

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

ISAVUCONAZOLE (CRESEMBA — AVIR PHARMA)

Indication : chez l'adulte dans le traitement de :

- l'aspergillose invasive
- la mucormycose invasive

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande le remboursement de l'isavuconazole dans le traitement de l'aspergillose invasive ou de la mucormycose invasive chez l'adulte sous réserve de la condition ci-dessous :

Condition de remboursement

Condition relative au prix

1. Une baisse de prix.

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

Version : Finale

Date de publication : Mai 2019

Longueur du rapport : 7 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.

Isavuconazole (Cresemba — AVIR Pharma)

Indication : chez l'adulte dans le traitement de :

- l'aspergillose invasive
- la mucormycose invasive

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'isavuconazole (ISA) dans le traitement de l'aspergillose invasive (AI) et de la mucormycose invasive (MI) chez l'adulte sous réserve de la condition ci-dessous :

Condition de remboursement

Condition relative au prix

1. Une baisse de prix.

Motifs de la recommandation

1. Dans un essai clinique comparatif randomisé (ECR) de phase III à double insu mené auprès d'adultes atteints d'une mycose invasive causée par un champignon de l'espèce *Aspergillus* ou un autre champignon filamenteux (étude SECURE, N = 527), l'ISA se révèle statistiquement non inférieur au voriconazole (VRC) quant à la mortalité toutes causes confondues en 42 jours et les deux traitements produisent une réponse thérapeutique globale similaire. Les résultats à propos de la mortalité toutes causes confondues au terme de 42 jours dans la population conforme au protocole (PP), dans la population sous l'angle de l'intention de traiter modifiée (ITM) et dans la population mycologique sous l'angle de l'intention de traiter (MIT) correspondent à ceux de l'analyse principale, comme ceux de l'analyse au terme de 84 jours dans ces quatre populations.
2. Dans l'étude SECURE, le pourcentage de patients faisant état d'événements indésirables apparus au traitement (EIAT) ou d'événements indésirables graves (EIG) est semblable dans les groupes de l'ISA et du VRC. Le pourcentage de patients qui abandonnent le traitement pour cause d'effets indésirables (ACEI) est plus bas dans le groupe de l'ISA que dans le groupe du VRC.
3. Au prix indiqué par le fabricant, l'ISA n'est pas rentable dans le traitement de l'AI suspectée. D'après la propre analyse du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS, l'ISA est associé à un rapport cout/utilité différentiel (RCUD) de 73 036 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement au VRC; toutefois, cette estimation est éminemment incertaine. Une baisse de prix minimale de 20 % est nécessaire pour que l'ISA soit considéré comme étant efficient si le décideur est prêt à payer 50 000 \$ pour une AVAQ.

Points de discussion

- En pratique clinique, l'AI est plus fréquente que la MI. Dans bien des situations, le VRC demeure un choix judicieux dans le traitement de première intention d'une mycose invasive.
- Les données probantes à l'appui de l'utilisation de l'ISA dans le traitement de la MI se limitent à un petit sous-groupe de patients (N = 37) de l'étude VITAL à un seul groupe. Dans un plus petit sous-groupe de patients de l'étude VITAL qui ont reçu l'ISA comme traitement principal de la MI (N = 21), le taux de mortalité toutes causes confondues est similaire à celui observé dans une cohorte de patients historique, traités par l'amphotéricine B (AmB) pour leur MI, soit respectivement 33 % et 39 %. La MI non traitée est associée à un haut taux de mortalité.
- L'ISA est le seul antifongique oral dont l'usage est autorisé par Santé Canada dans le traitement de la MI, quoique le posaconazole soit utilisé dans cette indication en pratique clinique.

Contexte

Santé Canada a autorisé la commercialisation de l'ISA dans le traitement de l'AI et de la MI chez l'adulte. L'ISA est un antifongique azolé offert sous une forme pharmaceutique destinée à la voie orale (capsules, 100 mg) et sous une forme destinée à la voie intraveineuse (IV) (poudre à reconstituer en solution destinée à la perfusion IV, 200 mg). La posologie recommandée par Santé Canada dans le traitement de l'AI ou de la MI est d'une dose d'attaque de 200 mg par la voie IV ou orale toutes les 8 heures pendant 48 heures (6 doses), puis d'une dose d'entretien de 200 mg (IV ou orale) une fois par jour.

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 de phase III ou IV et d'essais cliniques pivots sur l'ISA contenus dans le dossier que le fabricant a présenté au PCEM et à Santé Canada, une comparaison de traitements indirecte (métaanalyse en réseau [MAR]) et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également pris en compte les commentaires d'un clinicien expert dans le traitement de l'AI et de la MI.

Résumé des observations de patients

L'ACMTS n'a pas reçu de commentaires de patients au sujet de ce médicament.

Essais cliniques

La revue systématique porte sur deux essais cliniques. L'étude SECURE est un ECR de non-infériorité, multicentrique et à double insu, tandis que l'étude VITAL est un essai clinique à un seul groupe. Les deux essais se déroulent dans plusieurs régions du globe, dont le Canada, l'Amérique du Nord et l'Amérique du Sud, l'Europe, l'Afrique, l'Asie et des régions du Pacifique. L'étude SECURE (N = 527) compte des adultes atteints d'une mycose invasive selon un diagnostic définitif, probable ou possible, causée par un champignon de l'espèce *Aspergillus* ou un autre champignon filamenteux. Les patients sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1:1 dans les groupes de l'ISA (200 mg IV trois fois par jour les jours 1 et 2, puis une fois par jour par la voie IV ou orale) et du VRC (6 mg/kg IV deux fois par jour le jour 1, 4 mg/kg IV deux fois par jour le jour 2, puis 4 mg/kg IV deux fois par jour ou 200 mg deux fois par jour par la voie orale à compter du jour 3). La durée de traitement maximale est de 84 jours. Les abandons sont dans une proportion de 54 % dans l'étude SECURE.

Voici les populations qui font l'objet d'analyses dans l'étude SECURE :

- La population IT formée de tous les patients répartis de manière aléatoire dans les groupes de traitement qui reçoivent au moins une dose du médicament à l'étude.
- La population ITM formée de la population IT chez qui le diagnostic de mycose invasive est définitif ou probable.
- La population MIT formée de la population ITM chez qui le diagnostic d'AI est définitif ou probable selon la cytologie, l'histologie, la culture ou le dosage du galactomannane.
- La population conforme au protocole (PP) est le sous-ensemble de la population IT qui n'a pas dévié du protocole.

L'étude VITAL (N = 146) évalue l'efficacité et l'innocuité de l'ISA, préparations IV et orale (même posologie que dans l'étude SECURE) dans le traitement de la MI selon un diagnostic définitif ou probable (n = 37) ou de l'AI selon un diagnostic définitif, probable ou possible (n = 24). La durée de traitement maximale est de 180 jours. Les abandons sont dans une proportion de 64,9 % dans le groupe de la MI et de 58,3 % dans le groupe de l'AI.

Les limites de l'étude SECURE tiennent au haut taux de cessation de traitement dans les groupes ISA et VRC (respectivement 54,3 % et 53,5 %). L'on ne sait pas dans quelle mesure ce fort taux de cessation altère la validité des résultats présentés dans l'étude SECURE. De plus, aucune donnée sur l'efficacité comparative chez les patients ayant subi un échec thérapeutique auparavant n'est offerte. Quant à savoir si l'efficacité comparative de l'ISA et du VRC observée dans l'étude SECURE peut être généralisée à ces patients, cela demeure incertain. La possibilité de généraliser les constatations de cette étude peut être limitée également en raison de l'exclusion des patients atteints de sida, des patients à la fonction hépatique anormale et des patients

soumis à une prophylaxie antifongique par un azolé antifilamenteux. Les limites de l'étude VITAL relèvent de son devis à un seul groupe (absence de groupe témoin) et de la petite taille des sous-groupes atteints de MI ou d'AI (respectivement $n = 37$ et $n = 24$).

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 :

- La survie (mortalité toutes causes confondues)
- La réponse globale (composée de la réponse clinique, de la réponse mycologique et de la réponse radiologique)
- L'utilisation de ressources en soins de santé (durée du séjour hospitalier)
- Les EIAT, les EIG, les événements indésirables notables et les ACEI

Le principal critère d'évaluation de l'étude SECURE est la mortalité toutes causes confondues dans la population IT en 42 jours. Le principal critère d'évaluation de l'étude VITAL est la réponse globale au terme de 42 jours.

Efficacité

Dans le traitement d'une mycose ou de l'aspergillose invasive

Diagnostic de mycose invasive définitif, probable ou possible : Les taux de mortalité toutes causes confondues en 42 jours dans les groupes de l'ISA et du VRC sont respectivement de 18,6 % et de 20,2 %. Les résultats démontrent que l'ISA est non inférieur au VRC pour ce qui est de la mortalité toutes causes confondues en vertu d'une marge de non-infériorité prédéterminée de ≤ 10 % (différence ajustée entre les groupes de traitement : $-1,0$ %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de $-7,8$ à $5,7$). Les résultats dans la population PP au terme de 42 jours correspondent à ceux de l'analyse principale. Les taux de mortalité toutes causes confondues en 84 jours dans les groupes de l'ISA et du VRC sont respectivement de 29,1 % et de 31,0 % (différence ajustée entre les groupes de traitement de $-1,4$ %; IC à 95 % de $-9,2$ à $6,3$).

La réponse thérapeutique globale (composée de la réponse clinique, de la réponse mycologique et de la réponse radiologique) au terme du traitement dans le groupe de l'ISA est similaire à celle observée dans le groupe du VRC, quoiqu'un plus grand nombre de patients manifestent une réponse thérapeutique dans le groupe du VRC que dans le groupe de l'ISA (41 % contre 39 %).

Diagnostic de mycose invasive définitif ou probable : Les taux de mortalité toutes causes confondues en 42 jours dans les groupes de l'ISA et du VRC sont respectivement de 19,6 % et de 23,3 % (différence ajustée entre les groupes de traitement : $-2,6$; IC à 95 % de $-12,2$ à $6,9$). La réponse thérapeutique globale au terme du traitement dans le groupe de l'ISA est similaire à celle observée dans le groupe du VRC, quoiqu'un plus grand nombre de patients manifestent une réponse thérapeutique globale dans le groupe du VRC que dans le groupe de l'ISA (36,4 % contre 35,0 %) (différence ajustée entre les groupes de traitement : $1,6$; IC à 95 % de $-9,4$ à $12,6$).

Diagnostic d'AI définitif ou probable : Les taux de mortalité toutes causes confondues en 42 jours dans les groupes de l'ISA et du VRC sont respectivement de 18,7 % et de 22,2 % (différence ajustée entre les groupes de traitement : $-2,7$; IC à 95 % de $-12,9$ à $7,5$). La réponse thérapeutique globale au terme du traitement dans le groupe de l'ISA est similaire à celle observée dans le groupe du VRC, quoiqu'un plus grand nombre de patients manifestent une réponse thérapeutique dans le groupe du VRC que dans le groupe de l'ISA (38,9 % contre 35 %).

Chez les patients au diagnostic de mycose invasive définitif, probable ou possible, le nombre de jours d'hospitalisation est similaire dans le groupe de l'ISA et dans le groupe du VRC.

Dans le traitement de la mucormycose invasive

Diagnostic de MI définitif ou probable : Dans l'étude VITAL, les taux de mortalité toutes causes confondues en 42 jours et en 84 jours sont respectivement de 37,8 % et de 43,2 %. La mortalité toutes causes confondues est plus élevée que celle observée dans la population atteinte d'AI des études VITAL et SECURE. D'après l'analyse supplémentaire du fabricant, qui compare la

mortalité toutes causes confondues en traitement par ISA comme principal traitement de la MI dans l'étude VITAL (7/21, 33 %) à celle observée en traitement de la MI par AmB selon la base de données du registre FungiScope (13/33, 39 %), il n'y a pas de différence statistiquement significative entre ces deux groupes ($P = 0,775$).

Effets néfastes (innocuité)

- La durée de traitement maximale est de 84 jours dans l'étude SECURE et de 180 jours dans l'étude VITAL. L'information sur l'innocuité est collectée à la fin du traitement et quatre semaines après la dernière dose.
- EIG : dans l'étude SECURE, la proportion de patients faisant état d'EIG est plus basse dans le groupe de l'ISA que dans le groupe du VRC (52,1 % comparativement à 57,5 %). Les EIG qui se produisent chez plus de 5 % des patients du groupe ISA ou VRC sont l'insuffisance respiratoire (5,4 % et 4,6 %), le choc septique (5,4 % et 3,9 %) et la neutropénie fébrile (5,4 % et 1,9 %). Dans l'étude VITAL, 61,1 % des patients subissent un EIG ou plus. L'EIAT grave le plus courant est l'insuffisance rénale aigüe (5,5 %).
- EI : dans l'étude SECURE, la proportion de patients qui rapportent des EI en général est similaire dans les deux groupes, ISA et VRC (96,1 % et 98,5 %). Les EIAT les plus fréquents dans le groupe de l'ISA et le groupe du VRC sont la nausée (respectivement 27,6 % et 30,1 %), le vomissement (respectivement 24,9 % et 28,2 %), la diarrhée (respectivement 14,0 % et 20,8 %) et l'hypokaliémie (respectivement 17,5 % et 21,6 %). L'étude VITAL a collecté de l'information sur l'innocuité chez tous les patients (N = 146); 95,2 % des patients font état d'au moins un EI. Les EI les plus fréquents sont le vomissement (24,7 %) et la nausée (23,3 %).
- EI d'intérêt particulier : dans l'étude SECURE, l'ISA a un meilleur profil d'innocuité sous l'angle numérique que celui du VRC pour ce qui est des EI d'intérêt particulier, notamment l'insuffisance hépatique (1,6 % contre 3,5 %), les effets néfastes cardiovasculaires (tachycardie : 4,7 % contre 8,7 %) et les troubles visuels (1,6 % contre 7,3 %).
- ACEI : dans l'étude SECURE, 14,4 % du groupe de l'ISA et 22,8 % du groupe du VRC abandonnent le traitement à l'étude pour cause d'EI.

Comparaisons de traitements indirectes

Lors de la recherche documentaire, l'ACMTS a recensé une MAR évaluant l'efficacité comparative de l'ISA et de préparations d'AmB ou du VRC dans le traitement de l'AI. Cette MAR constate que l'ISA est d'efficacité similaire à celle du VRC ou de l'AmB liposomale pour ce qui est de la mortalité toutes causes confondues et de la réponse globale dans le traitement de l'AI. Toutefois, en raison de diverses limites, notamment de la possible hétérogénéité méthodologique et clinique et de la rareté des essais cliniques, aucune conclusion fiable ne peut être établie au sujet de l'efficacité comparative de l'ISA et d'autres traitements offerts dans cette indication.

Aucune donnée probante issue de MAR portant sur la comparaison entre l'ISA et le posaconazole, l'itraconazole ou la caspofungine dans le traitement de l'AI n'a été répertoriée. Aucune MAR portant sur le traitement de la MI n'a été repérée.

Cout et rapport cout/efficacité

L'ISA peut être administré par la voie orale ou la voie intraveineuse à la dose d'attaque de 200 mg trois fois par jour pendant deux jours, puis à la dose d'entretien de 200 mg par jour. Au prix indiqué par le fabricant de 400 \$ la fiole de 200 mg (administration IV) et de 78,83 \$ la capsule de 100 mg, la cure de huit semaines coûte 24 000 \$ s'il s'agit de la préparation destinée à la voie IV et 9 640 \$ s'il s'agit des capsules. Dans la pratique, la durée de la cure sera fonction de la réponse clinique et il est probable que le traitement sera administré par la voie IV pour une partie et par la voie orale pour l'autre partie.

Le fabricant a soumis une analyse cout/utilité comparant l'ISA et le VRC dans le traitement de patients chez qui l'on suspecte une AI; 5,75 % des patients ont une MI. L'analyse repose sur un arbre décisionnel, adopte la perspective du système public de soins de santé au Canada et s'inscrit dans l'horizon temporel de la vie entière (c.-à-d. 17 ans). Au début de la modélisation, les patients sont traités par l'ISA ou le VRC en première intention pour une AI suspectée. Si le traitement de première intention est cessé, le patient passe à un traitement de deuxième intention. Chez le patient atteint d'AI, le traitement de deuxième intention est l'AmB liposomale suivie du posaconazole ou du VRC oral (en proportion moitié-moitié). Pour les patients chez qui l'on soupçonne une MI, le traitement de deuxième intention est l'AmB liposomale suivie du posaconazole oral. Les principaux intrants cliniques du modèle économique sont la mortalité toutes causes confondues en 84 jours et la probabilité du passage à un traitement de deuxième intention, estimée d'après l'étude SECURE pour ce qui est des patients atteints d'AI et l'étude VITAL pour les patients atteints de MI. Les patients

toujours vivants le jour 84 survivent pendant le reste de la période modélisée (17 ans). Dans l'analyse de référence du fabricant, l'ISA est associé à un RCUD de 10 154 \$ l'AVAQ gagnée par comparaison avec le VRC dans le traitement d'une AI suspectée.

Voici les principales limites cernées par l'ACMTS :

- Dans la modélisation, les personnes toujours vivantes à la fin de la période de l'essai (84 jours) survivent jusqu'à la fin de l'horizon temporel de 17 ans, hypothèse qui entraîne la surestimation du bénéfice de survie que procure l'ISA.
- Le cheminement thérapeutique ne correspond pas à celui qui a cours dans la pratique clinique. Par exemple, le traitement de première intention d'une mycose invasive est déterminé en fonction des symptômes et des signes cliniques, et en présence de symptômes évocateurs d'une MI, le traitement de première intention sera l'AmB liposomale, non pas le VRC.
- Les données probantes cliniques au sujet de la MI sont tirées d'une étude à un seul groupe (étude VITAL).
- La valeur d'utilité initiale des patients sans mycose invasive est probablement surestimée, alors que la désutilité attribuée à la mycose invasive (0,11) est probablement sous-estimée.
- Le coût de certains EI est surestimé selon toute apparence, ce qui augmente les coûts escomptés associés au VRC.
- Le gaspillage de médicament avec les préparations destinées à la voie IV n'est pas pris en compte, ce qui entraîne la sous-estimation des coûts liés aux médicaments IV.

Dans ses propres analyses, l'ACMTS a pallié certaines limites (p. ex., bénéfice de survie, estimation de l'utilité, coût d'EI et gaspillage de médicament IV); les analyses débouchent sur un RCUD de 73 036 \$ l'AVAQ pour l'ISA comparativement au VRC. D'après ces analyses, une réduction de prix de 20 % est nécessaire pour que le RCUD de l'ISA soit de 50 000 \$ l'AVAQ. Cependant, les résultats économiques sont éminemment incertains en raison des données probantes comparatives limitées pour ce qui est de la MI et de la sensibilité des résultats au type d'infection. Pour une probabilité de 80 % que l'ISA soit rentable au seuil de 50 000 \$ de disposition à payer une AVAQ, le prix devrait baisser de 70 %.

Membres du CCEM

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

Réunion du 10 avril 2019

Absences

Un membre est absent.

Conflits d'intérêts

Aucun.