

## PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

# Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

(finale)

### **ÉVOLOCUMAB (REPATHA — AMGEN CANADA)**

Indication : comme traitement d'appoint au régime alimentaire et à une statine à la dose maximale tolérée chez l'adulte atteint d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFhé) ou d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifeste lorsqu'il y a lieu d'abaisser davantage le taux de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL).

#### **Pour la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifeste :**

#### **RECOMMANDATION :**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'évolocumab comme traitement d'appoint au régime alimentaire et à une statine à la dose maximale tolérée chez l'adulte atteint d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse clinique manifeste lorsqu'il y a lieu d'abaisser davantage le taux de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL), sous réserve du critère et de la condition que voici :

#### **Critère :**

- Le patient satisfait les critères d'inclusion de l'essai clinique FOURIER :
  - maladie cardiovasculaire établie et haut risque d'incidents futurs;
  - taux de C-LDL  $\geq 1,8$  mmol/l ou taux de cholestérol non-HDL  $\geq 2,6$  mmol/l;
  - traitement par une statine à la dose maximale tolérée.

#### **Condition :**

- Une baisse de prix minimale de 90 %.

Gamme de produits :	Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version :	1.0
Date de publication :	Novembre 2017
Longueur du rapport :	8 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, 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.

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.

## ÉVOLOCUMAB (REPATHA – AMGEN CANADA)

Indication : comme traitement d'appoint au régime alimentaire et à une statine à la dose maximale tolérée chez l'adulte atteint d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFh) ou d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifeste lorsqu'il y a lieu d'abaisser davantage le taux de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL).

### Pour la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifeste :

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'évolocumab comme traitement d'appoint au régime alimentaire et à une statine à la dose maximale tolérée chez l'adulte présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifeste (MCVACM) lorsqu'il y a lieu d'abaisser davantage le taux de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL), sous réserve du critère et de la condition ci-dessous :

#### Critère :

- Le patient satisfait les critères d'inclusion de l'essai clinique FOURIER :
  - maladie cardiovasculaire établie et haut risque d'incidents futurs;
  - taux de C-LDL  $\geq$  1,8 mmol/l ou taux de cholestérol non-HDL  $\geq$  2,6 mmol/;
  - traitement par une statine à la dose maximale tolérée.

#### Condition :

- Une baisse de prix minimale de 90 %.

#### Motifs de la recommandation :

1. Dans un essai clinique à double insu, comparatif avec placebo et à répartition aléatoire dont les participants sont des personnes atteintes d'une MCVACM sous traitement optimal par une statine (étude FOURIER, n = 27 564), 9,8 % des patients traités par l'évolocumab et 11,3 % des patients prenant le placebo subissent un incident compris dans le résultat composite d'intérêt englobant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral (AVC), l'angine instable ou la revascularisation durant la période de suivi médiane de 26 mois (rapport des risques instantanés de 0,85; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,79 à 0,92).
2. L'évaluation par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) d'une analyse cout/utilité portant sur une population de patients atteints d'une MCVACM et reprenant l'information ayant trait aux résultats d'importance sur le plan clinique observés dans l'essai clinique FOURIER conclut que le rapport cout/utilité différentiel (RCUD) de l'évolocumab associé aux soins standards, comparativement aux soins standards seuls, est de 1 007 961 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) et que le RCUD de l'évolocumab, comparativement à l'ézétimibe associé aux soins standards, s'élève à 1 478 417 \$ l'AVAQ. D'après cette analyse, le prix du médicament devrait diminuer minimalement de 90 % pour que le RCUD de l'évolocumab baisse à 50 000 \$ l'AVAQ dans la comparaison avec une statine seule ou avec l'ézétimibe plus une statine.

#### À souligner :

- Le bénéfice additionnel découlant de l'adjonction de l'évolocumab au traitement en place est petit et tient essentiellement à une réduction de l'infarctus du myocarde. Il n'y a pas de différence notable entre les groupes pour ce qui est des décès et des décès d'origine cardiovasculaire.
- Le CCEM note l'absence de données probantes sur les résultats à long terme, au-delà de 26 mois, la période de suivi médiane de l'essai clinique FOURIER, dont la durabilité de l'efficacité clinique et les effets néfastes potentiels. Cette lacune est particulièrement importante au vu de la nature moléculaire inédite de l'évolocumab et des données probantes illustrant la formation d'anticorps neutralisants contre un autre inhibiteur de la PCSK9.

- Les données probantes qui permettraient d'évaluer l'efficacité et le rapport cout/efficacité de l'évolocumab par rapport à d'autres inhibiteurs de la PCSK9 sont rares. La comparaison de traitements indirecte (CTI) présentée par le fabricant est peu utile à cet égard, car elle examine des indicateurs de substitution, alors qu'elle aurait pu se pencher sur les résultats cliniques, et il n'y a pas de données sur les résultats ayant trait aux effets néfastes. L'essai clinique FOURIER ne parvient pas à démontrer une solide corrélation entre le taux de C-LDL et les résultats cliniques, de sorte que l'extrapolation de données d'autres essais cliniques ou d'autres populations fondée sur le taux de C-LDL n'est pas fiable.

## Points de discussion :

- L'on ne connaît pas encore la place de l'évolocumab dans un traitement avec ou sans ézétimibe. Comme la plupart des patients de l'essai clinique FOURIER ne sont pas traités par l'ézétimibe, la place de la trithérapie composée d'évolocumab, d'ézétimibe et d'une statine est indéterminée. Il n'y a pas d'analyses non plus qui permettraient de déterminer les candidats au traitement combiné statine-ézétimibe et les candidats au traitement combiné statine-évolocumab.
- Alors que le modèle pharmacoéconomique soumis par le fabricant n'est pas optimisé pour tirer parti des données de l'essai clinique FOURIER, cet essai, dont les résultats sont connus au moment de la revue systématique du PCEM, offre des données probantes directes sur l'effet du traitement par l'évolocumab sur des résultats cardiovasculaires importants en pratique clinique. Le CCEM estime que les données probantes directes ayant trait aux résultats cardiovasculaires sont plus crédibles et fiables que l'extrapolation du bénéfice observé dans la métaanalyse et l'essai clinique LAPLACE-2.
- Tandis que le profil de risque et la fréquence des incidents peuvent être différents selon qu'il s'agit des essais cliniques ou des conditions réelles d'utilisation, il est difficile, hors du contexte de l'essai clinique, d'identifier les patients qui répondent à tous les critères des indications de l'évolocumab, en particulier celui de l'utilisation d'une statine à la dose maximale tolérée, étant donné que la tolérabilité est rarement consignée dans les données d'observation. De plus, la propre analyse du PCEM du modèle pharmacoéconomique indique que les rapports cout/efficacité ne baissent légèrement que si l'on modifie les taux initiaux de C-LDL, ce qui fait ressortir que l'efficacité de l'évolocumab est l'élément déterminant de sa rentabilité, non pas le risque ou le taux d'incidents de référence; le CCEM juge que l'étude FOURIER offre la meilleure estimation de l'efficacité du médicament.

## Contexte :

La présente reconsidération de l'évolocumab a trait à l'indication autorisée par Santé Canada, déjà examinée, du médicament comme traitement d'appoint au régime alimentaire et à une statine à la dose maximale tolérée chez l'adulte présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifeste (MCVACM) lorsqu'il y a lieu d'abaisser davantage le taux de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL). L'évolocumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9); il fait partie de la classe des inhibiteurs de la PCSK9. L'évolocumab s'administre par injection sous-cutanée à raison de 420 mg une fois par mois ou de 140 mg deux fois par mois.

## Historique de l'examen du médicament :

Le PCEM a examiné déjà l'évolocumab dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFhé) et dans le traitement de la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifeste (MCVACM) lorsqu'il y a lieu d'abaisser davantage le taux de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL). La recommandation quant à la première indication a été favorable, alors que, pour la seconde indication, la recommandation a été de ne pas l'inscrire sur la liste des médicaments couverts.

La revue systématique originale du PCEM englobe quatre essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) à double insu : LAPLACE-2, RUTHERFORD-2, DESCARTES et GAUSS-2. L'essai clinique DESCARTES est une étude de 52 semaines, alors que les autres études durent 12 semaines. Le nombre de participants va de 307 à 1 899, et les patients atteints d'une MCVACM établie comptent pour < 35 % de la population globale des études. Toutes études confondues, le traitement de fond est soit une statine, soit l'ézétimibe. Les études n'ont pas la puissance suffisante pour évaluer des résultats cliniques, les incidents cardiovasculaires sont rares, et, dans aucune, il n'y a de différence statistiquement significative entre l'évolocumab et le comparateur sur le plan des résultats cliniques. L'analyse du modèle pharmacoéconomique du fabricant effectuée par le PCEM révèle que l'évolocumab, au prix indiqué par le fabricant, est rentable s'il est combiné à une statine à forte puissance dans le traitement de l'HFhé lorsque les traitements offerts ne permettent pas d'atteindre l'objectif fixé quant au taux de C-LDL (RCUD allant de 23 822 \$ à 68 813 \$ l'AVAQ

comparativement à la statine de forte puissance seule ou à l'ézétimibe combiné à une statine de forte puissance). Par conséquent, le CCEM a recommandé de rembourser l'évolocumab chez les patients atteints d'HFhé soumis au traitement de référence optimal lorsqu'il y a lieu d'abaisser davantage le taux de C-LDL. Cependant, devant l'absence de données probantes démontrant que l'évolocumab réduit le risque d'incidents cardiovasculaires chez les patients présentant une MCVACM et le fait que ces patients ne représentent qu'une faible proportion (< 35 %) de la population des études retenues, le Comité a recommandé de ne pas rembourser l'évolocumab pour cette population de patients.

La présente reconsidération s'appuie sur l'effet de l'évolocumab chez des patients atteints d'une MCVACM établie observé dans deux études non examinées par le PCEM et des analyses rétrospectives par sous-groupes de patients présentant une MCVACM d'études achevées au moment de la revue systématique originale du PCEM. Les deux nouvelles études sont l'essai clinique GLAGOV et l'essai clinique FOURIER récemment terminé. De ces deux études, c'est l'essai FOURIER qui compte la plus grande proportion de participants présentant une MCVACM (81 % des participants avaient déjà subi un infarctus du myocarde comparativement à 35 % dans l'essai GLAGOV). L'essai clinique FOURIER ne figure pas dans le dossier de demande de reconsidération du fabricant, mais ses résultats ont été publiés dernièrement et l'étude est conforme aux critères d'inclusion déterminés pour les besoins de la revue systématique.

## Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : une revue systématique d'ECR sur l'évolocumab et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Le Comité a également pris en considération l'opinion d'un clinicien expert dans le traitement de la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes atteintes d'athérosclérose et de leurs aidants.

## Observations de patients

Un groupe de défense des intérêts de patients a transmis des observations, la Cardiac Health Foundation of Canada. L'information transmise provient d'un sondage en ligne adressé à des personnes atteintes d'athérosclérose et à leurs aidants (55 ont participé au sondage) et d'une entrevue téléphonique. Voici le résumé des principaux commentaires de ce groupe :

- Contrôler la progression de la maladie est une préoccupation importante pour la plupart des patients et des aidants. Beaucoup s'inquiètent de ce qui pourrait survenir, certains se disent en dépression. Le principal symptôme influant sur les activités de la vie quotidienne est la fatigue.
- Tous les patients ont déjà pris de la rosuvastatine ou de l'atorvastatine. La plupart affirment que ces médicaments sont efficaces ou assez efficaces. Quelques-uns ont dû cesser la statine en raison de douleurs musculaires, de faiblesse ou de crampes — des problèmes que connaissent des patients qui continuent de prendre une statine. Certains d'entre eux ont dû réduire la dose de la statine.
- Deux des trois patients traités déjà par l'évolocumab disent que le médicament a été plutôt efficace à réduire leur taux de cholestérol et à leur procurer un regain d'énergie tout en n'occasionnant que « peu ou pas d'effets secondaires ». L'autre affirme aussi que le médicament a fait baisser son taux de cholestérol, mais qu'il lui a causé un endolorissement au bras.
- Les patients jamais traités par l'évolocumab espèrent qu'il « diminuera leur taux de cholestérol sans entraîner trop d'effets secondaires ». Certains voient l'évolocumab comme une option de rechange à la statine plutôt qu'un traitement d'appoint à une statine.

## Essais cliniques

La revue systématique porte sur deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR), à double insu, multicentriques, parrainés par le fabricant et dont les participants sont des personnes atteintes d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (MCVA). Les 27 564 participants de l'essai clinique FOURIER sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1:1 dans les groupes de

l'évolocumab à raison de 140 mg toutes les 2 semaines ou de 420 mg une fois par mois, à la préférence du patient, et du placebo. La durée de l'essai clinique est fonction des incidents, et la période de suivi médiane est de 26 mois. La population étudiée est formée de patients présentant une MCVA « cliniquement manifeste » (un infarctus du myocarde [IM] ou un AVC non hémorragique antérieur, ou une artériopathie périphérique symptomatique) et d'autres facteurs de risque. Leur taux de C-LDL à jeun est supérieur à 1,8 mmol/l ou leur taux de cholestérol non-HDL est supérieur à 2,6 mmol/l alors qu'ils sont soumis à un traitement hypolipidémiant optimisé (qui s'entend de l'atorvastatine à raison de 20 mg ou l'équivalent, avec ou sans ézétimibe). Par son plan d'étude, l'essai clinique FOURIER pallie deux limites importantes notées par le PCEM dans l'information transmise lors de la demande d'examen originale : le recrutement de patients atteints d'une MCVA établie et la puissance suffisante pour évaluer des résultats cliniques objectifs comme la morbidité et la mortalité cardiovasculaires. Dans l'essai clinique GLAGOV, les 970 patients présentant une MCVA sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1:1 dans les groupes de l'évolocumab à raison de 420 mg une fois par mois et du placebo durant 78 semaines. La proportion de participants se retirant de l'étude FOURIER est relativement basse (< 1 % dans chaque groupe), alors que dans l'étude GLAGOV, 3,3 % des participants traités par l'évolocumab et 4,1 % des participants prenant le placebo se retirent.

Les principales limites tiennent à ce que ni l'une ni l'autre des études ne comparent l'évolocumab à l'alirocumab, l'autre inhibiteur de la PCSK9 d'usage autorisé, et ne soient suffisamment longues pour évaluer les effets néfastes à long terme. L'essai FOURIER est conçu pour évaluer des résultats cliniques, alors que l'essai GLAGOV a pour principal critère d'évaluation un indicateur de substitution (la variation en pourcentage du volume athéromateux) pour lequel la différence minimale d'importance clinique n'est pas établie.

## Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici : les événements cardiovasculaires majeurs, la mortalité toutes causes confondues et la mortalité d'origine cardiovasculaire ainsi que les effets néfastes. Le principal critère d'évaluation de l'essai clinique FOURIER est un critère composite des événements cardiovasculaires majeurs (décès d'origine cardiovasculaire, IM, AVC, hospitalisation pour cause d'angine instable et revascularisation coronarienne), tandis que le principal critère d'évaluation de l'essai clinique GLAGOV est la variation en pourcentage du volume athéromateux par rapport à la valeur initiale. Ni l'une ni l'autre des études n'évaluent la qualité de vie. D'après les commentaires transmis au PCEM, il ne fait aucun doute que les incidents indésirables cardiovasculaires majeurs sont un aspect important, une grave préoccupation pour les patients atteints d'une MCVA.

## Efficacité

L'essai clinique FOURIER démontre que l'évolocumab est supérieur au placebo du point de vue du critère d'évaluation principal et du critère d'évaluation secondaire (critère composite englobant les décès cardiovasculaires, l'infarctus du myocarde et l'AVC). Tant pour le principal résultat d'intérêt (proportion de participants subissant un incident précisé dans le critère d'évaluation principal : 9,8 % avec l'évolocumab et 11,3 % avec le placebo) que pour le résultat d'intérêt secondaire (évolocumab : 5,9 %, placebo : 7,4 %), la taille de l'effet est de 1,5 % avec un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,85 et un intervalle de confiance (IC) à 95 % de 0,79 à 0,92,  $p < 0,001$  pour le principal critère d'évaluation et un RRI de 0,80 (IC à 95 % de 0,73 à 0,88,  $p < 0,001$ ) pour le critère d'évaluation secondaire. Il n'y a pas de différence entre l'évolocumab et le placebo pour ce qui est de la mortalité toutes causes confondues ou de la mortalité cardiovasculaire. L'évolocumab est associé à une grande baisse du C-LDL comparativement au placebo, de la même manière que dans les essais cliniques figurant au dossier de la demande d'examen originale adressée au PCEM. Ainsi, la grande réduction du C-LDL se traduit par une réduction relativement faible des événements cardiovasculaires majeurs et aucune réduction du risque de décès. Le suivi relativement bref peut expliquer l'absence d'effet sur la mortalité et l'effet limité sur les plans des critères d'évaluation composites principal et secondaire. À l'origine, l'essai clinique FOURIER devait durer environ cinq ans, mais les incidents qu'englobe le critère d'évaluation secondaire se sont produits en nombre déterminé plus tôt que prévu de sorte que l'essai clinique s'est terminé, comme il est mentionné ci-dessus, après un suivi médian de 26 mois seulement.

Dans l'essai clinique GLAGOV, l'évolocumab se révèle supérieur au placebo selon le principal critère d'évaluation; toutefois, l'importance clinique de la variation rapportée du pourcentage du volume athéromateux est inconnue, car la différence minimale d'importance clinique n'a pas été établie. L'essai n'est pas conçu pour évaluer des résultats cliniques.

### Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Dans les essais cliniques FOURIER et GLAGOV, les événements indésirables graves sont semblables dans les groupes de l'évolocumab et du placebo.
- Les incidents indésirables dans l'ensemble sont semblables pour l'évolocumab et le placebo.
- Il n'y a pas de différence remarquable entre l'évolocumab et le placebo pour ce qui est des effets néfastes notables, dont les événements neurocognitifs, effet préoccupant de l'inhibition de la PCSK9 souligné au premier examen de l'évolocumab, et les incidents musculaires, susceptibles de se produire avec la statine. Le suivi dans les deux essais cliniques est trop court pour évaluer l'innocuité à long terme.

### Cout et rapport cout/efficacité

L'évolocumab est indiqué en appoint au régime alimentaire et à une statine à la dose maximale tolérée chez l'adulte présentant une MCVACM lorsqu'il y a lieu d'abaisser davantage le taux de C-LDL. Le médicament est offert en solution de 1 ml à une teneur de 140 mg/ml en auto-injecteurs préremplis à usage unique; le patient s'administre lui-même le médicament par injection sous-cutanée. Au prix indiqué par le fabricant de 279,36 \$ la dose de 140 mg et à la posologie recommandée de 140 mg toutes les 2 semaines, le cout annuel du traitement par l'évolocumab s'élève à 7 263 \$.

Le fabricant a présenté une analyse cout/utilité comparant l'évolocumab associé à une statine de puissance moyenne ou forte avec la statine de puissance moyenne ou forte seule (soins standards) chez des patients atteints d'une MCVACM. Le risque CV de référence est déterminé selon les données de la Clinical Practice Research Database (CPRD), étude observationnelle rétrospective de multiples cohortes au Royaume-Uni et les taux de C-LDL dans la population à l'étude (LAPLACE-2). De la même manière qu'au premier examen de l'évolocumab, l'évaluation de l'effet du traitement repose sur le regroupement des données sur l'efficacité en matière de diminution absolue du taux de C-LDL de l'essai clinique sur l'évolocumab (LAPLACE-2) et des résultats d'une métaanalyse de 26 essais cliniques comparatifs randomisés portant sur des statines qui estime l'impact de la réduction absolue du C-LDL à divers degrés sur la survenue d'événements cardiovasculaires (Baigent 2010). Les analyses adoptent la perspective du système public de soins de santé au Canada et s'inscrivent dans l'horizon temporel de la vie entière (40 ans). Le fabricant fait état d'un rapport cout/utilité différentiel de 112 196 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) par comparaison avec les soins standards dans l'analyse de référence. L'analyse de scénario comparant l'évolocumab à l'ézétimibe en appoint aux soins standards se solde par un RCUV de 158 855 \$ l'AVAQ.

Voici les principaux aspects qui, de l'avis du PCEM, limitent la portée de l'évaluation économique du fabricant :

- Le modèle économique du fabricant prévoit le risque cardiovasculaire et la mortalité à long terme en se fondant sur des indicateurs de substitution alors que des données d'essai clinique sur des résultats importants en pratique clinique sont disponibles (FOURIER).
- Le risque de base est calculé d'après les caractéristiques initiales des patients de l'essai clinique LAPLACE-2 qui ont déjà subi un accident cardiovasculaire, ce qui restreint la possibilité de généraliser les résultats à l'indication demandée (MCVACM).
- Les rapports de taux d'incidents cardiovasculaires en fonction de la réduction du C-LDL par l'évolocumab sont calculés pour des patients qui sont traités par une statine de moindre puissance. Cela ne correspond pas au traitement par une statine de puissance accrue offert aux patients des essais cliniques sur l'évolocumab (LAPLACE-2).
- Dans l'analyse de référence, le fabricant incorpore un horizon temporel de la vie entière et une durée de traitement allant jusqu'à 40 ans. Rien ne dit encore avec certitude si l'efficacité clinique persiste toute la vie du patient, les essais cliniques étant relativement brefs.
- Les valeurs d'utilité des états de santé du modèle se fondent sur des valeurs établies dans un essai clinique financé par l'industrie au Royaume-Uni, tandis que des données d'utilité canadiennes relatives aux incidents cardiovasculaires existent.

Pour pallier ces limites, le PCEM a pris en considération une population aux caractéristiques semblables à celles de la population de l'étude GLAGOV (semblable à FOURIER) et les risques relatifs de résultats cliniquement importants observés dans l'essai clinique

FOURIER en lieu et place des indicateurs de substitution. Dans l'analyse du PCEM, le rapport cout/utilité différentiel (RCUD) de l'évolocumab, à la dose recommandée de 140 mg toutes les 2 semaines, associé aux soins standards, comparativement aux soins standards seuls, s'élève à 1 007 961 \$ l'AVAQ. Selon ces mêmes hypothèses, le RCUD de l'évolocumab associé aux soins standards, comparativement à l'ézétimibe associé aux soins standards, s'élève à 1 478 417 \$ l'AVAQ. Les analyses du PCEM illustrent que les résultats varient selon l'efficacité de l'évolocumab lorsqu'elles incorporent en remplacement des indicateurs de substitution les données d'essais cliniques sur les résultats d'importance clinique.

Pour que le RCUD diminue jusqu'à 50 000 \$ l'AVAQ par comparaison avec une statine seule ou l'ézétimibe et une statine, le prix du médicament devrait baisser de 90 % au bas mot.

## **Membres du CCEM :**

### **Réunion du 19 juillet 2017**

Les D<sup>rs</sup> Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

### **Absences :**

Aucune

### **Conflits d'intérêts :**

Un membre n'a pas participé en raison d'un conflit d'intérêts.

### **Réunion du 15 novembre 2017**

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

### **Absences :**

Aucune

### **Conflits d'intérêts :**

Un membre n'a pas participé en raison d'un conflit d'intérêts.