

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

LANADÉLUMAB (TAKHZYRO — SHIRE PHARMA CANADA ULC)

Indication : La prévention systématique des crises d'angioedème héréditaire chez l'adolescent ou l'adulte.

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du lanadélumab dans la prévention systématique des crises d'angioedème héréditaire (AH) sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Âge minimal de 12 ans.
2. Diagnostic d'AH de type I ou II posé par un médecin spécialiste expérimenté dans le diagnostic de la maladie.
3. Survenue de trois crises d'AH ou plus ayant nécessité un traitement injectable ponctuel dans toute période de quatre semaines avant l'amorce du traitement par le lanadélumab.

Critères de renouvellement

1. Une première évaluation de la réponse au lanadélumab est effectuée trois mois après le début du traitement.
2. La réponse au traitement s'entend d'une diminution du nombre de crises d'AH pour lesquelles un traitement injectable ponctuel a été reçu dans les trois premiers mois de traitement, par rapport à la fréquence des crises avant le traitement.
3. Après la première évaluation, la réponse continue au traitement est évaluée tous les six mois.
4. La réponse continue s'entend de l'absence de hausse du nombre de crises d'AH pour lesquelles un traitement injectable ponctuel a été reçu par rapport au nombre de crises observées avant le traitement par le lanadélumab.

Critères d'arrêt

1. Arrêt du traitement s'il y a réponse insuffisante ou perte de réponse, définies comme suit :
 - 1.1 La réponse insuffisante correspond à l'absence de diminution du nombre de crises d'AH pour lesquelles un traitement injectable ponctuel a été reçu dans les trois premiers mois de traitement.
 - 1.2 La perte de réponse désigne l'augmentation du nombre de crises d'AH pour lesquelles un traitement injectable ponctuel a été reçu par rapport au nombre de crises observées avant le traitement par le lanadélumab.

Conditions relatives à la prescription

1. La prise en charge du patient relève d'un spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'angioedème.
2. Le lanadélumab ne devrait pas être utilisé avec des médicaments employés dans le traitement prophylactique à long terme de l'angioedème (p. ex., inhibiteur de la C1 estérase).
3. Dans l'augmentation de la dose en cas de réponse insuffisante ou de perte de réponse, il ne faut pas dépasser 300 mg toutes les deux semaines.

Condition relative au prix

1. Une baisse de prix.

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

Version : 1.0

Date de publication : Novembre 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 ou d'un tiers ayant fourni des renseignements.

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.

LANADÉLUMAB (TAKHZYRO — SHIRE PHARMA CANADA ULC)

Indication : La prévention systématique des crises d'angioedème héréditaire (AH) chez l'adolescent ou l'adulte.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du lanadélumab dans la prévention systématique des crises d'AH sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Âge minimal de 12 ans.
2. Diagnostic d'AH de type I ou II posé par un médecin spécialiste expérimenté dans le diagnostic de la maladie.
3. Survenue de trois crises d'AH ou plus ayant nécessité un traitement injectable ponctuel dans toute période de quatre semaines avant l'amorce du traitement par le lanadélumab.

Critères de renouvellement

1. Une première évaluation de la réponse au lanadélumab est effectuée trois mois après le début du traitement.
2. La réponse au traitement s'entend d'une diminution du nombre de crises d'AH pour lesquelles un traitement injectable ponctuel a été reçu dans les trois premiers mois de traitement, par rapport à la fréquence des crises avant le traitement.
3. Après la première évaluation, la réponse continue au traitement est évaluée tous les six mois.
4. La réponse continue s'entend de l'absence de hausse du nombre de crises d'AH pour lesquelles un traitement injectable ponctuel a été reçu par rapport au nombre de crises observées avant le traitement par le lanadélumab.

Critères d'arrêt

1. Arrêt du traitement s'il y a réponse insuffisante ou perte de réponse, définies comme suit :
 - 1.1 La réponse insuffisante correspond à l'absence de diminution du nombre de crises d'AH pour lesquelles un traitement injectable ponctuel a été reçu dans les trois premiers mois de traitement.
 - 1.2 La perte de réponse désigne l'augmentation du nombre de crises d'AH pour lesquelles un traitement injectable ponctuel a été reçu par rapport au nombre de crises observées avant le traitement par le lanadélumab.

Conditions relatives à la prescription

1. La prise en charge du patient relève d'un spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'angioedème.
2. Le lanadélumab ne devrait pas être utilisé avec des médicaments employés dans le traitement prophylactique à long terme de l'angioedème (p. ex., inhibiteur de la C1 estérase).
3. Dans l'augmentation de la dose en cas de réponse insuffisante ou de perte de réponse, il ne faut pas dépasser 300 mg toutes les deux semaines (q 2 sem).

Condition relative au prix

1. Une baisse de prix.

Motifs de la recommandation

1. Les données probantes disponibles indiquent que le lanadélumab offre un bénéfice cliniquement significatif aux patients atteints d'AH de type I ou II. Dans l'étude HELP-03, le lanadélumab à la dose de 300 mg q 2 sem produit une réduction statistiquement significative et cliniquement importante de la fréquence des crises d'AH du jour 0 au jour 182. Comparativement au placebo, la réduction en pourcentage de la fréquence moyenne par les moindres carrés (MC) des crises est de 86,9 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -92,828 à -76,150; $P < 0,001$). Toujours par comparaison avec le placebo, le traitement par le lanadélumab à cette dose est également associé à une réduction des indicateurs de résultat que voici : taux de crises d'AH modérées ou graves, fréquence des crises d'AH entraînant une grande morbidité (c.-à-d. crises graves, crises entraînant l'hospitalisation, crises notables sur le plan hémodynamique ou crises laryngées) et fréquence des crises d'AH nécessitant un traitement ponctuel. De plus, le traitement par le lanadélumab à la dose de 300 mg q 2 sem se traduit par une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de la qualité de vie liée à la santé (QVLS), mesurée à l'aide du questionnaire Angioedema Quality of Life (AE-QoL); la QVLS est un critère d'évaluation exploratoire. La différence minimale d'importance clinique pour cet instrument est de six points au score total, ce qu'obtiennent 37 % des patients du groupe du placebo et 81 % des patients du groupe du lanadélumab à la dose de 300 mg q 2 sem (rapport de cotes contre placebo : 7,20; $P = 0,01$).
2. Les essais cliniques qui font l'objet de la revue systématique de l'ACMTS, HELP-03 et HELP-04, ont recruté seulement des patients atteints d'AH de type I ou II; il n'y a donc pas de données probantes cliniques pour justifier le remboursement du lanadélumab dans le traitement d'autres formes d'angioedème.
3. Le lanadélumab n'a pas été étudié en combinaison avec d'autres médicaments utilisés dans le traitement prophylactique à long terme.
4. Par rapport aux autres médicaments destinés à la prophylaxie à long terme, le lanadélumab a l'avantage de ne pas provenir du plasma humain et d'avoir une fréquence d'administration espacée (toutes les deux semaines plutôt que tous les trois ou quatre jours).
5. Le cout annuel du traitement par le lanadélumab administré toutes les deux semaines, soit 533 988 \$, est considérablement plus élevé que celui d'autres inhibiteurs de la C1 estérase. D'après la propre analyse de l'ACMTS du modèle économique du promoteur, le rapport cout/utilité différentiel (RCUD) du lanadélumab comparativement à Cinryze dépasse les six millions de dollars par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). Une baisse de prix minimale de 59 % est nécessaire pour que le RCUD descende sous la barre des 50 000 \$ par AVAQ. Comme il n'y a pas de données sur l'efficacité comparative du lanadélumab et des inhibiteurs de la C1 estérase et que la comparaison de traitements indirecte (CTI) du promoteur comporte des limites, une incertitude considérable persiste quant à l'efficacité clinique relative du lanadélumab et de ces inhibiteurs; en conséquence, le rapport cout/efficacité du lanadélumab est éminemment incertain.

Considérations de mise en œuvre

- Pour poser un diagnostic définitif d'AH de type I ou II, il faut déterminer la concentration et le degré d'activité de la C1 estérase ainsi que le taux de C1q (pour écarter la possibilité d'un angioedème acquis, le lanadélumab n'étant pas indiqué dans le traitement de cette maladie). Comme on ne sait pas dans quelle mesure ces analyses sont offertes et pour éviter d'accroître la charge financière du système public de soins de santé, le CCEM propose que le promoteur veille à l'offre et au financement des tests afin de favoriser la mise en œuvre du remboursement du lanadélumab.
- L'admissibilité au remboursement du lanadélumab peut être déterminée en fonction de la fréquence des crises actuelle pour les patients qui ne reçoivent pas de traitement prophylactique à long terme et en fonction de la fréquence historique pour ceux qui en reçoivent un et qui souhaitent passer au lanadélumab.
- Bien qu'il soit difficile de déterminer un seuil de réduction du nombre de crises d'AH, les cliniciens experts consultés par l'ACMTS estiment qu'une réduction minimale de 50 % du nombre de crises pour lesquelles un traitement ponctuel a été reçu serait pertinente en pratique clinique.
- Les patients en traitement prophylactique à long terme doivent avoir accès à des traitements ponctuels pour juguler les crises aiguës.

Points de discussion

- Il n'y a pas de données probantes comparatives évaluant le bénéfice du lanadélumab par rapport à celui de comparateurs pertinents, soit les inhibiteurs de la C1 estérase, dans la prophylaxie à long terme. La CTI effectuée par le promoteur est limitée

par l'hétérogénéité clinique et méthodologique des études [REDACTED], qui tient notamment aux différents devis ([REDACTED]), durées de traitement ([REDACTED]), critères d'admissibilité ([REDACTED]), protocoles de traitement de secours et traitements prophylactiques à long terme concomitants. Ces différences sont la source d'une incertitude considérable au sujet de l'efficacité comparative du lanadélumab et des inhibiteurs de la C1 estérase. [REDACTED] ne sont pas évalués dans la CTI du promoteur.

- Dans l'étude HELP-03, les patients de moins de 18 ans sont peu nombreux; les instances réglementaires ont toutefois jugé ce nombre raisonnable étant donné la rareté de l'AH. Même si les analyses par sous-groupes de patients de moins de 18 ans sont éminemment incertaines, les estimations ponctuelles sont favorables au lanadélumab dans la comparaison entre lui et le placebo en dépit de la petite taille de l'effectif; les résultats de l'analyse par sous-groupes en fonction de l'âge concordent avec ceux de l'étude dans son ensemble.
- Il n'y a pas de seuil généralement admis de la fréquence des crises d'AH justifiant un traitement prophylactique à long terme. La fréquence moyenne au début de l'étude HELP-03 se situe entre trois et quatre dans une période de quatre semaines, et, de l'avis des cliniciens experts consultés par l'ACMTS, cette fréquence est celle où un traitement prophylactique à long terme serait prescrit dans la pratique clinique.
- Il faut consigner le nombre de crises d'AH à l'instauration du traitement et à toutes les évaluations par la suite pour déterminer la réponse initiale et continue au traitement.
- Dans l'essai HELP-03, le lanadélumab à raison de 300 mg toutes les quatre semaines (q 4 sem) produit une réduction statistiquement significative de la fréquence des crises d'AH du jour 0 au jour 182 comparativement au placebo; la réduction en pourcentage de la fréquence moyenne par les MC est de 73,3 % (IC à 95 % de -82,379 à -59,456; $P < 0,001$). Toutefois, aucune donnée probante n'est disponible pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du lanadélumab à cette posologie chez les patients dont l'état est maîtrisé par le médicament à 300 mg q 2 sem. Les médecins pourraient envisager d'allonger l'intervalle d'administration dans certains cas. Selon les recommandations posologiques de la monographie approuvée par Santé Canada, une fréquence d'administration mensuelle peut être envisagée si l'état du patient est bien maîtrisé (pas de crises) pendant plus de six mois.

Contexte

Le lanadélumab est indiqué dans la prévention systématique des crises d'AH chez l'adolescent ou l'adulte. La posologie recommandée est de 300 mg toutes les deux semaines; cependant, une fréquence d'administration toutes les quatre semaines peut être envisagée si l'état du patient est bien maîtrisé (pas de crises) pendant plus de six mois. Le médicament est offert en flacons à usage unique renfermant 300 mg du principe actif dans 2 ml de solution destinée à l'injection sous-cutanée (SC).

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par l'ACMTS : une revue systématique d'études pivots et de certains protocoles d'étude, la phase de prolongation à long terme d'une étude, une comparaison indirecte et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également pris en compte l'opinion d'un groupe de cliniciens experts dans le traitement de l'AH et les commentaires d'un groupe 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, Angiodème héréditaire Canada, a répondu à l'appel de commentaires de patients sur le lanadélumab. L'information sur le point de vue de patients a été collectée dans le cadre d'un sondage en ligne auprès de patients et d'aidants. Voici le résumé des principales observations du groupe de défense des patients :

- Au vu des répercussions de la maladie sur les patients et du risque continu de crise laryngée potentiellement mortelle, les patients jugent qu'il y a un besoin pressant de traitements préventifs efficaces.
- Une meilleure maîtrise des crises atténuerait l'anxiété et la crainte, omniprésentes chez les patients en raison du caractère imprévisible de ces crises, et réduirait les effets dévastateurs de la maladie sur le travail, les études, les déplacements, l'exercice physique, les tâches ménagères et la vie familiale et sociale.
- Les patients souhaiteraient avoir la possibilité de choisir un médicament en fonction de sa voie d'administration, et, à leurs yeux, l'injection SC est préférable à l'injection intraveineuse (IV). Les traitements par la voie IV nécessitent des déplacements et

prennent beaucoup de temps, en particulier pour les patients qui ont du mal à s'administrer le médicament chez eux. L'administration IV à la maison peut être difficile et entraîner des lésions veineuses ou des inquiétudes quant à l'état des veines après des années de traitement.

- Les patients aimeraient avoir à leur disposition des traitements efficaces qui ne sont pas dérivés du plasma humain.

Essais cliniques

La revue systématique de l'ACMTS porte sur un essai comparatif avec placebo, à répartition aléatoire et à double insu (HELP-03) qui étudie l'effet du lanadélumab chez des patients atteints d'AH de type I ou II. L'essai se déroule en quatre phases :

- Une phase de cessation du traitement prophylactique à long terme (PLT) au cours de laquelle les adultes en traitement PLT le cessent au moins deux semaines avant la phase de rodage. Les adolescents (12 à 18 ans) n'ont pas à cesser le traitement PLT.
- Une phase de rodage de quatre à huit semaines pour déterminer la fréquence de référence des crises d'AH et sélectionner les patients admissibles à la répartition aléatoire, soit seulement ceux dont cette fréquence est d'au moins une crise confirmée par le chercheur par quatre semaines.
- Une phase de traitement à double insu de 26 semaines; les patients admissibles sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 3:2:2:2 dans quatre groupes : le placebo (n = 41), le lanadélumab à la dose de 150 mg q 4 sem (n = 27), le lanadélumab à la dose de 300 mg q 4 sem (n = 28) et le lanadélumab à la dose de 300 mg q 2 sem (n = 27), administrés par injection SC. La répartition aléatoire est stratifiée en fonction de la fréquence de référence des crises établie à la phase de rodage, comme suit : une crise à moins de deux, deux crises à moins de trois ou trois crises ou plus en quatre semaines. L'ACMTS a centré sa revue systématique sur les posologies recommandées par Santé Canada, à savoir 300 mg q 2 sem ou q 4 sem.
- Une phase de suivi : les patients présents au terme de la phase de traitement à double insu ont la possibilité de participer à la phase de prolongation en mode ouvert (HELP-04); ceux qui n'y participent pas sont suivis pendant huit semaines aux fins d'évaluation de l'innocuité et d'autres aspects.

Critères d'évaluation

L'ACMTS a déterminé les critères d'évaluation dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- Les crises d'AH confirmées par le chercheur — Manifestation de symptômes ou de signes caractéristiques d'une crise d'AH à au moins un des emplacements suivants : angioedème périphérique (enflure cutanée à une extrémité, au visage, au cou, au torse ou à la région génito-urinaire); angioedème abdominal (douleur abdominale avec ou sans distension abdominale, nausée, vomissement ou diarrhée); angioedème laryngé (stridor, dyspnée, difficulté à parler et à avaler, serrement de la gorge ou enflure de la langue, du palais, de la luette ou du larynx).
- Le nombre de crises d'AH modérées ou graves confirmées par le chercheur — La gravité de la crise est déterminée par le chercheur en fonction de ce que rapporte le patient : légère (malaise passager ou léger); modérée (limitation de l'activité légère à modérée, un peu d'aide est nécessaire); grave (limitation de l'activité marquée, assistance nécessaire).
- Le nombre de crises d'AH entraînant une grande morbidité — Toute crise présentant au moins une des caractéristiques suivantes : grave, entraînant l'hospitalisation (à l'exception de l'hospitalisation aux fins d'observation pendant moins de 24 heures), importante sur le plan hémodynamique (pression artérielle systolique < 90, hydratation IV nécessaire, ou accompagnée d'une syncope imminente ou avérée) ou laryngée.
- Le délai de première crise d'AH confirmée par le chercheur après la première crise après le jour 0 (après une seule dose de lanadélumab), le jour 14 (à environ 50 % de l'état d'équilibre), le jour 28 (après deux ou trois doses de lanadélumab selon qu'il est administré toutes les quatre ou deux semaines) et le jour 70 (état d'équilibre).
- Le pourcentage de jours sans crise d'AH et la proportion de patients qui n'ont pas subi de crise en un mois, trois mois ou jusqu'à la fin de l'étude (jour 182).
- La qualité de vie selon l'instrument AE-QoL — Questionnaire d'autoévaluation de la QVLS, adapté à l'angioedème, comptant 17 questions couvrant quatre domaines : le fonctionnement, la fatigue et l'humeur, les craintes et la honte, et la nourriture.

Le principal critère d'évaluation de l'étude HELP-03 est le nombre de crises d'AH confirmées par le chercheur dans la période allant du jour 0 au jour 182. Les critères d'évaluation secondaires prévus au protocole, pour lesquels la multiplicité des analyses est prise en compte, sont le nombre de crises d'AH confirmées par le chercheur nécessitant un traitement ponctuel, le nombre de crises d'AH

modérées ou graves confirmées par le chercheur et le nombre de crises d'AH confirmées par le chercheur dans la période allant du jour 14 au jour 182.

Efficacité

Pour ce qui est du principal critère d'évaluation, le lanadélumab aux doses de 300 mg q 4 sem ou q 2 sem produit une réduction statistiquement significative et cliniquement importante de la fréquence des crises d'AH du jour 0 au jour 182. Par comparaison avec le placebo, la réduction en pourcentage de la fréquence moyenne par les MC est respectivement de 73,3 % (IC à 95 % de -82,379 à -59,456; $P < 0,001$) et de 86,9 % (IC à 95 % de -92,828 à -76,150; $P < 0,001$). Le traitement par le lanadélumab est également associé à une réduction de la fréquence des crises d'AH dans l'analyse des données en fonction d'autres périodes (jours 7 à 182, 14 à 182 et 70 à 182). Par rapport au placebo, le traitement par le lanadélumab à la dose de 300 mg s'accompagne d'une réduction des indicateurs de résultat que sont la fréquence des crises modérées ou graves, la fréquence des crises à grande morbidité (crises graves, nécessitant l'hospitalisation, importantes sur le plan hémodynamique ou laryngées) et la fréquence des crises nécessitant un traitement ponctuel. Le promoteur a effectué des analyses des patients qui répondent au traitement selon une réduction minimale des crises de 50 %, 60 %, 70 %, 80 % ou 90 %; dans toutes les analyses, le lanadélumab se révèle supérieur au placebo. Il y a eu peu de crises laryngées ou de crises d'AH ayant nécessité une visite aux urgences ou une hospitalisation.

Le délai médian de première crise d'AH est de [REDACTED] dans le groupe du placebo, de [REDACTED] dans le groupe du lanadélumab à la dose de 300 mg q 4 sem et de [REDACTED] dans le groupe du lanadélumab à la dose de 300 mg q 2 sem.

La différence entre le lanadélumab aux doses de 300 mg q 4 sem et de 300 mg q 2 sem et le placebo pour ce qui est du score total AE-QoL est respectivement de [REDACTED] et de [REDACTED]. La différence minimale d'importance clinique pour cet instrument est de six points au score total, ce qu'obtiennent 37 % des patients du groupe du placebo, 63 % des patients du groupe du lanadélumab à la dose de 300 mg q 4 sem (rapport de cotes contre placebo : 2,91; $P = 0,04$) et 81 % des patients du groupe du lanadélumab à la dose de 300 mg q 2 sem (rapport de cotes contre placebo : 7,20; $P = 0,01$). Toutefois, la QVLS mesurée selon l'AE-QoL est un critère d'évaluation exploratoire qui n'a pas fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité. En outre, il n'y a pas de différence entre le lanadélumab à la dose de 300 mg et le placebo pour ce qui est de la variation du score EQ-5D-5L.

Effets néfastes (innocuité)

Dans l'étude HELP-03, la proportion de patients qui font état d'au moins un évènement indésirable est plus grande dans les groupes du lanadélumab à la dose de 300 mg (q 2 sem : 96,3 %, q 4 sem : 86,2 %) que dans le groupe du placebo (75,6 %). La douleur au point d'injection est l'évènement indésirable le plus fréquent dans tous les groupes de traitement. La proportion de patients se plaignant de douleur au point d'injection est sensiblement la même dans les groupes du placebo et du lanadélumab à la dose de 300 mg q 4 sem (respectivement 29,3 % et 31,0 %), mais elle est plus élevée dans le groupe du lanadélumab à la dose de 300 mg q 2 sem (51,9 %). L'érythème et l'ecchymose au point d'injection sont également plus fréquents dans les groupes du lanadélumab que dans le groupe du placebo. L'infection virale des voies respiratoires supérieures et la céphalée sont plus fréquentes dans le groupe du lanadélumab à la dose de 300 mg q 2 sem (respectivement 37,0 % et 33,3 %) que dans le groupe du lanadélumab à la dose de 300 mg q 4 sem (24,1 % et 17,2 %) et le groupe du placebo (26,8 % et 19,5 %).

Il n'y a pas de décès dans l'étude HELP-03. Trois patients du groupe du lanadélumab à la dose de 300 mg q 4 sem (3 évènements) et un patient du groupe du lanadélumab à la dose de 300 mg q 2 sem (1 évènement) subissent des évènements indésirables graves (EIG). Aucun EIG n'est rapporté dans le groupe du placebo. Les évènements rapportés dans le groupe du lanadélumab à raison de 300 mg q 4 sem sont la pyélonéphrite (infection rénale), une lésion d'un ménisque et le trouble bipolaire. Un seul évènement grave, une infection sur cathéter, est signalé dans le groupe du lanadélumab à la dose de 300 mg q 2 sem. Les abandons de traitement pour cause d'évènements indésirables sont rares : un seul dans les groupes du placebo et du lanadélumab à la dose de 300 mg q 4 sem; aucun dans l'autre groupe du lanadélumab à la dose de 300 mg.

Comparaison de traitements indirecte

En l'absence d'études comparatives directes, l'ACMTS examine la CTI présentée par le promoteur pour étudier l'efficacité et l'innocuité comparatives du lanadélumab et d'autres traitements PLT de l'AH. La CTI est une méta-analyse en réseau bayésienne comparant le lanadélumab à trois doses (150 mg q 4 sem, 300 mg q 4 sem et 300 mg q 2 sem) à [REDACTED]. Le réseau de données probantes est clairsemé et se limite à [REDACTED]. [REDACTED] qui comprend [REDACTED] ont été exclues du réseau de données probantes de la CTI. Les résultats démontrent [REDACTED]. Quoique le promoteur rapporte que le lanadélumab administré toutes les 2 semaines est supérieur aux [REDACTED] pour ce qui est de la fréquence des crises d'AH (rapport de taux : [REDACTED]), on ne peut tirer de conclusions au sujet de l'efficacité comparative du lanadélumab et [REDACTED] en raison des limites importantes de la CTI. Mentionnons plus particulièrement l'hétérogénéité clinique et méthodologique considérable des études [REDACTED] notamment les différents devis ([REDACTED]), durées de traitement ([REDACTED]), critères d'admissibilité ([REDACTED]), protocoles de traitement de secours et traitements PLT concomitants.

Cout et rapport cout/efficacité

Au prix indiqué de 20 538 \$ le flacon, le cout annuel moyen du lanadélumab administré toutes les 2 semaines s'élève à 533 988 \$ par patient.

Le promoteur a soumis une analyse cout/utilité s'inscrivant dans l'horizon temporel de la vie entière et adoptant la perspective d'un payeur public de soins de santé au Canada. L'analyse compare le lanadélumab à des inhibiteurs de la C1 estérase dérivés du plasma, soit un mélange de Cinryze IV et Berinert IV considéré comme un seul comparateur. À la demande de l'ACMTS, le promoteur a également inclus l'absence de prophylaxie dans une analyse de scénario. Le promoteur a choisi un modèle de cohorte de Markov comprenant deux états de santé (vivant avec AH et mort). La fréquence et la durée moyennes des crises en traitement par le lanadélumab ou par les inhibiteurs de la C1 estérase proviennent de l'essai HELP-03 et de la CTI présentée par le promoteur. Celui-ci postule que Berinert IV et Cinryze IV ont la même efficacité parce qu'il n'y a pas d'études évaluant l'effet de Berinert IV dans la prévention à long terme des crises d'AH. Les valeurs d'utilité de santé sont tirées de deux sources : une valeur d'utilité en cas de crise d'AH établie d'après une étude suédoise d'une cohorte de patients atteints d'AH et un supplément d'utilité attribué à la voie d'administration préférentielle et à la fréquence d'administration moindre. Le promoteur rapporte que le lanadélumab domine les inhibiteurs de la C1 estérase, car il est associé aux couts des soins de santé les plus bas (9 091 303 \$ contre 10 866 545 \$ pour les inhibiteurs C1) et à un gain d'AVAQ supérieur (24,347 contre 22,955 pour les inhibiteurs C1). Au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ pour une AVAQ, la probabilité que le lanadélumab soit rentable est de 100 %.

Voici les principales limites de l'analyse économique du promoteur relevées par l'ACMTS :

- L'incertitude substantielle au sujet de l'efficacité et de l'innocuité comparatives du lanadélumab et [REDACTED] d'après une CTI [REDACTED], découlant de différences importantes sur les plans du devis, des critères d'admissibilité, de la durée de traitement, du protocole de traitement de secours et des indicateurs de résultat.
- Le promoteur postule que Berinert IV est aussi efficace que Cinryze IV alors que rien ne dit que les données sur l'efficacité de Cinryze IV sont représentatives de l'efficacité de tous les inhibiteurs C1.
- Dans l'analyse, les inhibiteurs C1 sont combinés en un seul comparateur, une façon de faire inappropriée — le rapport cout/efficacité du lanadélumab par rapport à chacun des inhibiteurs C1 n'est pas présenté.
- L'analyse de référence du promoteur fait abstraction de l'absence de prophylaxie. Cette option est un comparateur pertinent chez les patients qui ont rarement des crises d'AH de l'avis des cliniciens experts consultés par l'ACMTS.
- Le promoteur pose l'hypothèse selon laquelle 80 % des patients traités par le lanadélumab recevront le médicament toutes les quatre semaines après six mois de traitement toutes les deux semaines. Aucune donnée probante ne corrobore cette hypothèse.
- L'étude suédoise utilisée pour déterminer les valeurs d'utilité chez les patients exempts de crises d'AH montre que la fréquence des crises et l'âge sont associés à des coefficients d'utilité réduits et que le nombre de jours depuis la dernière crise est corrélé

positivement au coefficient d'utilité. Le fabricant n'explique pas pourquoi son algorithme d'utilité ne tient pas compte du nombre de jours depuis la dernière crise.

- Le supplément d'utilité accordé au mode d'administration préférentiel du médicament a été établi dans une population générale d'adultes au Royaume-Uni, et il peut ne pas correspondre à l'utilité qu'y attribueraient des patients au Canada, et on ne sait pas si c'est applicable au traitement de l'AH.
- Dans son analyse, le promoteur surestime la proportion de patients hospitalisés (10 %) ou qui se rendraient aux urgences (100 %) pour une crise d'AH. Selon les cliniciens experts, seuls les patients traversant une crise grave auraient besoin d'aller aux urgences ou d'être hospitalisés, car, dans la plupart des cas, les patients peuvent prendre la crise en charge eux-mêmes.
- De plus, le coût unitaire de la visite aux urgences est sous-estimé, car il n'inclut que les honoraires du médecin sans tenir compte d'autres coûts, comme les honoraires d'autres professionnels de la santé et les coûts indirects relevant par exemple de l'administration générale, de la technologie de l'information et des immobilisations.
- Le promoteur ne prend pas en compte la mortalité liée à l'AH.

Dans sa propre analyse de référence, l'ACMTS inclut l'absence de prophylaxie à titre de comparateur et Cinryze IV et Berinert IV comme deux comparateurs distincts, et ajoute des coûts directs et indirects aux honoraires du médecin pour la visite aux urgences conformément à l'Initiative ontarienne de coût par cas. De plus, à l'encontre du promoteur, l'Agence n'inclut pas Cinryze IV en tant que traitement de secours, car le médicament n'est pas d'usage autorisé dans le traitement de la crise d'AH aiguë au Canada. Autre modification : la proportion de patients qui passent à l'administration du médicament toutes les quatre semaines à compter du sixième mois est ramenée de 80 % à 0 %. L'ACMTS constate que le lanadélumab serait rentable comparativement à l'absence de prophylaxie si le seuil de disposition à payer était inférieur à 6 872 940 \$ par AVAQ; Cinryze IV et Berinert IV font l'objet d'une dominance généralisée pour le premier, stricte pour le second. Une baisse de prix minimale de 84,7 % est nécessaire pour que le lanadélumab soit rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ. Dans l'analyse de scénario de l'ACMTS excluant l'absence de prophylaxie, le RCUV du lanadélumab est de 6 981 558 \$ par AVAQ par rapport à Cinryze IV; Berinert IV est dominé. Une baisse de prix minimale de 58,6 % est nécessaire pour que le lanadélumab soit rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ.

Le rapport coût/efficacité du lanadélumab comparativement aux inhibiteurs de la C1 estérase devrait être interprété avec prudence au vu des limites de la CTI du promoteur, dont les différences importantes dans le devis, les critères d'admissibilité, la durée de traitement, le protocole du traitement de secours et les indicateurs de résultat des études.

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.

Réunion du 16 octobre 2019

Absences

Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts

Aucun