

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

PATISIRAN (ONPATTRO — ALNYLAM NETHERLANDS BV)

Indication : le traitement de la polyneuropathie chez l'adulte atteint d'amylose à transthyréline héréditaire.

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande le remboursement du patisiran dans le traitement de la polyneuropathie chez l'adulte atteint d'amylose à transthyréline héréditaire, sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Diagnostic génétique confirmé d'amylose à transthyréline héréditaire.
2. Le patient qui :
 - 2.1 manifeste des symptômes de neuropathie au stade précoce, qui s'entend de l'une ou de l'autre de :
 - 2.1.1 l'invalidité d'origine polyneuropathique de stade I à IIIB;
 - 2.1.2 la polyneuropathie amyloïde familiale de stade I ou II;
 - 2.2 ne manifeste pas de symptômes d'insuffisance cardiaque grave (classe III ou IV de la New York Heart Association [NYHA]);
 - 2.3 n'a pas subi de greffe de foie.
3. Le patisiran ne doit pas être combiné avec un autre médicament interférant avec l'acide ribonucléique ou un stabilisateur de la transthyréline utilisé dans le traitement de l'amylose à transthyréline héréditaire.

Critères d'arrêt

1. La réponse thérapeutique est évaluée pour la première fois neuf mois après le début du traitement. Par la suite, l'évaluation de la réponse devrait être effectuée tous les six mois pour déterminer s'il y a lieu de poursuivre le traitement par le patisiran.
2. Le traitement par le patisiran devrait cesser dans l'un ou l'autre des cas suivants :
 - 2.1 le patient est alité pour de bon et ne peut accomplir les activités fondamentales de la vie quotidienne sans assistance;
 - 2.2 le patient reçoit des soins palliatifs.

Condition de prescription

1. Le médicament est prescrit par un médecin spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'amylose à transthyréline héréditaire.

Condition relative au prix

1. Une baisse de prix.

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

Version : 1.0

Date de publication : Juillet 2019

Longueur du rapport : 9 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, 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.

PATISIRAN (ONPATTRO — ALNYLAM NETHERLANDS BV)

Indication : le traitement de la polyneuropathie chez l'adulte atteint d'amylose à transthyrétine héréditaire (ATTRh).

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du patisiran dans le traitement de la polyneuropathie chez l'adulte atteint d'ATTRh, sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Diagnostic génétique confirmé d'ATTRh.
2. Chez le patient qui :
 - 2.1 manifeste des symptômes de neuropathie au stade précoce, qui s'entend de l'une ou de l'autre de :
 - 2.1.1 l'invalidité d'origine polyneuropathique (IOP) de stade I à IIIB;
 - 2.1.2 la polyneuropathie amyloïde familiale (PAF) de stade I ou II;
 - 2.2 ne manifeste pas de symptômes d'insuffisance cardiaque grave (classe III ou IV de la New York Heart Association [NYHA]);
 - 2.3 n'a pas subi de greffe de foie.
3. Le patisiran ne devrait pas être combiné avec un autre médicament interférant avec l'acide ribonucléique ou un stabilisateur de la transthyrétine utilisé dans le traitement de l'ATTRh.

Critères d'arrêt

1. La réponse thérapeutique est évaluée pour la première fois neuf mois après le début du traitement. Par la suite, la réponse devrait être évaluée tous les six mois pour déterminer s'il y a lieu de poursuivre le traitement par le patisiran.
2. Le traitement par le patisiran devrait cesser dans l'un ou l'autre des cas suivants :
 - 2.1 le patient est alité pour de bon et ne peut accomplir les activités fondamentales de la vie quotidienne sans assistance;
 - 2.2 le patient reçoit des soins palliatifs.

Condition de prescription

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

Condition relative au prix

1. Une baisse de prix.

Motifs de la recommandation

1. Dans une étude de phase III à double insu et comparative avec placebo (APOLLO) menée auprès d'adultes atteints d'ATTRh chez qui une mutation du gène a été détectée, le patisiran produit en 18 mois une amélioration de la fonction neurologique, sur la foi du score mixte d'incapacité neurologique modifié (mNIS+7 pour Modified Neurologic Impairment Score + 7), et de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) d'après le questionnaire Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN), dans une proportion statistiquement significative comparativement au placebo. L'étude démontre également une différence statistiquement significative favorable au patisiran pour ce qui est de l'incapacité, mesurée à l'échelle Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS), de la vitesse de la marche, mesurée au test de marche de 10 m., de la perte de poids non intentionnelle, mesurée en fonction de l'indice de masse corporelle modifié (IMCm), et des symptômes relevant du système nerveux autonome, mesurés à l'aide de l'instrument Composite Autonomic Symptom Score (COMPASS)-31. L'effet sur la vitesse de la marche est d'une ampleur importante en pratique clinique et statistiquement significative, alors que l'effet sur les autres principaux paramètres mesurés dans l'étude est difficile à interpréter, car la différence d'importance clinique n'a pas été déterminée.
2. Il y a un besoin à combler dans le traitement de la polyneuropathie chez les patients atteints d'ATTRh. Les traitements offerts à l'heure actuelle (greffe de foie et diflunisal) ont leurs limites.

3. Tous les patients de l'étude APOLLO ont une neuropathie de stade précoce (stade I à IIB). Environ la moitié des patients répartis de manière aléatoire dans le groupe du patisiran ont une PAF de stade I, alors que l'autre moitié a une PAF de stade II. Tous les patients se rangent dans la classe NYHA I ou II. L'étude a exclu les patients des classes NYHA III et IV. Les seules données probantes sur l'effet du patisiran dans le traitement de la polyneuropathie plus grave proviennent de deux études de prolongation, l'une de phase II (ALN-TTR02-003), l'autre de phase III (ALN-TTR02-006); mais ces données probantes ne sont pas suffisamment solides pour appuyer une recommandation de remboursement.
4. L'essai clinique APOLLO a exclu les personnes ayant subi une greffe de foie; il n'y a donc pas de données probantes à l'appui de l'utilisation du patisiran dans cette population de patients.
5. Le fabricant propose son médicament au prix de 13 022 \$ la fiole; le coût annuel du traitement varie de 451 430 \$ à 677 145 \$ par patient. Dans la population prise en considération par le CCEM (qui correspond à celle de l'essai clinique), le rapport coût/utilité différentiel (RCUD) du patisiran comparativement au traitement symptomatique optimal (TSO) est supérieur à 4,8 millions de dollars l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). Au prix indiqué par le fabricant, le patisiran n'est pas rentable. Une énorme réduction de prix (98 %) est nécessaire pour que le RCUD du patisiran soit de 50 000 \$ l'AVAQ d'après l'estimation la plus plausible de l'ACMTS.

Considérations de mise en œuvre

- L'analyse génétique est nécessaire pour confirmer le diagnostic d'ATTRh, afin de distinguer cette forme d'amylose des autres.
- L'IOP est classée en divers stades comme suit : stade 0 : aucun symptôme; stade I : troubles sensoriels, mais maintien de la capacité de marcher; stade II : atteinte de la marche, mais capacité de marcher sans canne ou béquilles; stade IIIA : marche à l'aide d'une canne ou d'une béquille; stade IIIB : marche avec deux bâtons ou béquilles; stade IV : en fauteuil roulant ou alité.
- La PAF est classée en divers stades comme suit : stade 0 : aucun symptôme; stade I : mobilité intacte, neuropathie sensorielle, motrice et autonome aux membres inférieurs principalement légère; stade II : ambulation avec assistance, progression vers une incapacité modérée aux membres inférieurs et supérieurs et au tronc; stade III : en fauteuil roulant ou alité, neuropathie sensorielle, motrice et autonome grave de tous les membres.

Points de discussion

- Le Comité discute de la question de savoir si la population de patients admissible au traitement par le patisiran devrait être déterminée en fonction des critères d'inclusion de l'essai clinique APOLLO ou si elle pourrait inclure des patients aux prises avec une polyneuropathie avancée (IOP de stade IV ou PAF de stade III). Aucune donnée probante rigoureuse ne soutient le bienfondé du traitement de patients atteints de polyneuropathie avancée; il faudra d'autres données pour déterminer si ce traitement est bénéfique chez ces patients. De même, il n'y a pas de données qui permettraient d'évaluer l'effet du patisiran chez le patient présymptomatique porteur d'une mutation génétique confirmée. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS pour les besoins du présent examen sont d'avis qu'il ne serait pas indiqué d'offrir le traitement par le patisiran aux patients présymptomatiques en raison de la nature hétérogène de l'évolution et de la gravité de l'ATTRh.
- Deux études de prolongation à long terme en mode ouvert ont été recensées. L'étude de phase II ALN-TTR02-003 compte 27 patients traités par le patisiran pendant deux ans. L'étude de phase III ALN-TTR02-006, en cours, poursuit son évaluation de l'innocuité et de l'efficacité du patisiran pendant un maximum de cinq ans; cependant, à l'analyse intermédiaire disponible au moment du présent examen, seulement 35 % des patients recrutés étaient présents à l'évaluation de l'efficacité à la semaine 52. Les deux études comportent des limites qui tiennent à l'absence d'un groupe comparateur et d'insu et à la petite taille de leur effectif; ainsi, le bénéfice à long terme du patisiran demeure incertain. Les cliniciens qui prescrivent le patisiran pour traiter la polyneuropathie chez des patients atteints d'ATTRh devraient inscrire leurs patients à un registre afin de surveiller les résultats obtenus et d'évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme du patisiran.
- Dans l'étude de prolongation de phase II en mode ouvert (ALN-TTR02-003) et dans l'étude de prolongation de phase III (ALN-TTR02-006), certains patients ont reçu du tafamidis ou du diflunisal en plus du patisiran. Mais ces études ont d'importantes limites et l'étude ALN-TTR02-006 est toujours en cours. Dans l'attente d'autres données, l'on ne peut ni confirmer ni infirmer l'efficacité du traitement combiné.
- Comme la maladie est hétérogène dans ses manifestations, le patisiran pourrait être utilisé chez des patients présentant divers symptômes, notamment des symptômes cardiaques. L'étude APOLLO examine un certain nombre de biomarqueurs cardiaques (la partie N-terminale du peptide natriurétique de type B [NT-proBNP], la troponine I) et des paramètres échocardiographiques (fraction d'éjection ventriculaire gauche, épaisseur de la paroi ventriculaire gauche, déformation longitudinale) pour étudier l'incidence du patisiran sur la structure et la fonction cardiaques; toutefois, l'on ne sait pas précisément si ces mesures illustrent

un bénéfice clinique direct chez les patients atteints d'ATTRh. De plus, ces paramètres ne figurent pas dans le plan d'analyse statistique hiérarchique et les données sont entachées de nombreuses limites, dont un déséquilibre marqué entre les patients quant à l'atteinte cardiaque au début de l'étude. Par conséquent, le bénéfice potentiel du patisiran sur le plan cardiaque chez les patients atteints d'ATTRh est incertain.

- Comme le patisiran est un médicament très onéreux, le Comité estime qu'une mesure objective de l'efficacité est essentielle pour appuyer le remboursement continu. Dans l'étude pivot APOLLO, le principal critère d'évaluation, soit le déficit neurologique, est mesuré en fonction du score mNIS+7. Cependant, les cliniciens experts consultés par l'ACMTS précisent que cet instrument n'est pas en usage dans la pratique clinique pour surveiller l'état des patients et que certains éléments comme l'analyse sensorielle quantitative ne sont pas offerts dans tous les établissements.

Contexte

Santé Canada a autorisé l'usage du patisiran dans le traitement de la polyneuropathie chez l'adulte atteint d'ATTRh. Le patisiran, petit acide ribonucléique (ARN) interférent à double brin, est contenu dans une préparation de nanoparticules lipidiques. Il est offert sous la forme d'un complexe lipidique en solution à 2 mg/ml destinée à l'administration par la voie intraveineuse (IV) (5 ml de solution dans un flacon de 10 ml à usage unique) en perfusion de 80 minutes après dilution. La posologie recommandée est de 0,3 mg/kg IV toutes les trois semaines; la dose maximale est de 30 mg chez les patients de 100 kg ou plus.

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : une revue systématique d'essais cliniques comparatifs randomisés sur le patisiran, deux comparaisons de traitements indirectes (CTI) et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également pris en compte l'opinion d'un panel de cliniciens experts, spécialistes du traitement de l'ATTRh, et les commentaires de groupes de défense des intérêts des patients à propos des résultats du traitement et d'aspects importants pour les patients.

Résumé des observations de patients

Un groupe de défense des patients, Canadian Organization for Rare Disorders (CORD), a communiqué des commentaires dans le cadre de la présente évaluation. L'information sur le point de vue des patients provient d'un sondage en ligne, d'entrevues individuelles et de témoignages écrits. L'organisme a reçu un appui financier du fabricant du patisiran dans les deux dernières années. Voici le résumé des principaux commentaires du groupe de défense des patients :

- L'ATTRh est une maladie héréditaire rare, évolutive, invalidante et potentiellement fatale qui touche plusieurs systèmes de l'organisme. Elle entraîne une grave détérioration physique, de la douleur et une souffrance psychologique, sans compter qu'elle entrave la capacité de fonctionner au jour le jour et altère la QVLS.
- Les traitements offerts à l'heure actuelle sont essentiellement symptomatiques, ils n'agissent pas sur le cours de la maladie qui, dans bien des cas, évoluera tout de même après la greffe de foie ou le traitement par le diflunisal. D'autres traitements ont une visée de soutien et peuvent contribuer à atténuer les symptômes de la neuropathie périphérique et les manifestations cardiaques ou gastro-intestinales.
- Les patients espèrent que le patisiran ralentira ou freinera la progression de la maladie et en atténuera les symptômes.

Essais cliniques

La revue systématique porte sur un essai clinique de phase III, à double insu, à répartition aléatoire et comparatif avec placebo mené auprès d'adultes atteints d'ATTRh chez qui une mutation de la transthyrétine a été détectée et qui sont affligés de polyneuropathie correspondant à l'IOP de stade IIIB ou de stade inférieur (ils sont capables de marcher à l'aide de deux bâtons ou béquilles). Les patients (N = 225) sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 2:1 dans les groupes du patisiran à la dose de 0,3 mg/kg et du placebo, administrés en perfusion IV toutes les trois semaines pendant 18 mois. L'objectif de l'essai clinique consiste à évaluer la supériorité du patisiran sur le placebo quant à l'évolution du déficit neurologique dans la période de 18 mois, mesurée en fonction du score mNIS+7. Dans cette étude (APOLLO), 7 % des patients du groupe du patisiran et 29 % des patients

du groupe du placebo ont mis un terme à leur participation à l'étude et 7 % du groupe du patisiran et 38 % du groupe du placebo ont arrêté le traitement avant terme.

L'étude APOLLO n'a pas été conçue pour évaluer la mortalité, la morbidité cardiaque ou les hospitalisations, des paramètres importants pour les patients. Aucun essai clinique comparant le patisiran à un traitement de référence n'a été recensé.

Critères d'évaluation

Le PCEM a déterminé les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a examiné la QVLS, le trouble neuropathique, l'incapacité, l'état fonctionnel, l'état nutritionnel et les symptômes relevant du système nerveux autonome.

Le principal critère d'évaluation est la variation du score mNIS+7 dans la période de 18 mois à l'étude.

- La QVLS est mesurée à l'aide du questionnaire Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN), instrument normalisé comportant 35 items qui évalue selon les dires du patient l'incidence de la neuropathie sur l'état fonctionnel. Il englobe cinq domaines : fonctionnement physique/neuropathie des grandes fibres, activités de la vie quotidienne, symptômes, neuropathie des petites fibres et neuropathie touchant le système nerveux autonome. La somme des scores dans ces domaines constitue le score total qui va de -4 à 136; plus le score est haut, moins bon est l'état de santé. Dans l'ATTRh, l'instrument Norfolk QoL-DN est corrélé dans une proportion moyenne à forte aux mesures objectives de la fonction neurologique, et fait preuve d'une validité discriminante et d'une fidélité test-retest acceptable.
- Le score mNIS+7 (304 points) est une mesure mixte du déficit neurologique comprenant les éléments suivants : l'examen physique des membres inférieurs, des membres supérieurs et des nerfs crâniens afin d'évaluer la force et la faiblesse motrice pour déterminer le score partiel de la faiblesse (total de 192 points) et le score partiel des réflexes (20 points); une évaluation sensorielle pour déterminer le score sensoriel quantitatif, y compris l'évaluation de la pression au toucher par région de la surface corporelle et la douleur causée par la chaleur par région de surface corporelle (80 points); des mesures électrophysiologiques des petites fibres nerveuses et des grandes fibres nerveuses pour déterminer la somme de cinq scores de conduction nerveuse (10 points); la mesure de la pression orthostatique pour évaluer la fonction autonome (2 points). Plus le score est haut, plus l'incapacité est grande.
- L'incapacité est évaluée en fonction de l'échelle R-ODS à 24 items qui mesure les limites dans l'exécution des activités et la participation sociale du patient. Le score va de 0 à 48 où 0 correspond à l'incapacité la plus grande et 48 à l'état le meilleur (pas de limites).
- Le test de marche de 10 mètres qui mesure la mobilité fonctionnelle et la vitesse de marche en mètre par seconde sur une courte distance. Chez les survivants d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ou les personnes âgées à mobilité réduite, une variation de 0,05 mètre par seconde est considérée comme la différence minimale d'importance clinique (DMIC).
- L'état nutritionnel évalué selon l'IMCm, qui correspond au produit de l'indice de masse corporelle (poids en kilogrammes divisé par le carré de la taille en mètres) par le taux d'albumine sérique (g/l).
- L'instrument COMPASS-31 où sont colligés les résultats rapportés par les patients ayant trait aux symptômes relevant du système nerveux autonome. Il comprend 31 questions portant sur six domaines : l'intolérance orthostatique, les domaines vasomoteur, sécrétomoteur, gastro-intestinal et vésical, et celui des mouvements de la pupille. Le score va de 0 à 100, et plus le score est haut, plus graves sont les symptômes.

Efficacité

Alors que ce sont des indicateurs d'efficacité importants dans le cadre de la présente évaluation, l'étude APOLLO n'est pas conçue pour évaluer la mortalité, la morbidité cardiovasculaire ou l'hospitalisation. Sept patients du groupe du patisiran (5 %) et six patients du groupe du placebo (8 %) décèdent durant l'étude.

Du point de vue de la variation du score au questionnaire Norfolk QoL-DN au cours des 18 mois de la période à l'étude, il y a une différence statistiquement significative entre le patisiran et le placebo, favorable au premier (différence entre les moyennes des moindres carrés de -21,1 points; intervalle de confiance [IC] à 95 % de -27,2 à -15,0; $P < 0,0001$) (DMIC inconnue).

La différence entre les traitements quant à la variation du score mNIS+7 au cours des 18 mois de la période à l'étude, principal critère d'évaluation de l'étude APOLLO, est également statistiquement significative et favorable au patisiran; la différence entre les moyennes des moindres carrés est de -34,0 points; IC à 95 % de -39,9 à -28,1; $P < 0,0001$. Les résultats pour ce qui est du score

de faiblesse (sous-échelle du mNIS+7) sont eux aussi statistiquement significatifs, la différence entre les moyennes des moindres carrés étant de $-17,9$ points; IC à 95 % de $-22,3$ à $-13,4$ points; $P < 0,0001$. La documentation médicale est muette au sujet de la DMIC dans la variation du score mNIS+7 ou du score de faiblesse.

Pour tous les autres critères d'évaluation secondaires dont l'analyse est prévue au plan d'analyse statistique hiérarchique, l'on constate une différence statistiquement significative entre le patisiran et le placebo, favorable au premier, quant à la variation dans la période à l'étude de 18 mois :

- R-ODS : différence entre les moyennes des moindres carrés de 9,0 points; IC à 95 % de 7,0 à 10,9; $P < 0,0001$; DMIC inconnue.
- Test de marche sur 10 mètres : différence entre les moyennes des moindres carrés de 0,31 m/s; IC à 95 % de 0,23 à 0,39; $P < 0,0001$. La différence dépasse la DMIC de 0,05 m/s dont fait état la documentation publiée.
- IMCm : différence entre les moyennes des moindres carrés de 116; IC à 95 % de 82 à 149; $P < 0,0001$. Pas de DMIC connue.
- COMPASS-31 : différence entre les moyennes des moindres carrés de $-7,5$; IC à 95 % de $-11,9$ à $-3,2$; $P = 0,0008$. Aucune DMIC relevée dans la documentation publiée.

Selon le principal critère d'évaluation et les critères d'évaluation secondaires importants, le patisiran exerce un effet constant, les scores moyens dans ce groupe demeurant stables durant la période de 18 mois, tandis que les scores dans le groupe du placebo laissent entrevoir un déclin de l'état de santé des patients.

Effets néfastes (innocuité)

- Dans l'étude APOLLO, la plupart des patients (97 %) ont subi un événement indésirable (EI); les EI les plus fréquents dans le groupe du patisiran sont la diarrhée, l'œdème périphérique et les réactions à la perfusion.
- Le pourcentage de patients qui rapportent un EI grave est du même ordre dans les deux groupes : 37 % dans le groupe du patisiran et 40 % dans le groupe du placebo. Le pourcentage de patients qui cessent le traitement pour cause d'EI est plus bas dans le groupe du patisiran (5 %) que dans le groupe du placebo (14 %).
- Les réactions à la perfusion sont plus fréquentes dans le groupe du patisiran (19 %) que dans le groupe du placebo (9 %); toutefois, seul un patient traité par le patisiran cesse le traitement pour ce motif et aucun de ces événements ne se range dans la catégorie des EI graves. Les réactions à la perfusion les plus fréquentes dans le groupe du patisiran sont la dorsalgie, la douleur abdominale, la céphalée, l'arthralgie et la dyspnée. La bouffée vasomotrice est la réaction à la perfusion la plus fréquente dans le groupe du placebo. Certains de ces EI sont attribuables aux médicaments reçus avant la perfusion : corticostéroïde, acétaminophène et antagonistes des récepteurs H2 ou H1 de l'histamine. Chez ces patients, la prémédication a été allégée sans que les réactions à la perfusion augmentent.
- L'étude APOLLO n'a pas la puissance suffisante pour détecter des EI rares ni ceux qui tardent à se produire. Comme le patisiran fait partie d'une nouvelle classe de médicaments et que les données comparatives disponibles se limitent à un seul essai clinique comparatif randomisé de 18 mois, il faudra d'autres données pour déterminer l'innocuité du médicament à long terme.

Comparaisons de traitements indirectes

Le fabricant a soumis une comparaison de traitements indirecte (CTI) mettant en opposition le patisiran et l'inotersen; l'analyse repose sur deux essais cliniques de phase III, APOLLO et NEURO-TTR. Dans cette analyse, le calcul du score mixte mNIS+7_{ionis}, qui fait appel à des évaluations sensorielles et du système nerveux autonome différentes de celles du mNIS+7, mais reprend le même score de faiblesse, de réflexe et de conduction nerveuse, s'effectue à l'aide des données individuelles des patients de l'étude APOLLO. Deux comparaisons indirectes sont établies; l'une selon la méthode de Bucher, l'autre selon la méthode de la comparaison deux à deux ajustée. Les deux indiquent que le patisiran est statistiquement supérieur à l'inotersen pour ce qui est de la variation des scores mNIS+7_{ionis} et Norfolk QoL-DN. Bien que les différences entre les traitements soient statistiquement significatives, leur importance dans la pratique clinique est incertaine en raison de l'absence de DMIC pour ces indicateurs de résultats. Une autre comparaison de traitements indirecte, mettant en opposition le patisiran et le tafamidis, a été recensée dans la documentation, mais en raison des différences entre les populations de patients et les indicateurs de résultat choisis, les résultats de la CTI sont empreints d'une grande incertitude et aucune conclusion solide ne peut en être tirée.

Cout et rapport cout/efficacité

Le patisiran s'administre en perfusion intraveineuse à la dose de 0,3 mg/kg, jusqu'au maximum de 30 mg, toutes les trois semaines. Au prix indiqué par le fabricant, soit 13 022 \$ le flacon de 10 ml renfermant 2 mg de patisiran par ml dans 5 ml de solution, le traitement coûte en moyenne de 451 430 \$ à 677 145 \$ par patient par an, selon que deux flacons (poids allant de 34 à 66 kg) ou trois flacons (poids supérieur à 66 kg) sont nécessaires.

Le fabricant a présenté une analyse cout/utilité comparant le patisiran et l'inotersen dans le traitement de la polyneuropathie chez des patients atteints d'ATTRh, pour ce qui est de l'analyse de référence. La comparaison avec le TSO est établie dans une analyse de scénario. Le modèle de Markov illustrant l'évolution de la maladie comprend des états de santé déterminés en fonction du score d'IOP, des taux de NT-proBNP (un taux égal ou supérieur à 3 000 pg/ml illustre une atteinte cardiaque étendue), de la transplantation hépatique orthotopique et du décès. Les patients amorcent la modélisation dans une distribution des valeurs NT-proBNP et IOP correspondant à celle de l'essai clinique APOLLO; ils reçoivent un traitement pendant tout l'horizon temporel de la modélisation. Les probabilités de transition relatives du patisiran et de l'inotersen sont estimées d'après la CTI du fabricant, alors que les probabilités de transition relatives du patisiran et du TSO sont estimées directement d'après les données de l'essai clinique APOLLO. Les valeurs d'utilité des états de santé qui varient selon le temps et le traitement sont estimées par une analyse de régression des données de l'instrument EuroQol 5-Dimensions provenant de l'essai clinique APOLLO. Les couts des états de santé ont été estimés selon la méthode Delphi par un groupe de médecins du Royaume-Uni. L'ACMTS a relevé plusieurs limites importantes dans l'analyse économique du fabricant :

- Les estimations de l'efficacité du patisiran incorporées au modèle sont différentes selon le comparateur choisi, ce qui aboutit à des couts et des AVAQ estimatifs différents pour le patisiran selon qu'il est comparé à l'inotersen ou au TSO.
- Les états de santé prévus dans le modèle ne rendent pas compte de tous les aspects de la maladie; donc, le fabricant a appliqué des valeurs d'utilité et des couts d'état de santé déterminés en fonction du traitement
- Les répercussions sur les aidants ne sont pas appropriées dans la perspective d'un payeur public.
- Les couts des états de santé et d'administration des médicaments ne sont pas représentatifs des couts défrayés par des payeurs du secteur public au Canada.
- L'incertitude au sujet de l'effet du patisiran sur des paramètres de la fonction cardiaque.
- L'incertitude quant au prix de l'inotersen.
- Le fabricant postule un manque de fidélité au traitement par le patisiran en se fondant sur l'essai clinique APOLLO, mais il postule que la fidélité au traitement par l'inotersen serait sans faille.
- L'efficacité clinique à long terme du patisiran est incertaine.

Dans ses propres analyses, l'ACMTS a pu pallier certaines de ces limites : modifier le modèle de telle sorte que l'effet clinique du patisiran demeure le même, quel que soit le comparateur, ce qui facilite d'ailleurs l'analyse séquentielle; éliminer les différences dans les valeurs d'utilité ou les couts des états de santé relatifs au traitement; éliminer la désutilité associée à l'aidant; éliminer les couts des états de santé qui ne sont pas couverts par les payeurs canadiens; éliminer le cout d'administration de l'inotersen et réduire le cout d'administration du patisiran; revoir les couts de la transplantation hépatique; éliminer l'effet du traitement par le patisiran sur des paramètres cardiaques; établir le cout de l'inotersen d'après les couts relatifs du patisiran et de l'inotersen au Royaume-Uni; postuler une observance thérapeutique de 100 %; modifier les caractéristiques initiales pour les apparier à celles des patients de l'essai clinique APOLLO. L'ACMTS en arrive à un RCUUD estimé de 4 818 778 \$ l'AVAQ gagnée pour le patisiran comparativement au TSO. L'inotersen fait l'objet d'une dominance généralisée par le patisiran (il est moins efficace et plus coûteux que la combinaison de patisiran et du TSO). Pour que le patisiran soit rentable au seuil de volonté de payer 50 000 \$ pour une AVAQ, son prix devrait baisser de 98 %.

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 19 juin 2019

Absences

Aucune

Conflits d'intérêts

Aucun