURO-TTR ont une neuropathie de stade précoce. Environ les deux tiers des patients répartis de manière aléatoire dans le groupe de l'inotersen ont une PAF de stade I, alors que les autres ont une PAF de stade II. À l'heure actuelle, aucune donnée probante ne permet d'évaluer l'effet de l'inotersen dans le traitement de la polyneuropathie plus grave que celle des patients de l'étude NEURO-TTR.
4. L'essai NEURO-TTR a exclu les personnes ayant subi une greffe de foie; il n'y a donc pas de données probantes à l'appui de l'utilisation de l'inotersen dans cette population de patients.

5. Le fabricant propose son médicament au prix de 8 076,92 \$ la seringue préremplie; le coût annuel du traitement est d'environ 420 000 \$ par patient. Dans la population prise en considération par le CCEM (qui correspond à celle de l'essai clinique), le rapport coût/utilité différentiel (RCUD) de l'inotersen comparativement au traitement symptomatique optimal (TSO) est supérieur à 1,3 million de dollars l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). Au prix indiqué par le fabricant, l'inotersen n'est pas rentable. Il n'a pas été possible de pallier plusieurs limites du modèle et une réduction de prix minimale de 88 % est nécessaire pour que le RCUD de l'inotersen soit de 50 000 \$ l'AVAQ d'après l'estimation la plus plausible de l'ACMTS.

Considérations de mise en œuvre

- L'analyse génétique est nécessaire pour confirmer le diagnostic d'ATTRh, afin de distinguer cette forme d'amylose des autres.
- L'IOP est classée en divers stades comme suit : stade 0 : aucun symptôme; stade I : troubles sensoriels, mais maintien de la capacité de marcher; stade II : atteinte de la marche, mais capacité de marcher sans canne ou béquille; stade IIIA : marche à l'aide d'une canne ou d'une béquille; stade IIIB : marche avec deux bâtons ou béquilles; stade IV : en fauteuil roulant ou alité.
- La PAF est classée en divers stades comme suit : stade 0 : aucun symptôme; stade I : mobilité intacte, neuropathie sensorielle, motrice et autonome aux membres inférieurs principalement légère; stade II : marche avec assistance, progression vers une incapacité modérée aux membres inférieurs et supérieurs et au tronc; stade III : en fauteuil roulant ou alité, neuropathie sensorielle, motrice et autonome grave de tous les membres.
- Dans l'étude NEURO-TTR, la progression de la polyneuropathie est classée selon les stades cliniques proposés par Coutinho. Le stade I (marche sans assistance) correspond au stade I de la PAF et aux stades I et II de l'IOP. Le stade II de Coutinho (marche avec assistance) correspond au stade II de la PAF et aux stades IIIa et IIIb de l'IOP. Enfin, le stade III de Coutinho (en fauteuil roulant ou alité) correspond au stade III de la PAF et au stade IV de l'IOP.

Points de discussion

- L'indication de l'inotersen autorisée par Santé Canada est fondée sur la population de patients qui ont participé à l'étude NEURO-TTR, soit des patients atteints de polyneuropathie des premiers stades. Il n'y a pas de données qui permettraient d'évaluer l'effet de l'inotersen chez d'autres patients, notamment les patients présymptomatiques porteurs d'une mutation génétique confirmée. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS pour les besoins de l'examen sont d'avis qu'il ne serait pas indiqué d'offrir le traitement par l'inotersen aux patients présymptomatiques en raison du caractère hétérogène de l'évolution et de la gravité de l'ATTRh.
- Le Comité discute des principales limites de l'essai NEURO-TTR.
 - De 12 % à 25 % des patients du groupe du placebo et de 19 % à 31 % des patients du groupe de l'inotersen ont été exclus des analyses statistiques de critères d'évaluation de l'efficacité à la semaine 65 ou 66 selon le critère analysé. Plusieurs analyses de sensibilité des critères principaux (score mixte mNIS+7_{Ionis} et score au questionnaire Norfolk QoL-DN) révèlent que les résultats sont sensibles aux données manquantes et que le véritable effet de l'inotersen pourrait être de moindre ampleur que celui observé dans l'analyse principale. Toutefois, la différence entre les groupes en ce qui a trait au score mixte mNIS+7_{Ionis} demeure statistiquement significative même en employant une méthode d'analyse plus prudente. Qui plus est, l'estimation prudente de la différence entre les groupes dépasse les 10 points, écart jugé suffisant par le CCEM pour conclure que l'effet de l'inotersen serait pertinent pour les patients.
 - Les réactions au point d'injection ont pu être interprétées par les patients ou les investigateurs comme étant une indication que le traitement administré était le traitement à l'étude et le nombre de patients qui ont manifesté de telles réactions est disproportionnellement plus élevé dans le groupe de l'inotersen (51 %) que dans le groupe du placebo (12 %). La possible levée de l'insu sur l'affectation des traitements peut avoir introduit un biais dans la mesure de paramètres évalués subjectivement, notamment ceux évalués à l'aide du questionnaire Norfolk QoL-DN, principal critère d'évaluation de l'efficacité; ce biais serait favorable à l'inotersen si les patients estimaient que le traitement à l'étude améliorerait leur état.
- Les données probantes sur l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'inotersen sont rares. Une étude de prolongation à long terme, à un seul groupe et en mode ouvert (l'étude CS3) est en cours; elle durera cinq ans. Seules des analyses intermédiaires (les données disponibles à l'évaluation de l'efficacité à la semaine 52 portent sur environ 72 % des patients recrutés) sont à la disposition du CCEM. Ces données comportent des limites qui tiennent à l'absence d'un groupe comparateur et d'insu, et à la petite taille de l'effectif, et elles sont insuffisantes pour déterminer l'effet à long terme de l'inotersen. Les cliniciens qui prescrivent l'inotersen pour traiter la polyneuropathie chez des patients atteints d'ATTRh devraient inscrire leurs patients à un registre afin de surveiller les résultats obtenus et d'évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'inotersen.

- Comme la maladie est hétérogène dans ses manifestations, l'inotersen pourrait être utilisé chez des patients présentant divers symptômes, notamment des symptômes cardiaques (cardiomyopathie, par exemple). Tous les patients de l'étude NEURO-TTR se rangent dans la classe NYHA I ou II, l'étude ayant exclu les patients des classes NYHA III et IV. L'étude examine un certain nombre de biomarqueurs cardiaques (la partie N-terminale du peptide natriurétique de type B [NT-proBNP]) et des paramètres échocardiographiques (fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG], épaisseur de la paroi ventriculaire gauche, déformation longitudinale) pour étudier l'effet de l'inotersen sur la structure et la fonction cardiaques; toutefois, l'on ne sait pas précisément si ces mesures illustrent un bénéfice clinique direct chez les patients atteints d'ATTRh. De plus, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'inotersen et le placebo sur ces plans. Par conséquent, le bénéfice potentiel de l'inotersen sur le plan cardiaque pour les patients atteints d'ATTRh est incertain.
- Comme l'inotersen est un médicament très onéreux, le Comité estime qu'une mesure objective de l'efficacité est essentielle pour justifier le remboursement continu. Dans l'étude pivot NEURO-TTR, le principal critère d'évaluation, soit le déficit neurologique, est mesuré en fonction du score mNIS+7_{Ionis}. Cependant, les cliniciens experts consultés par l'ACMTS précisent que cet instrument n'est pas en usage dans la pratique clinique pour surveiller l'état des patients et que certains éléments comme l'analyse sensorielle quantitative ne sont pas offerts dans tous les établissements.
- Les patients ayant subi un événement indésirable grave (EIG) et ceux ayant abandonné le traitement pour cause d'effet indésirable (EI) sont plus nombreux dans le groupe de l'inotersen (respectivement 32 % et 14 %) que dans le groupe du placebo (respectivement 22 % et 3 %). Les effets indésirables les plus préoccupants sont la thrombopénie et la glomérulonéphrite; la monographie de l'inotersen présente un plan d'instauration de traitement et de surveillance conçu pour atténuer ce risque.
- Il n'y a pas de données provenant de comparaison directe ou indirecte entre l'inotersen et d'autres traitements de la polyneuropathie reliée à l'ATTRh. Ainsi, l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'inotersen sont inconnues à l'heure actuelle.

Contexte

Santé Canada a autorisé l'usage de l'inotersen dans le traitement de la polyneuropathie de stade I ou II chez l'adulte atteint d'ATTRh. Le médicament est un oligonucléotide antisens qui cible l'acide ribonucléique messager de la transthyrétine. Il est offert en solution destinée à l'injection sous-cutanée, et la posologie recommandée par Santé Canada est de 300 mg (l'équivalent de 284 mg de l'acide parent) une fois par semaine.

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : une revue systématique d'ECR sur l'inotersen et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également pris en compte l'opinion d'un panel de cliniciens experts, spécialistes du traitement de l'ATTRh, et les commentaires de groupes de défense des intérêts des patients à propos des résultats du traitement et d'aspects importants pour les patients.

Résumé des observations de patients

Un groupe de défense des patients, Amyloïdose héréditaire Canada, a présenté un exposé. L'information sur le point de vue de patients provient d'un sondage en ligne auquel ont participé 13 patients atteints d'ATTRh et d'entrevues téléphoniques avec six patients et un aidant qui ont une expérience de l'inotersen. Voici le résumé des principaux commentaires du groupe de défense des patients :

- L'ATTRh est une maladie rare, évolutive, invalidante et mortelle qui touche plusieurs systèmes de l'organisme. Elle entraîne une grave détérioration physique, de la douleur et une souffrance psychologique, sans compter qu'elle entrave la capacité de fonctionner au jour le jour et altère la QVLS.
- Les patients font état d'une réponse insuffisante aux traitements offerts à l'heure actuelle et d'obstacles à l'accès aux traitements. Les traitements offerts sont essentiellement symptomatiques, ils n'agissent pas sur le cours de la maladie. Les patients soulignent le grand besoin à combler en matière d'options destinées précisément au traitement de la maladie.
- Les patients espèrent que l'inotersen atténuera les symptômes de neuropathie, principalement la douleur, améliorera la qualité de vie et freinera l'évolution de la maladie. Deux des six patients traités par l'inotersen l'utilisent depuis plus de quatre ans et ils ont vu leur qualité de vie s'améliorer beaucoup.

Essais cliniques

La revue systématique porte sur un ECR de phase II/III à double insu et comparatif avec placebo, l'étude NEURO-TTR, qui compte 172 patients atteints d'ATTRh qui manifestent de la polyneuropathie de stade I (marche sans assistance) ou II (marche avec assistance) de Coutinho. L'essai a exclu les patients receveurs d'une greffe de foie, les patients de la classe III ou IV de la New York Heart Association (NYHA), les patients aux prises avec de la polyneuropathie de stade III de Coutinho et les patients dont l'espérance de vie prévue est de moins de deux ans. Les participants sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de deux pour un dans les groupes de l'inotersen à la dose de 300 mg (N = 112) et du placebo (N =60), les deux administrés une fois par semaine pendant 65 semaines.

Les abandons de traitement sont plus nombreux dans le groupe de l'inotersen (23,0 %) que dans le groupe du placebo (13,3 %). La principale raison de l'abandon est l'évènement indésirable, qui survient plus fréquemment chez les patients traités par l'inotersen (14,2 %) que chez les patients du groupe du placebo (1,7 %). Au point de départ, les groupes sont différents en ce qui a trait à la neuropathie et à la cardiomyopathie (plus graves dans le groupe de l'inotersen que dans l'autre), ce qui pourrait indiquer une faille dans la répartition aléatoire ou l'insu de l'allocation des traitements. L'étude est à double insu, mais environ le tiers des patients du groupe de l'inotersen a subi un érythème au point d'injection et le cinquième, de la douleur au point d'injection, tandis que l'incidence des réactions au point d'injection dans le groupe du placebo est bien moindre. La réaction au point d'injection a pu être interprétée à raison par les patients ou les investigateurs comme une indication que le traitement administré est le traitement à l'étude. Il n'y a pas d'essais cliniques étudiant l'inotersen par comparaison avec un traitement de référence.

Critères d'évaluation

Le PCEM a déterminé les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a examiné ceux que voici :

- Le questionnaire Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN), instrument d'autoévaluation de l'incidence de la neuropathie sur l'état fonctionnel. Questionnaire sur la QVLS adapté à la maladie, l'instrument a été conçu pour les patients atteints de neuropathie diabétique et il a été validé chez des patients atteints d'ATTRh. La différence minimale d'importance clinique (DMIC) pour ce questionnaire n'a pas été établie.
- La version 2 du Short Form-36 (SF-36v2) : instrument de mesure générique de la QVLS qui produit deux scores composés, le score global de l'état physique et le score global de l'état mental. L'instrument couvre huit domaines : la capacité fonctionnelle physique, l'activité physique, la douleur, la santé en général, la vitalité, le fonctionnement social, l'activité affective et l'état psychologique. Une variation de deux points du score global de l'état physique et de trois points du score global de l'état mental constitue une amélioration importante sur le plan clinique. La fiabilité et la validité du questionnaire SF-36v2 ont été démontrées dans diverses affections, mais pas dans l'ATTRh.
- Le mNIS+7_{ionis} : une mesure mixte de la fonction neurologique. L'instrument a été conçu précisément pour surveiller l'évolution de la polyneuropathie chez les patients atteints d'ATTRh, et il a été validé, mais aucune DMIC n'a été déterminée par la méthode de l'ancre.
- Le Neuropathy Symptoms and Change Score (NSC) : un questionnaire d'autoévaluation couvrant cinq domaines de symptômes : faiblesse musculaire, sensoriel — hypoesthésie, sensoriel — paresthésie, système nerveux autonome — incontinence des sphincters gastro-intestinaux et urinaires, et système nerveux autonome — incontinence non gastro-intestinale ou urinaire. Nous n'avons pas relevé d'information sur la fiabilité et la sensibilité de l'instrument ni sur la DMIC dans la notation pour ce qui est de l'ATTRh ou d'autres troubles neurologiques.
- L'échelle d'invalidité liée à la polyneuropathie (PND) utilisée par les médecins pour classer la gravité de l'ATTRh; elle mesure principalement la marche.
- L'indice de masse corporelle modifié (IMCm) qui tient compte de l'hypoalbuminémie et l'œdème et rend compte avec plus de justesse de l'état nutritionnel dans des affections caractérisées par l'émaciation comme l'ATTRh que l'indice de masse corporelle.
- La structure et la fonction cardiaques : par échocardiographie et dosage du peptide natriurétique de type B.
- Les effets néfastes.

Le principal critère d'évaluation de l'essai NEURO-TTR est un indice mixte formé du score mNIS+7_{ionis} et du score Norfolk QoL-DN à la semaine 66.

L'essai NEURO-TTR étudie des indicateurs de résultat importants pour les patients, dont l'incapacité à accomplir les activités de la vie quotidienne, la neuropathie, la dysautonomie, la QVLS et les répercussions sur la santé mentale. Cependant, il n'offre pas de données sur la douleur, la fatigue, les étourdissements, la dyspnée ou l'enflure des jambes, symptômes qualifiés d'intenses ou d'invalidants par la plupart des patients qui ont fait parvenir des commentaires. Il n'y a pas de données non plus qui permettraient d'évaluer si l'inotersen réduit les hospitalisations ou prolonge l'espérance de vie.

Efficacité

La semaine 66, la DMMC de la variation des scores Norfolk QoL-DN depuis le début de l'étude dans les groupes de l'inotersen et du placebo est de -11,68 points (IC à 95 % de -18,29 à -5,06; différence statistiquement significative favorable à l'inotersen). Dans une analyse de sensibilité qui porte sur tous les patients répartis de manière aléatoire et où les données manquantes sont imputées de manière prudente, la DMMC demeure statistiquement significative et favorable à l'inotersen (-8,56 points; IC à 95 % de -15,42 à -1,71). Comme la DMIC pour ce questionnaire n'a pas été établie, il est difficile de savoir si la différence observée a une portée clinique.

La semaine 66, la DMMC de la variation des scores mNIS+7_{lonis} depuis le début de l'étude dans les groupes de l'inotersen et du placebo est de -19,73 points (IC à 95 % de -26,43 à -13,03; différence statistiquement significative favorable à l'inotersen). Dans une analyse de sensibilité qui porte sur tous les patients répartis de manière aléatoire et où les données manquantes sont imputées de manière prudente, la DMMC demeure statistiquement significative et favorable à l'inotersen (-14,89 points; IC à 95 % de -22,55 à -7,22).

Pour tous les autres résultats d'intérêt, y compris les paramètres cardiovasculaires, les analyses statistiques ne sont pas prévues au plan d'analyse hiérarchique et les différences entre les groupes sur ces plans sont difficiles à interpréter. [REDACTED]

[REDACTED] Pour ce qui est du score d'invalidité (PND), il ne change pas durant la période à l'étude pour la plupart des patients (65 % du groupe de l'inotersen et 71 % du groupe du placebo). [REDACTED]

Effets néfastes (innocuité)

Dans l'essai NEURO-TTR, les patients qui abandonnent le traitement pour cause d'EI sont plus nombreux dans le groupe de l'inotersen (14 %) que dans le groupe du placebo (3 %). Les patients qui subissent un EIG sont également plus nombreux dans le groupe de l'inotersen (32 %) que dans le groupe du placebo (22 %).

Parmi les effets néfastes d'intérêt particulier, les EI oculaires possiblement reliés à une carence en vitamine A se produisent à une fréquence à peu près égale dans les deux groupes (placebo : 20 %; inotersen : 21 %). La proportion de patients en insuffisance rénale est plus grande dans le groupe de l'inotersen (21 %) que dans le groupe du placebo (10 %), et il en va de même du nombre de cas de glomérulonéphrite grave (2 dans le groupe de l'inotersen, aucun dans le groupe du placebo) ou de thrombopénie (13 % des patients du groupe de l'inotersen et 2 % des patients du groupe du placebo).

Cinq décès surviennent dans le groupe de l'inotersen, mais aucun dans le groupe du placebo. Quatre décès sont attribués à la progression ou à une complication de la maladie et un à une hémorragie intracrânienne associée à une numération plaquettaire d'environ $10 \times 10^9/l$, possiblement liée au traitement par l'inotersen.

Cout et rapport cout/efficacité

L'inotersen est offert en seringues préremplies à dose unique; le médicament s'administre par injection sous-cutanée à la dose de 300 mg par semaine. Au prix indiqué par le fabricant, soit 8 077 \$ la seringue, le cout annuel moyen du médicament s'élève à environ 420 000 \$ par patient.

Le fabricant a présenté une analyse cout/utilité comparant l'inotersen au TSO dans le traitement de la polyneuropathie de stade I ou II chez des patients atteints d'ATTRh. L'analyse adopte la perspective d'un payeur public de soins de santé au Canada et s'inscrit dans l'horizon temporel de la vie entière. Un modèle de Markov comprenant des états de santé déterminés en fonction des trois stades Coutinho de la maladie d'après l'état de la marche et le décès est utilisé pour modéliser l'évolution de la maladie. Les patients commencent la modélisation au stade I ou II de la polyneuropathie selon les caractéristiques initiales de l'essai NEURO-TTR. Dans la modélisation, les patients dont la polyneuropathie évolue vers le stade III cessent le traitement. Les probabilités de transition sont obtenues après une mise en correspondance des valeurs Norfolk Total Quality of Life de l'essai NEURO-TTR et des stades Coutinho de la maladie. Les valeurs d'utilité proviennent d'une étude d'utilité brésilienne menée auprès de patients atteints d'ATTRh; ces valeurs sont transformées en un ensemble de valeurs canadien et elles varient au fil du temps, augmentant ou diminuant à chaque cycle selon que le patient est toujours au même stade de la maladie et traité par l'inotersen ou le TSO. Les couts des états de santé sont estimés d'après des entrevues avec des cliniciens canadiens et ils sont fonction du traitement, de sorte que, dans un même état de santé, le cout pour les patients traités par l'inotersen est de 43 % moindre que le cout pour les patients recevant le TSO.

L'ACMTS a relevé plusieurs limites importantes dans l'évaluation économique du fabricant :

- La validité de la technique de mise en correspondance des scores Norfolk TQoL et des stades Coutinho est incertaine.
- Les états de santé du modèle ne rendent pas compte de tous les aspects de l'affection, de sorte que le fabricant a appliqué des valeurs d'utilité et des couts qui sont fonction du traitement.
- Le cout du traitement est sous-estimé. Le modèle tient compte de l'observance du traitement par l'inotersen et postule que les patients qui passent au stade III cessent le traitement, ce qui ne concorde pas avec la pratique clinique.
- Il n'est pas approprié de prendre en comptes les répercussions sur les aidants lorsque la perspective choisie est celle d'un payeur public.
- La méthode de transposition des utilités en un ensemble de valeurs d'utilité canadien est incertaine, les valeurs d'utilité n'ont donc pas de validité apparente.
- Les hypothèses au sujet de l'extrapolation du bénéfice du traitement favorisent l'inotersen au détriment du comparateur.
- Les taux de mortalité utilisés sont fondés sur le stade de polyneuropathie, alors que les principales causes de décès sont d'origine cardiaque.
- Une erreur type fixe est utilisée pour la plupart des paramètres, de sorte que les résultats pourraient ne pas refléter la véritable incertitude de ces paramètres.

Dans son analyse, l'ACMTS a pallié certaines de ces limites : pas de différence sur le plan des valeurs d'utilité en fonction du traitement ou du cout des états de santé, poursuite du traitement par l'inotersen même au stade III, élimination de la désutilité associée à l'aidant, utilisation des valeurs d'utilité originales obtenues auprès de patients Brésiliens en fonction d'un jeu de préférences brésilien, efficacité du traitement qui perdure plus longtemps que la durée de l'essai, pour l'inotersen et le TSO, conformément aux données des semaines 35 à 66 de l'essai NEURO-TTR; utilisation de courbes de survie provenant de la documentation publiée pour estimer la mortalité, observance du traitement par l'inotersen établie à 100 % et utilisation de l'écart-type si possible pour représenter avec plus de justesse l'incertitude des paramètres. L'analyse débouche sur un RCU de 1 322 377 \$ l'AVAQ gagnée pour l'inotersen comparativement au TSO. Pour que l'inotersen soit rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ, son prix devrait baisser de 88 %.

L'ACMTS n'a pu rien changer concernant plusieurs des limites importantes du modèle du fabricant, notamment l'incertitude liée à la structure du modèle et la validité de la modélisation de la progression de la maladie d'après la mise en correspondance des scores Norfolk TQoL rapportés dans l'essai avec les stades Coutinho.

Réunion du 17 juillet 2019 (première réunion)

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Rakesh Patel, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Absences

Aucune

Conflits d'intérêts

Aucun

Réunion du 20 novembre 2019 (reconsidération)

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Rakesh Patel, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Absences

Un membre est absent.

Conflits d'intérêts

Aucun

Réunion du 11 décembre 2019

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Rakesh Patel, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Absences

Aucun

Conflits d'intérêts

Aucun