

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Béroltralstat (Orladeyo)

Indication : Dans la prévention systématique des crises récurrentes d'angioedème héréditaire chez l'adulte ou l'adolescent (12 ans ou plus).

Promoteur : BioCryst Pharmaceuticals

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

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 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 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 d'Orladeyo?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Orladeyo dans la prévention systématique des crises récurrentes d'angioedème héréditaire (AOH) chez l'adulte ou l'adolescent (12 ans ou plus), sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Orladeyo ne doit être remboursé que chez les adultes et les adolescents atteints d'AOH selon les critères utilisés par les régimes d'assurance médicaments publics pour le remboursement du lanadélumab dans la prévention des crises d'AOH.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Les critères de remboursement applicables au lanadélumab doivent être satisfaits. En outre, Orladeyo ne doit pas être utilisé en combinaison avec d'autres médicaments utilisés dans la prévention de longue durée de l'angioedème, et son cout doit être réduit.

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

- Selon les données probantes de deux essais cliniques, Orladeyo réduit la fréquence des crises d'AOH par rapport au placebo.
- Orladeyo pourrait répondre à certains besoins importants pour les patients, comme une administration par voie orale plutôt que par injection et une diminution du nombre de crises d'AOH.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Orladeyo ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Orladeyo devrait coûter aux régimes publics d'assurance médicaments environ 93 millions de dollars sur les trois prochaines années. Cependant, le véritable impact budgétaire est incertain étant donné les différences importantes entre l'estimation de l'ACMTS et celle du promoteur, et le fait que l'impact budgétaire comprend des produits accessibles à la fois par la Société canadienne du sang et par les régimes d'assurance médicaments publics.

Autres renseignements

Qu'est-ce que l'angioedème héréditaire?

L'AOH est une maladie héréditaire rare qui cause des crises récurrentes d'enflure douloureuse et potentiellement mortelle de la peau, de l'abdomen ou de la gorge. On estime qu'entre une personne sur 93 000 et une personne sur 50 000 en est atteinte.

Besoins non comblés en contexte d'angioedème héréditaire

Les traitements de prévention des crises d'AOH actuellement remboursés nécessitent une injection et certains sont faits à partir de produits sanguins. Il faut d'autres options de traitement plus faciles d'administration pour réduire les crises d'AOH.

Combien coûte Orladeyo?

Le traitement par Orladeyo devrait coûter environ 310 463 \$ par patient chaque année.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du béroltralstat dans la prévention systématique des crises d'angioœdème héréditaire (AOH) chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans ou plus, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Selon deux essais cliniques randomisés (ECR) menés à double insu (APeX-2 [N = 80] et APeX-J [N = 13]) chez des patients atteints d'AOH de type 1 ou de type 2 ayant présenté au moins 2 crises confirmées d'AOH au cours des 56 jours précédant le début des essais, un traitement de 24 semaines par le béroltralstat à 150 mg par jour est associé à une diminution statistiquement significative et d'importance clinique de la fréquence des crises d'AOH confirmées par le chercheur par rapport au placebo. Lors de l'essai pivot APeX-2, la fréquence mensuelle de crises d'AOH confirmées par le chercheur était de 1,31 dans le groupe du béroltralstat à 150 mg par jour et de 2,35 dans le groupe du placebo pendant les 24 semaines de traitement à double insu, ce qui représente une réduction relative de 44,2 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 23,0 % à 59,5 %, $p < 0,001$) par rapport au placebo. La réduction relative de la fréquence des crises d'AOH confirmées par le chercheur est du même ordre dans l'essai de soutien APeX-J (soit 49,1 %; IC à 95 % de 20,4 % à 67,5 %; $p = 0,003$). Les patients ayant reçu le béroltralstat à 150 mg par jour ont signalé approximativement 13 jours de symptômes de moins pendant les 24 semaines de traitement que ceux ayant reçu le placebo dans le cadre de l'essai APeX-2. Par ailleurs, 58 % des patients du groupe du béroltralstat à 150 mg contre 25 % des patients du groupe du placebo ont obtenu une réduction relative d'au moins 50 % de la fréquence des crises d'AOH confirmées par le chercheur par rapport au départ.

Les patients souhaitent de nouvelles options de traitement faciles d'administration (y compris chez les patients dont les veines sont endommagées), qui préviennent efficacement les crises, qui entraînent peu d'effets secondaires et qui améliorent leur qualité de vie liée à la santé (QVLS). D'après les essais cliniques, le béroltralstat pourrait mieux répondre à certains de ces besoins importants des patients que le placebo, notamment pour ce qui est de la prévention des crises d'AOH.

Si l'on se fie au prix indiqué par le promoteur pour le béroltralstat, et aux prix courants accessibles au public pour tous les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du traitement à l'étude est de 14 559 490 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement à l'absence de prophylaxie de longue durée. Une réduction du prix est nécessaire pour que le traitement soit considéré comme rentable à un seuil de 50 000 \$.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
Instauration, renouvellement, arrêt et prescription		
1. Le remboursement du béroltralstat se fonde sur les critères utilisés par chacun des régimes d'assurance médicaments publics pour l'instauration, le renouvellement, l'arrêt et la prescription du lanadélumab dans la prévention systématique des crises d'AOH, avec l'ajout de la condition n° 2 pour la prescription du médicament.	Le CCEM estime qu'il est convenable de rembourser le béroltralstat selon les modalités actuelles de remboursement du lanadélumab par les régimes d'assurance médicaments publics dans la prévention systématique des crises d'AOH.	Le traitement pourrait être remboursé à la fois chez les patients qui passent d'un autre traitement prophylactique de longue durée au béroltralstat et chez les patients qui prennent ce traitement en première intention.
Prescription		
2. Le béroltralstat n'est pas utilisé avec des médicaments employés dans le traitement prophylactique à long terme de l'angioedème (p. ex., inhibiteurs de la C1 estérase ou lanadélumab).	Aucune donnée probante ne précise les effets du béroltralstat quand il est utilisé en combinaison avec d'autres traitements prophylactiques de longue durée de l'angioedème (les inhibiteurs de la C1 estérase ou le lanadélumab, par exemple).	Les patients en traitement prophylactique à long terme doivent avoir accès à des traitements ponctuels pour juguler les crises aiguës.
Prix		
3. Une réduction du prix.	<p>Le RCED du béroltralstat est de 14 559 490 \$ par rapport au traitement prophylactique de longue durée.</p> <p>Une réduction du prix de ce traitement de 93 % est nécessaire pour que le RCED passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ comparativement à l'absence de prophylaxie de longue durée.</p> <p>Selon le promoteur, le remboursement du béroltralstat entrainera des économies pour le système de santé. Cependant, il manque de données probantes comparatives directes ou indirectes par rapport aux autres traitements prophylactiques de longue durée. De plus, les coûts relatifs ne peuvent pas être déterminés puisque les inhibiteurs de la C1 estérase ne sont pas remboursés par les régimes d'assurance médicaments publics. Par conséquent, on ne peut pas estimer le bénéfice ni le rapport coût/efficacité différentiels du béroltralstat par rapport aux autres traitements prophylactiques de longue durée. Rien ne justifie un surcoût du béroltralstat par rapport aux traitements prophylactiques de longue durée actuellement remboursés dans la prévention des crises d'AOH.</p>	—

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
Faisabilité de l'adoption		
4. La faisabilité de l'adoption du béroltralstat doit être abordée.	Au prix indiqué, il faut s'attaquer à l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption, étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.	—

AOH = angioedème héréditaire; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; C1 = complément C1; RCED = rapport coût/efficacité différentiel

Points de discussion

- Le promoteur demande une reconsidération de la recommandation provisoire initiale de non-remboursement du béroltralstat dans la prévention systématique des crises d'AOH chez l'adulte ou l'adolescent de 12 ans ou plus. Le CCEM se penche sur chacun des points soulevés par le promoteur dans sa demande de reconsidération.
- Lors de l'examen de la demande initiale et de la demande de reconsidération, le CCEM aborde le fait que le groupe témoin des essais a reçu le placebo en plus d'un traitement de secours ponctuel, ce qui n'est pas conforme aux lignes directrices de pratique clinique canadiennes ou internationales chez la population de patients à l'étude, qui recommandent l'utilisation du lanadélumab ou d'inhibiteurs de la C1 estérase en traitement prophylactique de longue durée de première intention. De plus, des patients dont l'état médical ne justifiait qu'un traitement symptomatique de l'AOH ont été admis à l'essai. Avant leur inscription à l'essai APeX-2, les participants devaient avoir arrêté leur traitement prophylactique de longue durée puis passé un certain temps sans prendre de traitement. Il existe donc certaines lacunes quant à l'utilisation du béroltralstat chez des patients qui ne peuvent ou ne veulent pas arrêter le traitement prophylactique de longue durée, en raison par exemple de la gravité de leur maladie.
- Pendant l'examen de la demande de reconsidération, le CCEM se penche sur la rétroaction des groupes de cliniciens, reçue en réponse à la recommandation provisoire, au sujet du manque de données comparatives directes ou indirectes entre le béroltralstat et les autres traitements prophylactiques de longue durée et de la pertinence de l'utilisation du placebo et d'un traitement ponctuel comme comparateur. Le clinicien expert consulté par l'ACMTS remarque qu'un traitement symptomatique de l'AOH seul peut encore être envisagé chez certains patients, et que la décision de commencer un traitement prophylactique de longue durée dépend de différents facteurs, parmi lesquels les préférences du patient. Il n'y a pas de seuil généralement admis de la fréquence des crises d'AOH justifiant un traitement prophylactique à long terme. La fréquence moyenne au début de l'étude APeX-2 est de trois dans une période de quatre semaines, et, de l'avis du clinicien expert consulté par l'ACMTS, cette fréquence est celle où un traitement prophylactique à long terme serait prescrit dans la pratique clinique.
- Il reste des lacunes quant à l'efficacité et l'innocuité comparatives du béroltralstat et des autres traitements prophylactiques de longue durée accessibles au Canada. Il serait réaliste de réaliser un essai contrôlé par un traitement actif afin de combler ces lacunes et de recueillir des données probantes sur l'utilisation du médicament en situation réelle chez la population canadienne.

- Même si les patients souhaitent un traitement plus facile à administrer, on ne sait pas si le béroltralstat par voie orale offrirait un bénéfice clinique du même ordre que celui que procurent les traitements actuels administrés par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Malgré la grande hétérogénéité des résultats des essais sur le béroltralstat et les inhibiteurs de la C1 estérase, à cause de laquelle une comparaison de traitements indirecte (CTI) risque de ne pas permettre d'obtenir des estimations de l'efficacité ou de l'innocuité comparatives robustes, il y a peu de différences entre les essais portant sur le béroltralstat et ceux portant sur le lanadélumab. Dans ce dernier cas, il aurait donc été possible d'effectuer une CTI.
- Bien qu'il soit difficile de déterminer un seuil de réduction du nombre de crises d'AOH, le clinicien expert consulté par l'ACMTS estime qu'une réduction minimale de 50 % du nombre de crises pour lesquelles un traitement ponctuel a été nécessaire serait pertinente en pratique clinique. Pendant l'essai APeX-2, les patients du groupe du béroltralstat à 150 mg ont été 33 % plus nombreux que ceux du groupe du placebo à obtenir au moins 50 % de réduction de la fréquence de crises d'AOH par rapport au départ, ce qui pourrait indiquer une efficacité modérée du béroltralstat en la matière. Bien que 58 % des patients du groupe du béroltralstat à 150 mg aient signalé une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des crises, mentionnons que 25 % des patients ayant reçu le placebo ont également connu une réduction d'importance clinique.
- La réduction de la fréquence des crises est importante et permet une amélioration de la qualité de vie liée à la santé (QVLS), puisque l'AOH peut avoir des répercussions importantes sur la QVLS. Cependant, aucune des deux études n'a mis en évidence de différence de QVLS statistiquement significative entre les groupes, que celle-ci soit mesurée au moyen du questionnaire sur la qualité de vie avec un angiœdème (AE-QoL [Angioedema Quality of Life Questionnaire]) ou au moyen du questionnaire EuroQoL à 5 dimensions (5Q-5D). Le bénéfice en matière de QVLS n'est cependant pas très constant par rapport au placebo. Dans l'essai APeX-2, une variation moyenne par rapport au départ d'au moins 6 points (différence minimale d'importance clinique) au questionnaire AE-QoL a été constatée tant dans le groupe du placebo que dans le groupe du béroltralstat, et on ne peut pas attribuer avec certitude cette amélioration au médicament à l'étude plutôt qu'à d'autres facteurs communs aux deux groupes de traitement.
- Lors de l'examen de la demande de reconsidération, le CCEM se penche sur la rétroaction des groupes de cliniciens, reçue en réponse à la recommandation provisoire, au sujet du besoin d'un traitement de prévention des crises d'AOH qui s'administre par voie orale et qui ne soit pas dérivé du plasma. Ce besoin ne transparait pas dans les données sur la QVLS issues de l'essai APeX-2. Malgré l'absence de données probantes objectives appuyant le fait qu'un traitement administré par voie orale améliore la QVLS, les rétroactions tant des groupes de patients que des groupes de cliniciens indiquent que ce besoin est important.
- Lors de l'examen de la demande initiale et de la demande de reconsidération, aucune conclusion n'a pu être formulée quant à l'effet du béroltralstat sur les hospitalisations, les visites aux urgences ou la mortalité en raison du manque de données probantes.
- Les données contrôlées se limitent à la comparaison avec le placebo pendant 24 semaines, 47 patients au total ayant reçu le béroltralstat à la dose recommandée par Santé Canada. Sur une plus longue durée, des études non contrôlées portent à croire que [REDACTED] pourrait se maintenir chez les patients ayant poursuivi le traitement [REDACTED]. En raison des limites de ces données, l'efficacité du béroltralstat sur la durée est incertaine. Lors de l'examen de la demande de reconsidération, les données de prolongation de longue durée [REDACTED] n'appuyaient pas [REDACTED] chez les

patients ayant poursuivi le traitement par le béroltralstat; cependant, ces données sont associées à [REDACTED].

- Dans l'étude APeX-2, les patients de moins de 18 ans sont peu nombreux (deux par groupe); les instances réglementaires ont toutefois jugé ce nombre raisonnable étant donné la rareté de l'AOH. Selon le clinicien expert, la plupart des adolescents atteints d'AOH n'ont pas suffisamment de crises pour justifier une admission à un essai clinique, et l'exposition de 4 patients au traitement n'est probablement pas suffisante pour repérer les effets secondaires rares.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte, Sources d'information utilisées par le Comité, Points de vue des parties prenantes, Données probantes cliniques et Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Demande de reconsidération

Le promoteur demande une reconsidération de la recommandation provisoire de remboursement du béroltralstat dans la prévention systématique des crises d'AOH chez l'adulte ou l'adolescent de 12 ans ou plus. Dans sa demande, il soulève les points ci-dessous :

- raison d'être et pertinence du placebo comme agent témoin dans l'essai APeX-2;
- faisabilité de l'obtention de données probantes de comparaison directe ou indirecte;
- évaluation de l'ACMTS quant à la représentativité de la population de l'essai APeX-2 par rapport aux patients atteints d'AOH au Canada;
- évaluation du CCEM quant à la pertinence clinique de la réduction de la fréquence de crises d'AOH observées lors de l'essai APeX-2;
- évaluation du CCEM quant à l'effet du béroltralstat sur la QVLS selon les observations effectuées lors de l'essai APeX-2;
- nouvelles données sur l'innocuité et l'efficacité du traitement de longue durée par le béroltralstat fournies par le promoteur d'après la phase de prolongation de l'essai APeX-2;
- évaluation du CCEM indiquant comment le béroltralstat pourrait répondre aux besoins non comblés des patients atteints d'AOH.

Lors de l'analyse de la demande de reconsidération du promoteur, le Comité a tenu compte des renseignements suivants :

- la rétroaction du promoteur;
- l'information provenant de la demande d'examen initiale liée aux points soulevés par le promoteur;
- les commentaires d'un clinicien spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'AOH.
- la rétroaction des régimes d'assurance médicaments publics;
- la rétroaction d'un groupe de cliniciens : le Réseau canadien d'angioedème héréditaire;
- la rétroaction de deux groupes de défense des intérêts des patients : AOH Canada et Angio-Oedème Héréditaire du Québec.

Toutes les rétroactions des différents intervenants (groupes de patients ou de cliniciens et régimes d'assurance médicaments publics) reçues en réponse à la recommandation provisoire sont accessibles sur le site Web de l'ACMTS.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Date de la réunion : Le 28 juillet 2022

Membres du Comité

Les D^{rs} 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, M^{me} Heather Neville et MM. Dan Dunsky et Bob Gagné.

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion (reconsidération) : Le 21 décembre 2022

Membres du Comité

Les D^{rs} 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, MM. Dan Dunsky, Bob Gagné et Morris Joseph, et M^{me} Heather Neville.

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.