

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Tafamidis méglumine (Vyndaqel)

**Indication** : Dans le traitement de la cardiomyopathie chez l'adulte causée par l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire, pour réduire la mortalité et les hospitalisations liées à des troubles cardiovasculaires.

**Promoteur** : Pfizer Canada

**Recommandation finale** : Rembourser sous réserve de conditions.

La présente recommandation remplace la recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS au sujet de ce médicament dans cette indication, parue le 21 février 2020.

ISSN : 2563-6596

**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 chez un 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 Lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

**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.

## Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Vyndaqel?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Vyndaqel dans le traitement de l'amylose à transthyrétine (ATTR), sous réserve de certaines conditions.

### Quels sont les patients admissibles?

Vyndaqel ne doit être remboursé que chez les patients adultes ayant un diagnostic confirmé de cardiomyopathie causée par l'amylose à transthyrétine. Il peut s'agir d'une amylose héréditaire (génétique) ou de type sauvage (patients n'ayant pas d'antécédents familiaux de la maladie). Pour être admissibles au remboursement, les patients doivent appartenir à la classe I à III selon la classification de la New York Heart Association (NYHA) et avoir des antécédents d'insuffisance cardiaque. Ne sont pas admissibles les personnes ayant reçu une transplantation cardiaque ou un dispositif d'assistance circulatoire mécanique (DACM) ou prenant d'autres traitements modificateurs de la maladie ciblant l'amylose à transthyrétine.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Les patients doivent être suivis par un spécialiste de l'amylose à transthyrétine, et le prix de Vyndaqel doit être réduit.

### Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Des données probantes issues d'un essai clinique montrent que, chez les patients atteints de cardiomyopathie causée par l'amylose à transthyrétine recevant le Vyndaqel, les probabilités de décès ou d'hospitalisation liées à des troubles cardiovasculaires sont plus faibles que chez les patients recevant le placebo.
- Aucune donnée probante n'appuie l'utilisation de Vyndaqel chez les patients dont la classification NYHA est de IV ou chez ceux ayant reçu une transplantation cardiaque ou un DACM implantable, car ces catégories de patients étaient exclues de l'essai clinique.
- À la lumière de l'évaluation de l'ACMTS des données probantes économiques relatives à la santé, Vyndaqel ne représente pas un ajout utile pour le système de santé au prix indiqué et son prix doit être réduit d'au moins 92 %.

## Autres renseignements

### Qu'est-ce que l'amylose à transthyrétine et la cardiomyopathie?

L'ATTR se caractérise par l'accumulation excessive de protéines dans les organes. Quand elle touche le cœur, elle peut entraîner la cardiomyopathie. La cardiomyopathie causée par l'ATTR engendre un risque d'insuffisance cardiaque et de décès. Au Canada, on ignore la prévalence de la cardiomyopathie par l'ATTR.

### Besoins non comblés en contexte de cancer d'amylose à transthyrétine

Il n'y a pas d'autres options de traitement d'usage autorisé par Santé Canada dans le traitement de la cardiomyopathie causée par l'ATTR corroborées par des données probantes robustes.

### Combien coûte Vyndaqel?

Le traitement par Vyndaqel devrait coûter annuellement environ 195 012 \$ par patient.

## Recommandation

**La présente recommandation remplace la recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS au sujet de ce médicament dans cette indication, parue le 21 février 2020.**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du tafamidis dans le traitement de la cardiomyopathie chez l'adulte causée par l'amylose à transthyréline (ATTR) de type sauvage ou héréditaire, pour réduire la mortalité et les hospitalisations liées à des troubles cardiovasculaires, sous réserve des conditions suivantes.

## Conditions de remboursement

### Critères d'instauration

1. Diagnostic établi de maladie cardiaque découlant de l'amylose à transthyréline caractérisée par une cardiomyopathie (ATTR-CM).
  - 1.1. Un diagnostic établi d'ATTR-CM de type sauvage repose sur tous les critères suivants : génotype variant de la transthyréline (TTR), signes d'atteinte cardiaque à l'échographie avec épaisseur du septum interventriculaire en fin de diastole de plus de 12 mm, résultats positifs à la scintigraphie au pyrophosphate de technétium-99m (Tc-99m-PYP) confirmés par tomographie par émission monophotonique (TEMP) ou dépôts amyloïdes dans les tissus prélevés à la biopsie (tissu adipeux, glande salivaire, gaine de tissu conjonctif du nerf médian, tissu cardiaque), de même que détection de la protéine précurseur TTR par immunohistochimie, scintigraphie ou spectrométrie de masse.
  - 1.2. Un diagnostic établi d'ATTR-CM héréditaire repose sur tous les critères suivants : génotype variant de la TTR associé à la cardiomyopathie et phénotype de cardiomyopathie; signes d'atteinte cardiaque à l'échographie avec une épaisseur du septum interventriculaire en fin de diastole de plus de 12 mm; des dépôts amyloïdes dans les tissus prélevés à la biopsie (tissu adipeux, glande salivaire, gaine de tissu conjonctif du nerf médian, tissu cardiaque).
2. Le patient répond à tous les critères ci-dessous :
  - 2.1. classe I à III de la New York Heart Association (NYHA);
  - 2.2. antécédents d'insuffisance cardiaque, soit au moins une hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque ou signes cliniques d'insuffisance cardiaque justifiant le traitement par un diurétique;
  - 2.3. pas de transplantation cardiaque ou hépatique;
  - 2.4. pas de dispositif d'assistance circulatoire mécanique (DACM) implanté;
  - 2.5. pas d'autres traitements modificateurs de l'ATTR.

### Critères d'arrêt

1. Arrêt du traitement par le tafamidis dans l'une ou l'autre des éventualités ci-dessous :
  - 1.1. le patient passe à la classe IV de la NYHA;
  - 1.2. le patient reçoit une transplantation cardiaque ou hépatique;
  - 1.3. le patient reçoit un DACM implantable.

### Condition de prescription

1. Le médicament est prescrit par un médecin spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'ATTR-CM.

### Condition relative au prix

1. Une baisse de prix est nécessaire.

## Motifs de la recommandation

- Dans un essai clinique randomisé (ECR) de phase III à double insu mené chez des patients atteints d'ATTR-CM de type sauvage ou héréditaire, le tafamidis à 80 mg est associé à une réduction de la mortalité et des hospitalisations liées à des troubles cardiovasculaires en 30 mois comparativement à un placebo. Au 30<sup>e</sup> mois, les patients vivants sont plus nombreux dans le groupe du tafamidis à 80 mg que dans le groupe du placebo (69,3 % contre 57,1 %). En outre, les hospitalisations liées à des troubles cardiovasculaires des patients vivants au 30<sup>e</sup> mois sont plus nombreuses dans le groupe du placebo que dans le groupe du tafamidis à 80 mg (moyenne de 0,46 par an contre 0,34 par an). Des différences d'importance clinique favorables au tafamidis sont également observées au 30<sup>e</sup> mois sur le plan de la qualité de vie liée à la santé (QVLS), mesurée par le *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) (différence entre les moyennes des moindres carrés du score total avec le tafamidis à 80 mg et du score total avec le placebo de 13,5 points; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 9,2 à 17,8), et sur le plan de la progression de l'incapacité, mesurée par le test de marche de six minutes (TM6M) (variation moyenne des moindres carrés de -54,8 m contre -130,6 m).
- En l'absence de traitements efficaces de l'ATTR-CM, il y a un besoin clinique à combler. En fait, il n'y a pas d'autres options de traitement d'usage autorisé qui s'attaquent au mécanisme sous-jacent de la maladie et dont l'effet serait étayé par des données probantes robustes.
- L'essai a exclu les patients de la classe IV de la NYHA (incapables d'effectuer quelque activité physique que ce soit sans gêne, symptômes d'insuffisance cardiaque au repos, gêne accrue si le patient entreprend une activité physique), les patients ayant reçu d'une transplantation hépatique ou cardiaque et les patients porteurs d'un DACM implanté. Si, au cours de l'essai, un patient acceptait une transplantation d'organe ou l'implantation d'un DACM, il était retiré de l'essai. Par conséquent, il n'y a pas de données probantes sur l'utilisation du tafamidis chez ces patients.
- Le promoteur propose le tafamidis au prix de 133,57 \$ la capsule de 20 mg. À la posologie de 80 mg par jour, le médicament coûte 534 \$ par jour ou 195 012 \$ par an. La réanalyse

de l'ACMTS du modèle économique soumis par le promoteur aboutit à un rapport cout/utilité différentiel (RCUD) de 443 694 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée pour le tafamidis comparativement au traitement symptomatique optimal (TSO). Toutefois, cette estimation est empreinte d'une grande incertitude tenant aux limites de la structure du modèle soumis. D'après la réanalyse de l'ACMTS, le prix du tafamidis devrait baisser de plus de 92 % pour que le RCUD soit de 50 000 \$ l'AVAQ.

- En discussion sur la demande d'avis, le CCEM reconnaît que la scintigraphie au Tc-99m-PYP confirmée par TEMP est la pratique standard actuelle pour le diagnostic de l'ATTR-CM dans les lignes directrices. Une biopsie est indiquée dans le diagnostic de l'ATTR-CM uniquement si la scintigraphie est équivoque, indisponible ou incompatible avec le doute clinique (c.-à-d. que l'ATTR est fortement soupçonnée d'après les signes cliniques malgré les résultats négatifs à la scintigraphie au Tc-99m-PYP évaluée par TEMP).

## Considérations de mise en œuvre

- Pour établir un diagnostic d'ATTR-CM de type sauvage ou héréditaire, il faut procéder à des examens complémentaires spécialisés, notamment le dosage de la protéine amyloïde, la scintigraphie ou l'analyse génétique, offerts dans les grands centres hospitaliers universitaires.
- La classification des patients en fonction des classes de la NYHA est affaire de jugement du clinicien; il n'y a pas de critères biochimiques ou d'imagerie pour déterminer que le patient est passé de la classe III à la classe IV de la NYHA. Le jugement du clinicien repose sur l'évaluation clinique seulement.
- La prévalence de l'ATTR-CM de type sauvage (amylose sénile) est inconnue; des données probantes indiquent que cette affection serait sous-diagnostiquée. L'impact budgétaire du tafamidis peut être considérable au vu de son coût élevé. Même si son prix diminue pour la peine, son impact budgétaire pourrait être plus grand encore si la prévalence de l'ATTR de type sauvage s'avérait plus grande que ce qu'on en sait à l'heure actuelle. L'offre d'un traitement efficace pourrait stimuler la demande de tests diagnostiques, ce qui aurait une incidence sur les ressources du système de soins de santé. L'exactitude diagnostique des tests utilisés chez la vaste gamme de patients manifestant une cardiomyopathie restrictive est inconnue.
- On définit un résultat positif à la scintigraphie au Tc-99m-PYP évaluée par TEMP comme étant un score de Perugini de 2 ou plus (supérieur ou égal à la fixation osseuse), ou encore un rapport de fixation cœur/poumon controlatéral d'au moins 1,5.

## Points de discussion

- De nombreux patients traités par le tafamidis verront leurs symptômes s'aggraver avec le temps; néanmoins, le médicament continuera de leur être bénéfique, car l'évolution de la maladie aurait sans doute été plus rapide s'ils n'avaient pas reçu le médicament.
- Rien de probant ne justifie l'utilisation du tafamidis combiné avec un autre stabilisateur de la transthyrétine ou un médicament interférant avec l'acide ribonucléique, qui peuvent être utilisés pour traiter d'autres symptômes de l'ATTR comme la polyneuropathie.

- L'essai ATTR-ACT n'a pas inclus de patients ayant une atteinte cardiaque, mais asymptomatiques et sans antécédents ou signes cliniques d'insuffisance cardiaque. Le bénéfice du tafamidis dans cette population de patients est inconnu.
- Bien que les analyses du tafamidis à 80 mg soient exploratoires dans l'essai ATTR-ACT, les résultats de ces analyses concordent avec ceux de l'analyse principale englobant les groupes du tafamidis à 80 mg et à 20 mg. De plus, les deux tiers des patients du groupe combiné ont reçu le tafamidis à 80 mg.
- En discussion sur la demande d'avis, il est reconnu que la pratique standard actuelle pour le diagnostic de l'ATTR a changé depuis l'essai pivot (ATTR-ACT). Selon l'avis des cliniciens experts, les lignes directrices et des énoncés de position, il n'est plus nécessaire de pratiquer une biopsie et la scintigraphie au Tc-99m-PYP confirmée par TEMP est une méthode diagnostique non effractive et précise. La biopsie endomyocardique est associée à un risque de graves complications préoccupantes dans cette population. En conclusion, la biopsie est nécessaire uniquement si la scintigraphie est équivoque, indisponible ou si un doute clinique élevé persiste malgré des résultats négatifs.

## Contexte

Le tafamidis méglumine est un stabilisateur sélectif de la transthyrétine (TTR), qui se lie à la TTR aux sites de liaison de la thyroxine pour ainsi stabiliser le tétramère. Santé Canada a autorisé son usage dans le traitement de la cardiomyopathie chez l'adulte causée par l'ATTR de type sauvage ou héréditaire, pour réduire la mortalité et les hospitalisations liées à des troubles cardiovasculaires. Le tafamidis est offert en capsules à 20 mg. La posologie recommandée est de 80 mg (quatre capsules à 20 mg) par voie orale une fois par jour, avec ou sans aliments. En cas d'intolérance, la dose peut être réduite à 20 mg.

## Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM au premier examen

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par l'ACMTS : une revue systématique d'ECR sur le tafamidis et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également pris en compte l'avis de cliniciens experts spécialistes du traitement de l'ATTR-CM et les commentaires de groupes de défense des intérêts des patients à propos des résultats du traitement et d'aspects importants pour les patients.

### Observations des patients

L'organisme Canadian Organization for Rare Disorders, avec l'appui du Canadian Amyloidosis Support Network, a transmis des commentaires dans le cadre de l'évaluation du tafamidis méglumine. L'information sur le point de vue des patients provient d'un sondage en ligne et d'entrevues individuelles auprès des patients. Les points de vue des patients ont été recueillis par l'entremise d'un sondage en ligne. Voici le résumé des principales observations du groupe :

- Presque tous les patients et aidants soulignent le caractère débilitant de la maladie et le fait qu'elle altère considérablement le fonctionnement au jour le jour et la qualité de vie. Comme toutes les formes d'amylose à transthyrétine, l'ATTR-CM touche plusieurs systèmes et appareils de l'organisme.
- Le groupe de défense des patients mentionne qu'il n'y avait pas de traitement particulier pour l'ATTR-CM avant le tafamidis. Presque tous les patients (86 %) ont reçu des traitements symptomatiques des lésions organiques, notamment les lésions cardiaques ou neurologiques, et de l'inflammation. Les traitements utilisés par la plupart des répondants (67 %) sont des médicaments qui agissent sur le volume liquidien et les minéraux (p. ex. électrolytes et suppléments de minéraux et de vitamines). Environ la moitié des patients (50 % à 54 %) reçoivent un traitement cardiaque quelconque agissant soit sur la pression artérielle (p. ex. diurétique), soit sur la fréquence cardiaque (p. ex. amiodarone), soit sur la formation de caillots sanguins (p. ex. warfarine). Environ le tiers des patients utilisent le diflunisal, antiinflammatoire non stéroïdien, et un autre tiers l'a utilisé auparavant. Deux répondants, un qui habite au Canada, l'autre aux États-Unis, ont reçu une transplantation hépatique. Les répondants indiquent que les traitements offerts à l'heure actuelle, y compris la transplantation hépatique, sont « pas du tout » ou « quelque peu » efficaces dans la maîtrise des symptômes.
- Les réponses sont à la fois optimistes et réalistes. Le groupe de défense des patients mentionne deux types d'effets bénéfiques. D'abord, l'effet sur les symptômes, à savoir la diminution de la douleur neuropathique, l'augmentation de la force et de la vitalité, l'amélioration de l'appétit et de la mobilité. Le second effet bénéfique tient au ralentissement ou à l'arrêt de la progression de la maladie. Ainsi, au jour le jour, les patients se sentent mieux et peuvent accomplir plus. En parallèle, ils sont optimistes du fait que cette maladie insidieuse a une évolution contenue, à défaut d'être guérie.

## Essais cliniques

La revue systématique porte sur un essai clinique de phase III, l'essai ATTR-ACT. Cet essai multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et comparatif avec placebo est mené chez des adultes atteints d'ATTR-CM héréditaire ou de type sauvage. En tout, 441 patients sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 2:1:2 dans trois groupes : le placebo (N = 177), le tafamidis à 20 mg (N = 88) et le tafamidis à 80 mg (N = 176), tous administrés une fois par jour pendant 30 mois. La répartition aléatoire est stratifiée selon la forme d'ATTR-CM, de type sauvage ou héréditaire, et la classe de la NYHA, soit la classe I ou la classe II/III. Pour les besoins de l'analyse principale, les patients recevant le tafamidis à 20 mg et ceux recevant le médicament à 80 mg sont regroupés, alors que des analyses exploratoires pour chaque dose sont effectuées pour le principal critère d'évaluation et des critères d'évaluation secondaires importants. Dans la monographie du médicament autorisée par Santé Canada, la posologie du tafamidis dans le traitement de l'ATTR-CM est de 80 mg (quatre capsules à 20 mg) une fois par jour. Donc, la revue de l'ACMTS se concentre sur le groupe de traitement par le tafamidis à 80 mg.

La proportion de patients ayant achevé l'essai dans les groupes du placebo et du tafamidis à 80 mg est respectivement de 48 % et de 64,2 %. Les abandons de traitement sont plus nombreux dans le groupe du placebo (52 %) que dans le groupe du tafamidis à 80 mg (35,8 %). Le principal motif d'abandon est le décès; la proportion de décès est plus grande dans le groupe du placebo (21,5 %) que dans le groupe du tafamidis à 80 mg (14,2 %). Parmi les autres motifs d'abandon, mentionnons le retrait du consentement (20,9 % contre 9,7 %) et les événements indésirables (EI) (6,2 % contre 6,8 %).




## Critères d'évaluation

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

- **Combinaison de la mortalité toutes causes confondues et des hospitalisations liées à des troubles cardiovasculaires en 30 mois** : Elle est analysée conformément à un plan d'analyse statistique hiérarchique selon la méthode de Finkelstein-Schoenfeld. En vertu de cette méthode, chaque patient est comparé aux autres patients de la strate (type sauvage ou héréditaire, classes NYHA I/II ou classe III) pour ce qui est de la mortalité toutes causes confondues d'abord, puis pour ce qui est de l'hospitalisation liées à des troubles cardiovasculaires si l'on ne pouvait classer les patients de la paire d'après la mortalité. Tous les classements sont ensuite regroupés pour produire un test statistique global.
- **Score total au KCCQ** : Ce questionnaire sur la QVLS adapté à la maladie comprenant 23 items répartis en 15 questions est destiné aux patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive. Il couvre huit domaines : limites physiques, stabilité, fréquence et nombre des symptômes, symptômes dans l'ensemble, autonomie, qualité de vie et limites dans les activités sociales; il aboutit à un score clinique sommaire et à un score global sommaire. Les scores sont transformés sur une échelle allant de 0 à 100; plus le score est haut, meilleur est l'état de santé. C'est un instrument d'autoévaluation de la qualité de vie adapté à l'insuffisance cardiaque chronique dont la validité et la fiabilité sont établies dans cet usage. Il a été validé chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive et la différence minimale d'importance clinique (DMIC) est de 5,7 pour le score global. Il n'y a cependant pas de données sur la validité de ce questionnaire ou la DMIC chez des patients atteints d'ATTR-CM.
- **Classification fonctionnelle de la NYHA** : Elle détermine la gravité de l'insuffisance cardiaque selon quatre catégories (classe I, classe II, classe III et classe IV).
- **TM6M** : Ce test supervisé mesure la distance que franchit le patient qui marche sur une surface dure et plane pendant six minutes. Il est d'usage courant pour évaluer le fonctionnement global des systèmes et des appareils de l'organisme qui participent à la marche, soit le cœur, les poumons, la circulation sanguine périphérique, le sang, le système nerveux, les muscles, les os et les articulations; le patient marche à son rythme. Aucune DMIC n'a été établie pour les patients atteints d'ATTR-CM.
- **Fraction N-terminale du peptide natriurétique de type B (NT-proBNP)** : Ce biomarqueur cardiaque est sécrété par le cœur dans la circulation sanguine en réaction à l'effort et à la tension exercée sur la paroi myocardique. Il est validé en tant que marqueur de l'effort et des lésions cardiaques chez les patients atteints d'ATTR (de type sauvage ou héréditaire). C'est un indicateur de substitution valide de la mortalité chez les patients atteints d'ATTR héréditaire.
- **Électrocardiographie** : Elle mesure la fonction systolique ventriculaire gauche (VG). L'électrocardiogramme (étirement longitudinal VG, épaisseur du septum interventriculaire en fin de diastole VG en millimètres, épaisseur de la paroi VG et fraction d'éjection VG) est un examen fiable d'usage clinique courant.
- **Innocuité** : Le principal critère d'évaluation est une combinaison hiérarchisée de la mortalité toutes causes confondues et des hospitalisations liées à des troubles cardiovasculaires en 30 mois, analysée selon la méthode de Finkelstein-Schoenfeld.

## Efficacité

- Pour ce qui est du principal critère d'évaluation, les patients en vie au 30<sup>e</sup> mois sont plus nombreux dans le groupe du tafamidis à 80 mg que dans le groupe du placebo (69,3 % contre 57,1 %). En outre, les hospitalisations liées à des troubles cardiovasculaires des patients vivants au 30<sup>e</sup> mois sont plus nombreuses dans le groupe du placebo que dans le groupe du tafamidis à 80 mg (moyenne de 0,46 par an contre 0,34 par an). Les résultats de l'analyse principale comparant tous les patients traités par le tafamidis, quelle que soit la dose, aux patients prenant un placebo démontrent une tendance semblable à celle observée avec le tafamidis à 80 mg. L'analyse par la méthode de Finkelstein-Schoenfeld comparant le groupe combiné du tafamidis au groupe du placebo aboutit à un résultat statistiquement significatif ( $P = 0,0006$ ), illustrant qu'il y a une différence statistiquement significative entre ces deux groupes sur le plan d'au moins un des paramètres du critère d'évaluation composé de la mortalité toutes causes confondues et des hospitalisations liées à des troubles cardiovasculaires, voire possiblement sur le plan des deux.
- La QVLS, mesurée à l'aide du questionnaire KCCQ, est un critère d'évaluation secondaire important dans l'essai ATTR-ACT. Pour ce qui est du score global au KCCQ, la variation dans la période allant du début de l'essai au 30<sup>e</sup> mois est de -7,3 points dans le groupe du tafamidis à 80 mg, de -7,2 points dans les groupes combinés du tafamidis et de -20,8 points dans le groupe du placebo, ce qui laisse entrevoir un déclin relativement plus rapide de la QVLS, mesurée par le questionnaire KCCQ, en 30 mois dans le groupe du placebo. La différence entre les moyennes des moindres carrés du tafamidis à 80 mg et du placebo est de 13,5 points (IC à 95 % de 9,2 à 17,8) et la différence entre le groupe combiné du tafamidis et le groupe du placebo est de 13,7 points (IC à 95 % de 9,5 à 17,8). Ces estimations dépassent la DMIC de 5,7 points applicable aux patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive.
- 
- L'incapacité, mesurée par le TM6M, est un critère d'évaluation secondaire important dans l'essai ATTR-ACT. La diminution de la distance franchie au TM6M dans la période allant du début de l'essai au 30<sup>e</sup> mois est moindre dans le groupe du tafamidis à 80 mg que dans le groupe du placebo (variation moyenne des moindres carrés de -54,8 m contre -130,6 m). De même, la diminution est moindre dans le groupe combiné du tafamidis (-54,9 m) que dans le groupe du placebo. La différence entre les moyennes des moindres carrés du groupe combiné du tafamidis et du groupe du placebo est de 75,7 m (IC à 95 % de 57,6 à 93,8). Bien que l'on ne connaisse pas la DMIC au TM6M pour les patients atteints d'ATTR-CM, les estimations dépassent la DMIC de 43 m établie pour l'insuffisance cardiaque.
- Le dosage du biomarqueur cardiaque NT-proBNP est un critère d'évaluation analysé à titre exploratoire. Dans la période de 30 mois à l'étude, le taux de NT-proBNP augmente dans le groupe combiné du tafamidis et dans le groupe du placebo; toutefois, la hausse est moindre dans le groupe du tafamidis que dans le groupe du placebo (variation moyenne des moindres carrés de 1 771,7 pg/ml contre 3 947,7 pg/ml).

- Le comportement des paramètres examinés à l'échocardiogramme dans la période de 30 mois à l'étude est un critère d'évaluation analysé à titre exploratoire dans l'essai ATTR-ACT. La variation de l'éirement longitudinal global, de l'épaisseur du septum interventriculaire en fin de diastole VG, de l'épaisseur de la paroi postérieure VG et de la fraction d'éjection VG est de moindre ampleur dans le groupe combiné du tafamidis que dans le groupe du placebo.

### Effets néfastes (innocuité)

- **EI** : Presque tous les patients ont subi au moins un EI, soit 98,9 % du groupe du placebo et 98,3 % du groupe du tafamidis à 80 mg. Les EI les plus fréquents sont de nature cardiaque, soit la fibrillation atriale (18,6 % pour le placebo et 19,9 % pour le tafamidis à 80 mg) et l'insuffisance cardiaque (33,9 % pour le placebo et 26,1 % pour le tafamidis à 80 mg). Les effets gastro-intestinaux, dont la constipation (16,9 % pour le placebo et 14,8 % pour le tafamidis à 80 mg), la diarrhée (22,0 % pour le placebo et 12,5 % pour le tafamidis à 80 mg) et la nausée (20,3 % pour le placebo et 11,4 % pour le tafamidis à 80 mg), sont également courants, mais moins fréquents chez les patients traités par le tafamidis que chez les patients prenant le placebo.
- **Évènements indésirables graves (EIG)** : Des patients du groupe du placebo, 79,1 % ont subi au moins un EIG contre 75,6 % des patients du groupe du tafamidis à 80 mg. Les EIG les plus fréquents sont de nature cardiaque, soit la fibrillation atriale et l'insuffisance cardiaque, ou consistent en une aggravation de la maladie (32,8 % dans le groupe du placebo et 22,7 % dans le groupe du tafamidis à 80 mg).
- **Abandon du traitement pour cause d'EI** : Les patients qui cessent le traitement pour cause d'EI sont plus nombreux dans le groupe du placebo (29 %) que dans le groupe du tafamidis à 80 mg (23 %); toutefois, le taux d'abandon de l'essai pour cause d'EI est semblable dans les deux groupes : 6,2 % pour le placebo et 6,8 % pour le tafamidis à 80 mg.
- **Effets néfastes notables** : Des patients du groupe du placebo, 5,6 % présentent une hypothyroïdie contre 6,8 % des patients du groupe du tafamidis à 80 mg. La proportion de patients dont le taux de thyroxine est anormalement bas, soit plus bas que la limite inférieure de 0,8 de l'écart normal, est plus grande dans le groupe du tafamidis à 80 mg (29,9 %) que dans le groupe du placebo (4,5 %). Le prurit ou l'éruption cutanée sont plus fréquents dans le groupe du placebo que dans l'autre.

### Comparaisons de traitements indirectes

Le promoteur n'a pas fourni de comparaison de traitements indirecte. Dans sa recherche documentaire de sources de données probantes indirectes, l'ACMTS n'a rien relevé qui corresponde aux critères d'inclusion déterminés dans le protocole d'examen.

### Cout et rapport cout/efficacité

Le tafamidis est offert en capsules à 20 mg au prix de 133,57 \$ la capsule. À la posologie recommandée de 80 mg une fois par jour, le tafamidis coûte 534 \$ par jour ou 195 012 \$ par an, par patient.

Le promoteur a présenté une analyse cout/utilité qui, dans la perspective d'un système public de soins de santé au Canada, compare le tafamidis au TSO (médicaments de soutien) dans le traitement de l'ATTR-CM durant l'horizon temporel de la vie entière (30 ans). Le promoteur a construit un modèle de Markov comprenant trois états de santé principaux : vivant sans transplantation, vivant avec une transplantation et décédé. L'état de santé vivant

sans transplantation est subdivisé en quatre en fonction des classes de la NYHA pour rendre compte de l'évolution de la maladie; à n'importe quel moment dans l'état de santé sans transplantation, le patient peut recevoir une transplantation cardiaque et passer à l'état de vivant avec une transplantation. Au début de la modélisation, les patients sont répartis dans deux sous-groupes selon leur classe NYHA (I/II ou III). Le modèle traite les deux sous-groupes de manière distincte, et les résultats sont pondérés en fonction de la répartition, soit 67 % dans le sous-groupe de la classe I/II et 33 % dans le sous-groupe de la classe III, pour produire un rapport cout/efficacité estimé applicable à l'entière population du modèle. Les probabilités de transition pour ce qui est de la progression de la maladie cardiaque et de la transplantation sont calculées d'après les données de l'essai ATTR-ACT. Les valeurs d'utilité liée au traitement et la mortalité en fonction du traitement et de la classe initiale de la NYHA des patients dans l'état de santé vivant sans transplantation sont estimées d'après les données de l'essai ATTR-ACT. Le modèle présume que les patients dans l'état de santé vivant sans transplantation poursuivront le traitement, quelle que soit leur classe NYHA. Le cout d'acquisition des traitements est ajusté selon le taux d'observance et le taux de cessation du traitement observés dans l'essai ATTR-ACT, extrapolés dans l'horizon temporel de la modélisation. Aucun cout de traitement n'est associé au TSO. Les autres couts pris en compte sont ceux des consultations médicales, des visites aux urgences et des hospitalisations pour un motif cardiovasculaire.

L'ACMTS relève plusieurs limites importantes dans l'évaluation économique du promoteur :

- La progression de la maladie, exprimée par la mortalité et l'hospitalisation pour un motif cardiovasculaire, est fonction de la classe NYHA du patient au début de la modélisation, plutôt que fonction de la classe réelle au fil du temps. Cette méthode, de validité clinique limitée, entraîne une surestimation du bénéfice de survie associé au tafamidis.
- La cessation du traitement et l'efficacité du traitement sont modélisées indépendamment l'une de l'autre, ce qui donne lieu à une réduction continue des couts d'acquisition du traitement après la période de 30 mois de l'essai, alors que l'estimation de l'efficacité à long terme repose sur l'analyse selon le principe de l'intention de traiter dans la période allant du 18<sup>e</sup> au 30<sup>e</sup> mois de l'essai ATTR-ACT.
- Alors que les cycles ont une durée d'un mois durant les 30 premiers mois de la modélisation, les changements dans la progression de la maladie cardiaque surviennent tous les six mois, ce qui ne correspond pas à la réalité de la pratique clinique.
- Des valeurs d'utilité des états de santé propres aux traitements sont utilisées.
- L'estimation des ressources utilisées ne concorde pas avec les pratiques thérapeutiques canadiennes.
- Le cout du traitement par le tafamidis est réduit en présumant une diminution de taux d'observance.
- En raison de la rareté des données cliniques, l'efficacité clinique à long terme du tafamidis et le bienfondé du traitement par le tafamidis du patient de la classe IV de la NYHA sont incertains.

Les réanalyses de l'ACMTS pallient certaines de ces limites en choisissant d'autres distributions pour les courbes de survie, en limitant la cessation du traitement à 30 mois, en éliminant les utilités d'état de santé propres au traitement, en révisant l'estimation des ressources utilisées en fonction de la pratique clinique courante et en appliquant un taux d'adhésion thérapeutique de 100 %. Ces analyses débouchent sur un RCUQ de 443 694 \$ l'AVAQ gagnée pour le tafamidis comparativement au TSO. Pour que le médicament

soit rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée, son prix devrait baisser de 92 %.

L'ACMTS n'a pu agir sur plusieurs limites structurales du modèle économique et une incertitude persiste quant à l'efficacité clinique du tafamidis après 30 mois. Le rapport cout/efficacité du tafamidis chez les patients qui, au départ, sont dans la classe IV de la NYHA est inconnu, et cet aspect n'a pas été examiné dans les analyses du promoteur ou celles de l'ACMTS.

## Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM à la demande d'avis

### Contexte de la demande d'avis

En 2020, le CCEM a recommandé le remboursement du tafamidis dans le traitement de la cardiomyopathie chez l'adulte causée par l'ATTR de type sauvage ou héréditaire, pour réduire la mortalité et les hospitalisations liées à des troubles cardiovasculaires, sous réserve du respect des conditions de remboursement énoncées alors. Selon cette recommandation, une des conditions d'instauration du traitement était la confirmation d'une maladie cardiaque découlant de l'ATTR-CM. La recommandation stipulait, entre autres critères de confirmation du diagnostic, qu'il fallait la présence de « dépôts amyloïdes dans les tissus prélevés à la biopsie (tissu adipeux, glande salivaire, gaine de tissu conjonctif du nerf médian, tissu cardiaque) ». Comme on dispose maintenant de nouvelles modalités de diagnostic permettant de détecter la présence de dépôts amyloïdes, la place changeante de la biopsie dans les critères diagnostiques pourrait poser des défis de mise en œuvre pour les autorités.

Les régimes d'assurance médicaments publics demandent un avis au sujet de la place de la biopsie et des autres modalités servant à établir un diagnostic d'ATTR-CM. En particulier, les régimes d'assurance médicaments demandent si la biopsie est une modalité essentielle dans le diagnostic de cardiomyopathie causée par l'ATTR de type sauvage ou héréditaire, et demandent quelles autres modalités (p. ex. la scintigraphie au Tc-99m-PYP) seraient acceptables dans le diagnostic de cette affection en vue du remboursement du traitement par le tafamidis (Vyndaqel).

La demande d'avis adopte une stratégie comprenant la collecte de rétroaction des parties prenantes auprès du promoteur et des groupes de défense des intérêts des patients, la consultation de deux cliniciens experts et la recherche de documentation pour recenser les lignes directrices de pratique clinique pertinentes. Pfizer Canada et la Canadian Organization for Rare Disorders ont présenté leurs observations en réponse à la demande d'avis.

### Sommaire des résultats

Le recours à la biopsie pour confirmer le diagnostic n'est nécessaire que dans certains cas. Les cliniciens experts et les 12 lignes directrices de pratique clinique examinées dans le cadre de cette demande d'avis indiquent que la biopsie est nécessaire uniquement dans les cas où la scintigraphie au Tc-99m-PYP est équivoque, indisponible, ou si un doute clinique élevé persiste malgré des résultats négatifs. Les cliniciens experts font remarquer que la biopsie de tissus extracardiaques, en particulier en cas d'ATTR de type sauvage, donne des résultats très

variables et pourrait donc être peu utile, ce qui concorde avec les constatations trouvées dans les lignes directrices.

La scintigraphie au Tc-99m-PYP est une modalité acceptable de diagnostic de l'ATTR-CM. D'après les cliniciens experts et les lignes directrices de pratique clinique, la scintigraphie au Tc-99m-PYP est une méthode diagnostique valable non effractive, mais qu'elle doit être confirmée par TEMP; il ne faut donc pas se fonder uniquement sur l'imagerie à écho-planar.

Les patients préfèrent les modalités diagnostiques efficaces présentant un faible risque; ils se fient à leur cardiologue pour leur communiquer la meilleure information et leur fournir les soins les plus appropriés.

## Comité canadien d'expertise sur les médicaments

### Membres du CCEM – Réunion du premier examen

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

**Date de la réunion :** Le 20 novembre 2019

**Absences :** Aucune.

**Conflits d'intérêts :** Aucun.

### Membres du CCEM – Réunion sur la demande d'avis

Les Drs James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, Mme Heather Neville et MM. Dan Dunskey et Bob Gagné.

**Date de la réunion :** Le 27 avril 2022

**Absences :** Aucune.

**Conflits d'intérêts :** Aucun.