Revue canadienne des technologies de la santé

ACMTS

Septembre 2021 Volume 1 Numéro 9

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Givosiran (Givlaari)

Indication : Dans le traitement de la porphyrie hépatique aigüe (PHA) chez l'adulte

Promoteur : Alnylam Netherlands

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions

Recommandation

ACMTS

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 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 ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'un tribunal 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 est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dument 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.

Résumé

ACMTS

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Givlaari?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Givlaari dans le traitement de la porphyrie hépatique aigüe (PHA) chez l'adulte sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Givlaari ne devrait être remboursé que chez les adultes qui ont connu au moins quatre crises ayant nécessité une hospitalisation, une consultation médicale d'urgence ou une administration intraveineuse d'hémine dans l'année précédant la date de l'ordonnance.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Givlaari ne devrait être remboursé que s'il est prescrit par un clinicien expérimenté dans la prise en charge de la PHA, s'il n'est pas utilisé en combinaison avec l'administration d'hémine en prophylaxie et si son cout est réduit. Le remboursement de Givlaari devrait être renouvelé après 12 mois s'il y a une diminution du taux annualisé de crises.

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

- Les données probantes issues d'un essai clinique randomisé montrent que Givlaari entraine une diminution du taux annualisé de crises de porphyrie comparativement au placébo.
- Givlaari comble certains besoins soulevés par les patients, comme la prévention des crises, mais ne semble pas réduire les symptômes de la PHA.
- Si l'on se fie au prix indiqué par le promoteur, Givlaari n'est pas considéré comme une option rentable chez la population indiquée à un seuil de disposition à payer de 50 000 $ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement au traitement symptomatique optimal. Une réduction de prix est donc nécessaire. Les données probantes économiques laissent croire qu'une réduction d'au moins 57 % du prix de Givlaari est nécessaire pour que le traitement soit rentable au seuil établi.
- L'impact budgétaire sur trois ans est de 181 millions de dollars.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la PHA?

La PHA est une famille de troubles génétiques rares qui provoquent une modification de l'activité enzymatique dans le foie finissant par provoquer des crises aigües de porphyrie. Les crises sont associées à l'augmentation progressive d'une douleur aigüe qui peut durer plusieurs jours. Les complications à long terme de la récurrence des crises aigües peuvent être une douleur chronique, une insuffisance rénale chronique et une atteinte hépatique. La prévalence de la PHA au Canada (sans le Québec) est estimée à 15,13 cas par million d'habitants.

Besoins non comblés des patients atteints de PHA

En l'absence d'un traitement curatif, un besoin est à combler en matière de traitement qui prévient les crises et réduit les symptômes, particulièrement la douleur, les atteintes neurologiques et la paralysie.

Combien coute Givlaari?

Le traitement par Givlaari couterait environ 773 448 $ par patient par année, en supposant un poids corporel inférieur à 75,7 kg.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du givosiran dans le traitement de la porphyrie hépatique aigüe (PHA) chez l'adulte, sous réserve des conditions énoncées dans le tableau 1.

Justification

L'essai 003 (ENVISION) évalue l'efficacité et l'innocuité du givosiran administré une fois par mois chez des patients atteints de PHA âgés d'au moins 12 ans. Les patients admis ont reçu un diagnostic établi de porphyrie aigüe intermittente (PAI), de coproporphyrie ou de porphyrie variegata et ont connu des crises récurrentes ayant entrainé une hospitalisation, une consultation médicale d'urgence ou l'administration intraveineuse d'hémine à domicile. Chez les patients atteints de PAI, le traitement par le givosiran a entrainé une diminution de 74 % du taux annualisé de crises de porphyrie par rapport au placébo (rapport des taux = 0,26; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,16 à 0,41; P < 0,001). Les patients mentionnent le besoin d'un traitement qui prévient les crises et diminue les symptômes. D'après les résultats du critère d'évaluation principal de l'essai, le givosiran comblerait certains de ces besoins.

D'après le prix indiqué par le promoteur, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du givosiran par rapport au traitement symptomatique optimal chez les patients atteints de PHA qui subissent des crises récurrentes est de 14 211 820 $ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). À ce RCED, le givosiran n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 $ par AVAQ chez les adultes atteints de PHA qui subissent des crises récurrentes. Une réduction de prix d'au moins 57 % est nécessaire pour que le givosiran soit considéré comme rentable.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
1. Le remboursement du givosiran doit être réservé aux patients qui ont connu au moins quatre crises ayant nécessité une hospitalisation, une consultation médicale d'urgence ou une administration intraveineuse d'hémine dans l'année précédant la date de l'ordonnance.	• L'essai ENVISION montre un bénéfice statistiquement significatif du givosiran par rapport au placébo chez les patients qui ont connu au moins deux crises de porphyrie ayant nécessité une hospitalisation, une consultation médicale d'urgence ou une administration intraveineuse d'hémine à domicile dans les six mois précédant la consultation de sélection. • L'utilisation d'un taux annuel est conforme aux lignes directrices cliniques établies et reflèterait la variabilité de la maladie. La période d'un an permet également une estimation plus stable du point de départ pour évaluer la réponse au traitement.
Renouvèlement	
2. Il y a une diminution du taux annualisé de crises par rapport au début du traitement après 12 mois.	• L'utilisation d'un taux annuel est conforme aux lignes directrices cliniques établies et reflèterait la variabilité de la maladie.

Condition de remboursement	Justification
Prescription	
3. Seuls les cliniciens possédant une expertise dans le traitement de la PHA devraient prescrire le givosiran. 4. Le givosiran ne doit pas être administré en combinaison avec l'hémine utilisée en prophylaxie.	• Il est important de poser un diagnostic précis de la PHA pour veiller à ce que le givosiran soit prescrit aux patients chez qui il est approprié. • Aucune donnée probante n'appuie l'efficacité et l'innocuité de la combinaison du givosiran à un traitement prophylactique par l'hémine. Les commentaires des cliniciens experts indiquent également qu'une telle combinaison administrée en prophylaxie n'est pas appuyée par des données probantes ni par l'expérience clinique.
Prix	
5. Une baisse de prix.	• Le RCED du givosiran est de 14 211 820 $ pour un sous-groupe de patients atteints de PHA qui subissent des crises récurrentes comparativement au TSO. Une réduction de prix du givosiran de 57 % serait nécessaire pour être en mesure d'atteindre un RCED de 50 000 $ par AVAQ comparativement au TSO.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; PHA = porphyrie hépatique aigüe; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; TSO = traitement symptomatique optimal

Guide de mise en œuvre

1. La « consultation médicale d'urgence » doit être définie dans le contexte de chaque province ou territoire. Dans l'essai pivot ENVISION, la consultation médicale d'urgence est définie comme étant une visite urgente et imprévue à un cabinet ou à une clinique, à un centre de perfusion ou à l'urgence qui ne répond pas aux critères d'une hospitalisation (séjour d'au moins 24 heures dans une unité pour patients hospitalisés ou à l'urgence).
2. Étant donné que le givosiran est offert dans des fioles à usage unique, les patients pesant plus de 75,6 kg auraient besoin de deux fioles par mois, ce qui entrainerait des répercussions considérables sur l'estimation du rapport cout/efficacité du givosiran. Le CCEM recommande que les régimes d'assurance médicaments mettent en œuvre des politiques en matière de restriction des couts pour atténuer les pertes de médicament possibles, comme l'établissement d'un plafond au cout de chaque administration fondé sur le cout d'une seule fiole, ce qui reflète les hypothèses du modèle pharmacoéconomique soumis.
3. Bien que le givosiran ne doive pas être utilisé en combinaison avec l'hémine administrée en prophylaxie, il n'est pas exclu d'utiliser l'hémine dans le traitement des crises aigües chez les patients traités par le givosiran.
4. Au prix indiqué, la réanalyse de l'ACMTS estime à environ 60 millions de dollars par année l'impact budgétaire différentiel potentiel du remboursement du givosiran, ce que le Comité considère comme étant un obstacle important à la mise en œuvre.

Points de discussion

- Considérant le potentiel du givosiran comme traitement à vie, l'essai ENVISION ne mesure l'efficacité et l'innocuité comparatives du givosiran que sur une période de six mois. Bien qu'il existe des données liées à l'efficacité et à l'innocuité sur des périodes pouvant atteindre 36 mois sous la forme d'études de prolongation, non comparatives et en mode ouvert, la quantité et la qualité de ces données probantes sont limitées.
- La PHA peut se manifester de diverses façons et son évolution fluctue. De plus, le diagnostic clinique et la prise en charge de la PHA posent des difficultés. Le Comité détermine que l'évaluation des crises sur une période d'une année permet d'atténuer le caractère variable de la maladie. La PHA est une maladie rare et seulement une partie des patients ayant reçu un diagnostic de PHA subiront des crises récurrentes.
- D'après les observations transmises par les groupes de défense des intérêts des patients, les patients ressentent, entre autres, les symptômes suivants : douleur, fatigue, nausée, faiblesse, paralysie, neuropathie, convulsions, anxiété et dépression. Les patients souhaitent un traitement qui prévient les crises et diminue les symptômes, particulièrement la douleur, les atteintes neurologiques et la paralysie, et qui rétablit la qualité de vie. Dans l'essai ENVISION, la qualité de vie liée à la santé (QVLS) est évaluée à l'aide du formulaire abrégé (12 questions) du sondage sur la santé (SF-12), du questionnaire EuroQol à cinq dimensions à cinq niveaux (EQ-5D-5L) et de l'échelle d'impression globale du patient quant à l'évolution de son état (échelle PGIC). Toutefois, aucune de ces mesures n'a été validée chez cette population de patients, et tous les résultats qui y sont liés n'ont pas été ajustés pour tenir compte des comparaisons multiples. D'autres critères d'évaluation liés aux symptômes, dont la douleur, la fatigue et la nausée, ne montrent aucun résultat statistiquement significatif ou ne figurent pas au plan d'analyse statistique hiérarchique et ne sont pas ajustés pour tenir compte des comparaisons multiples. Ainsi, aucune conclusion ne peut être tirée concernant l'effet du givosiran sur ces critères d'évaluation. Aucune donnée probante concluante ne vient confirmer un effet du givosiran sur les complications neurologiques ou psychiatriques chroniques de la PHA.
- Bien que l'hémine administrée en prophylaxie et les analogues de la gonadolibérine (GnRh) soient utilisés dans la prise en charge de la PHA, ils sont associés à des effets toxiques, à des complications et à des contrindications qui limitent leur utilité à long terme; les décisions en matière de prescription doivent vraisemblablement être personnalisées. Les cliniciens experts suggèrent que certains patients peuvent être traités en évitant les facteurs déclenchants et en administrant à l'occasion un traitement par le glucose ou l'hémine par voie intraveineuse durant les crises aigües.

Contexte

Le givosiran est approuvé par Santé Canada dans le traitement de la PHA chez l'adulte. Il s'agit d'un petit ARN interférent à double brin. Il est offert sous forme de solution pour injection sous-cutanée (189 mg/ml) et la posologie approuvée par Santé Canada est de 2,5 mg/kg une fois par mois en fonction du poids corporel.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- une revue systématique portant sur un essai clinique pivot de phase III multicentrique et mené à double insu contre placébo chez des adultes atteints de PHA;
- le résumé d'un essai clinique de phase I et d'un essai clinique de phase I/II menés chez des adultes atteints de PHA;
- des observations de patients recueillies par deux groupes de défense des intérêts des patients : l'Association canadienne de porphyrie/Canadian Association for Porphyria (ACP/CAP) et l'American Porphyria Foundation (APF);
- des observations de trois spécialistes cliniques ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement de la PHA;
- un examen du modèle pharmacoéconomique et du rapport présentés par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

L'information présentée dans cette section constitue un résumé des observations des groupes de patients qui ont répondu à l'appel de l'ACMTS et des commentaires des cliniciens experts consultés par l'ACMTS aux fins de cet examen.

Observations des patients

Dans le cadre de cet examen, l'ACMTS a reçu les observations provenant de deux groupes de défense des intérêts des patients, soit l'ACP/CAP et l'AFP. L'ACP/CAP est un organisme de bienfaisance national dont la mission est de fournir de l'information fondée sur des données probantes et du soutien aux patients atteints de porphyrie, à leur famille, aux fournisseurs de soins et au public en général. L'APF offre des programmes pour sensibiliser et renseigner les professionnels de la santé et le grand public dans 76 pays du monde. Plus de 300 de ses membres proviennent du Canada. Pour recueillir les observations dans le cadre de cet examen, l'ACP/CAP a mené un sondage auprès de ses membres en février 2021, qui était réservé aux patients canadiens atteints de PHA et à leurs aidants. Au total, 22 patients et 4 aidants ont répondu au sondage. L'ACP/CAP a également demandé l'aide de la British Porphyria Association, qui a transmis trois entrevues réalisées auprès de personnes qui ont été traitées par le givosiran. L'APF a utilisé ses plateformes de réseaux sociaux et ses fils de nouvelles pour communiquer avec les patients canadiens à propos de leur vécu en ce qui concerne la porphyrie, et les réponses ont été recueillies par téléphone et par courriel. Certaines des réponses transmises par l'AFP ont été recueillies au cours d'une réunion du conseil consultatif des patients d'Alnylam. Douze observations proviennent de patients canadiens.

Les patients des deux groupes de défense des intérêts des patients disent ressentir, entre autres, les symptômes suivants : douleur, fatigue, nausée, faiblesse, paralysie, neuropathie, convulsions, anxiété et dépression. Plus de 80 % des patients ayant répondu au sondage de l'ACP/CAP ressentent des symptômes au moins une fois par mois et bon nombre d'entre eux disent les ressentir plus de 20 jours par mois. Ce groupe de patients mentionne également

que 86 % des répondants ont subi au moins une crise au cours de la dernière année et que 36 % en ont subi au moins dix. En outre, 55 % des patients se sont rendus à l'urgence au moins une fois au cours de la dernière année en raison d'une crise, tandis que 18 % s'y sont rendus au moins à dix reprises. Les crises de porphyrie peuvent également empêcher les patients et les aidants de travailler, entrainer une diminution de la qualité de vie et avoir une incidence négative sur les relations. Les observations transmises par les patients décrivent comment les symptômes et les tentatives pour éviter les facteurs déclenchants peuvent mettre à l'épreuve les relations sociales et rendre difficile la tâche de s'occuper de leur famille. Les deux groupes de patients mettent en évidence l'effet négatif de la porphyrie sur la vie quotidienne et la santé mentale.

Les répondants aimeraient idéalement qu'il y ait un remède pour guérir la porphyrie, bien qu'ils croient également qu'un objectif réalisable à court terme est d'avoir un traitement qui prévient les crises et atténue les symptômes, particulièrement la douleur, les atteintes neurologiques et la paralysie. Les patients et les aidants aimeraient voir d'autres options qui sont plus efficaces, présentent moins d'effets secondaires, ont un mode d'administration plus facile, peuvent être administrées à l'extérieur du milieu hospitalier et entrainer une amélioration de la qualité de vie. Les autres limites d'accès aux traitements soulevées sont le besoin de se déplacer, la nécessité d'un accès veineux et le manque d'accès aux spécialistes et aux tests diagnostiques appropriés.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

L'un des principaux objectifs de la prise en charge de la PHA est de réduire la fréquence des crises. Selon les cliniciens experts consultés dans le cadre de cet examen, les stratégies thérapeutiques offertes à l'heure actuelle ne permettent pas à la plupart des patients qui subissent des crises récurrentes à éliminer cette récurrence. Bien que l'administration d'hémine en prophylaxie puisse être utilisée pour réduire le taux de crises de PHA, appuyée par des cas montrant une amélioration, cette utilisation est hors du cadre autorisé par Santé Canada et n'a pas été suffisamment étudiée. La GnRH peut également être utilisée pour prévenir les crises de PHA, mais elle n'est pas approuvée pour un usage prolongé et est associée à des symptômes climatériques et à une perte de densité minérale osseuse.

Le givosiran serait utilisé chez les patients qui subissent des crises récurrentes, car aucune donnée probante n'appuie son utilisation chez les patients asymptomatiques ou dans le traitement des crises aigües. Les cliniciens experts estiment que le givosiran ne serait pas utilisé comme traitement de première intention ou pour traiter la première crise de PHA, et recommandent que d'autres approches thérapeutiques, comme l'évitement des facteurs déclenchants, soient essayées avant le givosiran chez les patients atteints de PHA. Les experts s'attendent à ce que le givosiran fournisse une autre option de traitement à un petit sous-groupe de patients aux crises fréquentes ou récurrentes qui, autrement, auraient souvent besoin d'être hospitalisés et de recevoir de l'hémine. Ils recommandent que le givosiran soit réservé aux patients présentant des symptômes ou des crises récurrents qui nuisent systématiquement à la QVLS. Ils décrivent également le givosiran comme étant un traitement approprié pour les patients admissibles à l'administration d'hémine en prophylaxie, mais qui ne peuvent adhérer au traitement à cause des effets toxiques ou du manque de commodité.

Les cliniciens experts précisent que les résultats suivants sont ceux utilisés pour déterminer la réponse au traitement dans la pratique clinique : diminution du taux de crises, diminution des hospitalisations, besoin réduit d'hémine, fréquence des crises neuroviscérales et amélioration des résultats rapportés par les patients tels que les symptômes quotidiens, la QVLS et la productivité au travail et dans la vie. La réponse au traitement est évaluée tous les six mois ou une fois par année. Tous les experts sont d'avis qu'un an serait une durée suffisante pour évaluer la réponse au traitement du patient; toutefois, les manifestations variables de la maladie, comme les fluctuations annuelles dans la fréquence des crises, sont soulevées comme étant une limite de cette évaluation.

En général, les cliniciens experts estiment que les patients traités par le givosiran poursuivraient le traitement jusqu'à ce qu'il y ait une raison de l'arrêter, comme des préoccupations relatives à l'innocuité ou une augmentation ou une stagnation du taux de crises malgré le traitement, ce qui peut être un signe que le traitement ne fonctionne pas. De plus, la ménopause serait une raison possible pour tenter un arrêt du traitement chez les patientes présentant une maladie stable. Toutefois, il est difficile pour les cliniciens de définir de façon précise la « réponse au traitement » en raison du caractère hétérogène de la PHA parmi les patients. Ils notent également que si les crises réapparaissent après l'arrêt du traitement, il serait possible de reprendre le traitement par le givosiran.

Groupes de cliniciens

L'ACMTS n'a reçu aucune observation de groupes de cliniciens dans le cadre de cet examen.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Les régimes d'assurance médicaments soulèvent plusieurs questions concernant les exigences diagnostiques des types de PHA, l'utilisation du givosiran hors des critères utilisés dans l'essai ENVISION, l'arrêt du traitement, la préoccupation relative à l'utilisation du givosiran en combinaison avec l'hémine dans le cas d'une crise aigüe et les problèmes de généralisabilité pour les types de PHA autres que la PAI. Les cliniciens experts indiquent que les analyses biochimiques pour dépister l'acide delta-aminolévulinique (ALA) et le porphobilinogène (PBG) dans l'urine sont propres à la PHA et que, conjuguées aux données cliniques correspondant aux crises de porphyrie, elles suffisent à poser un diagnostic; les tests génétiques ne sont donc pas nécessaires. Ils indiquent également que les décisions relatives au traitement seraient prises au cas par cas en appliquant le jugement clinique, mais qu'elles seraient guidées de manière générale par les critères énoncés dans l'essai pivot. Les cliniciens experts n'expriment aucune inquiétude par rapport à l'utilisation du givosiran en combinaison avec l'hémine, et les résultats de l'essai mené chez les patients atteints de PAI sont considérés comme généralisables à tous les patients atteints de PHA.

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

La revue systématique de l'ACMTS porte sur un essai clinique de phase III, multicentrique et mené à double insu contre placébo, l'essai ENVISION. Cet essai vise à évaluer l'efficacité

et l'innocuité du givosiran administré une fois par mois chez des patients atteints de PHA. Les patients admis doivent être âgés d'au moins 12 ans et présenter un diagnostic établi de PAI, de coproporphyrie, de porphyrie variegata ou de porphyrie par déficit en acide delta-aminolévulinique déshydratase, avoir subi au moins deux crises de porphyrie composites dans les six mois précédant le début de l'essai et vouloir s'abstenir de prendre de l'hémine en prophylaxie pendant la durée de l'essai. Cet essai vise principalement à évaluer l'effet du givosiran administré par voie sous-cutanée, par rapport à un placébo, sur le taux de crises de porphyrie nécessitant une hospitalisation, une consultation médicale d'urgence ou une administration intraveineuse d'hémine à domicile sur une période de six mois chez les patients atteints de PAI. Le taux annualisé de crises de porphyrie chez les patients atteints de PHA et les évaluations suivantes chez les patients atteints de PAI font partie des critères d'évaluation secondaires : le taux d'ALA et de PBG dans l'urine; l'utilisation d'hémine; les pires scores quotidiens pour les symptômes, dont la douleur, la fatigue et la nausée; la QVLS par l'intermédiaire du questionnaire SF-12. La prise d'opioïdes, le *Porphyria Patient Experience Questionnaire* (PPEQ) et la capacité de travailler ou de fréquenter l'école, de même que les critères d'évaluation secondaires analysés chez les patients atteints de PHA, sont des critères d'évaluation exploratoires. L'essai ENVISION a appliqué une hiérarchie statistique pour contrôler le risque d'erreur dû aux multiples analyses statistiques, dans laquelle le premier critère d'évaluation à analyser est le taux annualisé de crises (TAC) chez les patients atteints de PAI sur la période de six mois menée à double insu, suivi des critères d'évaluation suivants (mesurés chez les patients atteints de PAI, à moins d'indication contraire) : taux d'ALA dans l'urine après trois mois; taux d'ALA dans l'urine après six mois; taux de PBG dans l'urine après six mois; taux annualisé de doses administrées d'hémine sur la période de six mois menée à double insu; TAC chez les patients atteints de PHA sur la période de six mois menée à double insu; le pire score quotidien de douleur, de fatigue et de nausée sur la période de six mois menée à double insu; variation du score du résumé de la composante physique (RCP) du questionnaire SF-12 du début de l'essai à six mois.

Au total, 94 patients sont répartis au hasard dans l'essai ENVISION : 89 patients (95 %) sont atteints de PAI, 1 est atteint de coproporphyrie, 2 sont atteints de porphyrie variegata et 2 ont une mutation indéterminée. Les patients atteints de PAI sont âgés de 19 à 65 ans (tranche d'âge moyenne de 37,3 à 40,7 ans), de 89 % à 91 % sont des femmes et de 35 % à 40 % vivent en Amérique du Nord. De 40 % à 44 % des patients ont déjà reçu de l'hémine en prophylaxie et, sur la base de la définition composite des crises de porphyrie, le TAC historique médian est de huit crises dans les deux groupes de traitement (intervalle de 0 à 46). Bien qu'ils ne fassent état d'aucune crise de porphyrie, de 48 % à 56 % des patients manifestent des symptômes chroniques et de 28 % à 30 % des patients mentionnent une utilisation chronique d'opioïdes. Les caractéristiques de départ des patients atteints de PHA sont semblables à celles des patients atteints de PAI.

Efficacité

La description des résultats du présent document se concentre sur les analyses effectuées sur l'ensemble d'analyse intégral modifié des patients atteints de PAI. Les résultats reposant sur l'ensemble d'analyse intégral des patients atteints de tous les types de PHA ne sont décrits qu'en présence d'une différence notable par rapport à ceux reposant sur l'ensemble d'analyse intégral modifié.

Le critère d'évaluation principal de l'essai pivot est le taux annualisé de crises de porphyrie chez les patients atteints de PAI sur la période de six mois menée à double insu et pour lequel les crises de porphyrie sont définies comme étant des évènements nécessitant une

hospitalisation, une consultation médicale d'urgence ou une administration d'hémine à domicile. Le TAC moyen fondé sur le critère d'évaluation composite est de 3,22 (IC à 95 % de 2,25 à 4,59) pour les patients du groupe du givosiran et de 12,52 (IC à 95 % de 9,35 à 16,76) pour ceux du groupe du placébo. Ces résultats correspondent à une diminution de 74 % du taux de crises de porphyrie chez les patients du groupe du givosiran par rapport à ceux recevant le placébo (rapport des taux = 0,26; IC à 95 % de 0,16 à 0,41; P < 0,001). Le nombre de crises pour chacune des composantes du critère d'évaluation principal est également mentionné. Le traitement par le givosiran correspond à une diminution de 49 % du taux de crises ayant nécessité une hospitalisation (rapport des taux = 0,51; IC à 95 % de 0,25 à 1,04) et à une diminution de 84 % du taux de crises ayant nécessité une consultation médicale d'urgence (rapport des taux = 0,16; IC à 95 % de 0,09 à 0,31). Au total, 3 crises ont nécessité l'administration intraveineuse d'hémine à domicile chez les patients du groupe du givosiran comparativement à 32 crises chez les patients du groupe du placébo (le rapport des taux n'est pas évalué, car le nombre de patients est inférieur à 10 dans le groupe du givosiran).

La QVLS est évaluée à l'aide des questionnaires SF-12 et EQ-5D-5L et de l'échelle PGIC. Chacun de ces critères d'évaluation de la QVLS est largement utilisé dans les essais cliniques; toutefois, aucune donnée probante n'établit la validité, la fiabilité et la sensibilité, ou une différence minimale importante, chez les patients atteints de PHA. Tous les critères d'évaluation de la QVLS sont des critères d'évaluation exploratoires sauf le RCP du questionnaire SF-12 qui est un critère d'évaluation secondaire dans l'essai ENVISION. Au 6e mois, la variation de la moyenne des moindres carrés (MC) du score du RCP depuis le début de l'essai est de 5,37 (erreur type sur la moyenne [ETM] = 1,17) pour le groupe du givosiran et de 1,43 (ETM = 1,22) pour celui du placébo. La différence entre les groupes en ce qui concerne cette variation est de 3,94 (IC à 95 % de 0,59 à 7,29; P = 0,0216). En raison d'un échec plus loin dans la séquence de l'analyse statistique hiérarchique, la valeur de P mentionnée ne peut être interprétée comme étant une valeur statistiquement significative. D'après les résultats de la variation depuis le début de l'essai des scores des domaines du questionnaire SF-12, le score du RCP est attribuable aux domaines « douleur » et « capacité fonctionnelle physique ». Le score du résumé de la composante mentale du questionnaire SF-12 est présenté de façon descriptive. Au 6e mois, la variation moyenne depuis le début de l'essai du score du résumé de la composante mentale est de 3,55 (écart-type [ÉT] = 10,08) pour les patients recevant le givosiran et de 1,30 (ÉT = 8,54) pour ceux recevant le placébo. Pour ce qui est du score du questionnaire EQ-5D-5L, la variation de la moyenne des MC entre le début de l'essai et le 6e mois est de [redacted] pour le groupe du givosiran et de [redacted] pour celui du placébo. En ce qui concerne l'échelle visuelle analogique du questionnaire EQ-5D-5L, la variation de la moyenne des MC entre le début de l'essai et le 6e mois est de [redacted] pour le groupe du givosiran et de [redacted] pour celui du placébo. Au 6e mois, le pourcentage de patients qui rapportent une amélioration de leur état depuis le début de l'essai par l'intermédiaire de l'échelle PGIC est de 88,9 % dans le groupe du traitement par le givosiran et de 37,1 % dans celui du traitement par le placébo.

En ce qui concerne la prise en charge des symptômes liés à la porphyrie, l'essai ENVISION présente la variation des autoévaluations de la douleur, de la fatigue et de la nausée mesurées selon une échelle d'évaluation numérique. Des tests non paramétriques réalisés à postériori sont utilisés à l'aide du modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) pour évaluer la pire douleur quotidienne après la démonstration d'un écart par rapport à la normalité et d'un échec de l'analyse statistique. La médiane de la surface sous la courbe en ce qui concerne la variation du score moyen hebdomadaire de la pire douleur quotidienne depuis le début de l'essai sur la période de traitement de six mois est de –11,5 (Q1, Q3 : –29,2, 3,0) pour le groupe

du givosiran et de 5,3 (Q1, Q3 : –23,1, 11,2) pour celui du placébo. La différence entre les groupes de traitement en ce qui concerne l'évaluation de la pire douleur quotidienne est de –10,1 (IC à 95 % de –22,8 à 0,9; P = 0,0455) pour la comparaison entre le givosiran et le placébo. Au 6e mois, la variation depuis le début de l'essai des pires scores quotidiens de fatigue et de nausée est également évaluée; on ne constate aucune différence entre les groupes de traitement.

Dans l'essai ENVISION, l'hémine n'est permise que comme médicament de secours dans le traitement des crises de porphyrie aigües et est présentée sous forme de jours d'utilisation d'hémine. Chez les patients atteints de PAI, 54 % des patients du groupe du givosiran et 23 % de ceux du groupe du placébo ne font état d'aucun jour d'utilisation d'hémine au cours de la période de traitement de six mois. Comparativement au placébo, le traitement par le givosiran correspond à un taux de diminution de 77 % du nombre de jours d'utilisation d'hémine fondé sur un rapport des taux de 0,23 (IC à 95 % de 0,11 à 0,45; P < 0,001). Le résultat sur l'utilisation d'hémine est cohérent avec celui de la diminution du TAC indiqué comme critère d'évaluation principal. Les résultats concernant les taux d'ALA et de PBG dans l'urine concordent également avec ceux du critère d'évaluation principal. Au 6e mois, les taux d'ALA et de PBG dans l'urine sont moins élevés parmi les patients recevant le givosiran que parmi ceux qui reçoivent le placébo. Cela correspond à une différence entre les groupes de –19,14 mmol/mol de créatinine (Cr) (IC à 95 % de –26,04 à –12,24; P < 0,001) pour le taux d'ALA et de –36,20 mmol/mol de Cr (IC à 95 % de –49,71 à –22,70; P < 0,001) pour le taux de PBG dans l'urine, tous les deux à l'avantage du givosiran.

La prise d'opioïdes, le PPEQ et les jours d'absence au travail ou à l'école sont également des critères d'évaluation exploratoires dans l'essai ENVISION. La diminution des complications de la PHA, des hospitalisations et du recours aux soins de santé, et la mortalité font également partie du protocole de la revue systématique, mais ne sont pas présentées dans l'essai pivot. Toutefois, les crises nécessitant une hospitalisation et un recours aux soins de santé sont incorporées dans la définition composite des crises de porphyrie aigües, et la mortalité est indiquée comme critère d'évaluation de l'innocuité.

Le critère d'évaluation principal (TAC) et le principal critère d'évaluation secondaire (taux d'ALA) sont analysés par sous-groupes. La seule analyse par sous-groupes pertinente dans le cadre de cet examen est en fonction d'un TAC historique élevé ou faible. Les analyses par sous-groupes concordent avec les résultats pour l'ensemble de la population de l'essai. Par ailleurs, un certain nombre d'analyses de sensibilité ont été réalisées pour tenir compte de la variation du critère d'évaluation principal fondée sur la déclaration des crises de porphyrie, lesquelles sont toutes cohérentes avec l'analyse primaire.

Innocuité

Dans l'essai ENVISION, 85 % des patients atteints de PAI ont subi au moins un évènement indésirable (EI), les plus fréquents étant la nausée, la réaction au point d'injection, l'insuffisance rénale chronique, la fatigue, l'augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et la diminution du débit de filtration glomérulaire chez les patients recevant le givosiran. On rapporte plus souvent des évènements indésirables graves (EIG) chez les patients du groupe du givosiran (17 %) que chez ceux du groupe du placébo (9 %). Des EIG en particulier sont rares, les seuls EIG signalés par plus d'une personne étant l'insuffisance rénale chronique (deux patients dans le groupe du givosiran et aucun dans celui du placébo) et l'infection liée au dispositif (deux patients dans le groupe du placébo et un dans celui du givosiran). Un seul patient du groupe recevant le givosiran a abandonné le traitement à

cause d'un EI. Le patient [redacted] a cessé le traitement en raison d'une augmentation du taux d'ALAT. Aucun décès n'est survenu au cours de la période de six mois menée à double insu de l'essai ENVISION.

Les effets néfastes notables faisant partie du protocole de la revue systématique de l'ACMTS sont la neuropathie motrice, le carcinome hépatocellulaire, les réactions au point d'injection, l'augmentation des transaminases et la progression de l'insuffisance rénale. Comme il a été décrit précédemment, les réactions au point d'injection et l'augmentation du taux des transaminases sont plus fréquentes chez les patients recevant le givosiran. La compression nerveuse et la neuropathie périphérique entrent dans la catégorie des neuropathies motrices et sont plus fréquentes dans le groupe du traitement par le placébo. Il n'y a eu aucun cas de carcinome hépatocellulaire au cours de la période de traitement de six mois, cette période n'étant peut-être pas suffisamment longue pour constater ce critère d'évaluation de l'innocuité.

Évaluation critique

L'une des limites de la validité interne de l'essai est l'absence d'une différence minimale importante propre au critère d'évaluation principal composite (TAC). Le TAC repose sur les crises ayant nécessité une hospitalisation, une consultation médicale d'urgence ou une administration intraveineuse d'hémine à domicile. Les cliniciens experts indiquent qu'en général, la diminution des crises est importante sur le plan clinique. La fréquence des crises est présentée de façon descriptive pour chacune des composantes du critère d'évaluation, ce qui met en évidence une certaine variabilité du bénéfice thérapeutique associé au givosiran comparativement au critère d'évaluation composite. Les variations dans la pratique clinique et la possibilité de lever l'insu ou de déduire le traitement qui est administré peuvent également introduire un biais, ce qui aurait une incidence sur les résultats des composantes individuelles. De ce fait, une incertitude notable subsiste concernant la capacité d'interpréter les composantes individuelles du critère d'évaluation composite, mais les estimations de l'effet de chacune de ces composantes vont dans le même sens et ne devraient pas avoir une incidence sur le critère d'évaluation composite global. Un certain nombre de critères d'évaluation secondaires sont inclus et ont fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples à l'aide d'une analyse statistique hiérarchique; toutefois, un échec dans la séquence de l'analyse statistique pour ce qui est de la variation du score de la pire douleur quotidienne depuis le début de l'essai fait en sorte que tous les critères d'évaluation secondaires subséquents ne sont pas ajustés pour tenir compte des analyses multiples. Ces critères sont l'évaluation de la nausée, de la fatigue et de la QVLS par l'intermédiaire du RCP du questionnaire SF-12, qui sont tous des critères d'évaluation pertinents sur le plan clinique et importants aux yeux des patients. En outre, tous les autres critères d'évaluation relatifs à la QVLS sont exploratoires et aucune différence minimale importante propre à la maladie n'est établie, ce qui fait obstacle à l'interprétabilité des résultats. Concernant la généralisabilité des résultats de l'essai pivot, 95 % de la population à l'étude sont des patients atteints de PAI, soit l'un des quatre types de PHA; toutefois, les cliniciens experts estiment qu'à priori, il n'y a aucune raison d'ordre biologique pour que l'on s'attende à ce que les résultats observés ne soient pas généralisables à différents types de PHA. D'après le promoteur, « l'essai a été enrichi de la fréquence des crises pour s'assurer de pouvoir mesurer une différence quant à l'effet thérapeutique sur le critère d'évaluation principal composite des crises de porphyrie ». Les antécédents de fréquence plus élevée des crises chez les patients admis à l'essai ENVISION et le critère d'inclusion d'au moins deux crises au cours des six derniers mois précédant le début de l'essai peuvent limiter la généralisabilité des résultats aux patients qui

ont des crises moins fréquentes, ce qui représente la plupart des patients dans la pratique clinique selon les cliniciens experts consultés dans le cadre de cet examen.

Comparaisons indirectes

Aucune donnée probante relative à des comparaisons indirectes de traitement concernant le givosiran n'est relevée dans le cadre de cet examen.

Autres données probantes pertinentes

Essai 001 et essai 002

Description des études

L'essai 001 est un essai comparatif avec placébo de phase I, multicentrique et comportant trois parties, mené sur l'innocuité et la tolérabilité du givosiran administré par voie sous-cutanée dans le traitement de la PAI chez l'adulte. Les parties A, B et C sont respectivement une dose unique croissante, des doses multiples croissantes et des plusieurs doses. Ce plan adaptatif permet d'évaluer différents schémas posologiques et différentes doses sur la base de nouvelles données sur l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacodynamie. Au total, 40 patients atteints de PAI présentant une excrétion élevée chronique sont répartis au hasard dans les parties A et B (n = 23), tandis que ceux atteints de PAI et qui ont des crises récurrentes sont répartis au hasard dans la partie C (n = 17). Les données sont résumées pour les patients qui ont reçu le givosiran à raison de 2,5 mg/kg (partie A : n = 3, partie C : n = 3). Les patients de la cohorte de 2,5 mg/kg de la partie C ont subi en moyenne 14,7 crises (ÉT = 18,9) dans les 12 mois précédant l'essai et le tiers des patients prenait de l'hémine en prophylaxie.

L'essai 002 (N = 16) est un essai de phase I/II en cours, multicentrique et mené en mode ouvert sur l'innocuité et la tolérabilité à long terme du givosiran administré en sous-cutané dans le traitement de la PAI chez les adultes qui ont fait partie de la partie C de l'essai 001. Ces patients reçoivent le givosiran à raison de 2,5 mg/kg une fois par mois ou de 5,0 mg/kg une fois par mois ou tous les trois mois jusqu'à ce que le comité d'examen de l'innocuité évalue les données sur l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité et accepte que tous les patients passent à la dose de 2,5 mg/kg. On estime que la durée du traitement sera de 36 mois et que la durée totale estimée de l'essai, en comptant la sélection et le début de l'essai, atteindra 44 mois. Pratiquement tous les patients (93,8 %) de l'essai 002 ont connu au moins une crise de porphyrie dans les 12 mois précédant l'essai, la moyenne des crises de porphyrie au cours de cette période étant de 13,0 (ÉT = 13,1). Tous les patients ont eu recours à l'hémine pour traiter une crise aigüe au cours de ces 12 mois, et la moitié l'ont reçu en prophylaxie.

Efficacité

Dans l'essai 001, les patients subissent moins de crises durant la phase de traitement et de suivi qu'au cours de la phase de rodage de la partie C pour ce qui est de l'ensemble des crises, des crises ayant nécessité une hospitalisation et celles ayant nécessité une consultation médicale d'urgence. La cohorte recevant le givosiran à raison de 2,5 mg/kg une fois par mois montre un TAC moyen de 2,9 (ETM = 1,91) pour ce qui est de l'ensemble des crises et un taux annualisé moyen d'administration d'hémine de 2,9 jours (ETM = 1,44) durant la phase de traitement et de suivi. Le groupe du placébo montre un TAC moyen de 16,7 (ETM = 4,97) pour ce qui est de l'ensemble des crises et un taux annualisé moyen d'administration d'hémine de 23,4 jours (ETM = 9,9) durant la phase de traitement et de suivi.

Dans l'essai 002, les patients subissent moins de crises dans l'ensemble durant la phase de traitement et de suivi qu'au cours de la phase de rodage (n = 9 contre n = 72) et moins

de crises ayant nécessité une hospitalisation, une consultation médicale d'urgence et un traitement par l'hémine à domicile. Le TAC composite moyen est de 17,0 (ETM = 3,5) en ce qui concerne la phase de rodage menant à la partie C de l'essai 001 et de 1,2 (ETM = 0,4) pour ce qui est de la phase de traitement. Le taux annualisé moyen d'administration d'hémine est de 33,1 jours (ETM = 7,0) durant la phase de rodage comparativement à 1,1 jour (ETM = 0,6) durant la phase de traitement de l'essai 002.

L'essai 001 et l'essai 002 évaluent également la QVLS à l'aide du questionnaire EQ-5D-5L.

Innocuité

La plupart des patients (66,7 %) de l'essai 001, partie A et tous ceux de l'essai 001, partie C et de l'essai 002 ont subi au moins un EI. Dans l'essai 001, partie C, les EI les plus fréquents sont la douleur abdominale, la distension abdominale, la nausée et la réaction au point d'injection. Dans l'essai 002, les EI signalés le plus souvent sont la douleur abdominale, la fatigue, la nausée et la réaction au point d'injection. On rapporte des EIG chez tous les patients de la partie C qui reçoivent le givosiran à raison de 2,5 mg/kg et chez 25 % des patients de l'essai 002. Ces EIG sont le trouble gastro-intestinal fonctionnel, la pyrexie, la réaction anaphylactique, la colite à *Clostridium difficile*, la sinusite bactérienne, la modification de l'état mental, la dyspnée et la thrombose veineuse profonde. On signale un abandon à cause d'un EI dans l'essai 002 et aucun décès n'est survenu dans les cohortes pertinentes.

Évaluation critique

Les principales limites de l'essai 001 sont le devis à simple insu et adaptatif de l'essai. L'essai 002 est limité par un devis ouvert qui permet de sélectionner des patients qui peuvent tolérer le traitement et y adhérer, ce qui peut fausser les résultats à l'avantage du givosiran. La taille de l'échantillon des deux essais est modeste et seulement quelques patients ont été répartis au hasard dans le groupe du givosiran à la dose de 2,5 mg/kg, soit la dose visée commercialement, pendant une courte période.

Phase de prolongation en mode ouvert de l'essai 003 (ENVISION)

Description des études

L'essai ENVISION mené à double insu contre placébo d'une durée de six mois est suivi d'une phase de prolongation en mode ouvert qui est en cours et portera le nom de prolongation en mode ouvert de l'essai 003. Cette phase de prolongation en mode ouvert de l'essai devrait se poursuivre pendant 29 mois et est conçue pour évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme du givosiran dans le traitement de la PAI chez l'adulte. Les patients ayant terminé la phase à double insu de l'essai ENVISION (N = 94) sont admissibles à la phase de prolongation en mode ouvert. Les caractéristiques de départ des patients admis à la phase de prolongation en mode ouvert sont semblables à celles de la phase de traitement menée à double insu, le TAC historique moyen étant légèrement plus élevé à 11,6 (ÉT = 9,0) et l'administration antérieure d'hémine en prophylaxie étant survenue chez 44,2 % des patients. Au départ, les patients reçoivent 1,25 mg/kg ou 2,5 mg/kg de givosiran, mais après la cinquième modification du protocole (après la date limite de collecte des données pour le rapport provisoire), tous les patients reçoivent la dose de 2,5 mg/kg.

Efficacité

Après 18 mois, soit au suivi médian, le nombre moyen de crises au cours du traitement par le givosiran est de 3,4 (ETM = 0,7) et semble stable au fil du temps après le traitement par le givosiran. Les TAC moyens (ETM) ayant nécessité une hospitalisation, une consultation médicale d'urgence, une administration intraveineuse d'hémine à domicile et un traitement

sans administration intraveineuse d'hémine à domicile sont respectivement de [redacted] et de [redacted]. Le nombre moyen (ETM) de jours d'utilisation d'hémine est de [redacted]. Par rapport au début de l'essai, le taux d'ALA dans l'urine (ÉT) a diminué en moyenne de [redacted] mmol/mol de Cr au 12e mois et de [redacted] mmol/mol au 18e mois. Également par rapport au début de l'essai, le taux de PBG dans l'urine (ÉT) a diminué en moyenne de [redacted] mmol/mol au 12e mois et de [redacted] mmol/mol au 18e mois. La phase de prolongation en mode ouvert fait également état des résultats rapportés par les patients à l'aide des questionnaires SF-12, EQ-5D-5L et PPEQ et de l'échelle PGIC, de même que des scores des pires symptômes quotidiens, et ces résultats concordent avec ceux décrits dans la phase de traitement menée à double insu.

Innocuité

Pratiquement tous les patients (94,8 %) ont subi au moins un EI, 32,5 % d'entre eux ayant signalé des nausées, 27,3 % une réaction au point d'injection, 22,1 % de la fatigue, 22,1 % une nasopharyngite et 19,5 % une céphalée. Des EIG sont survenus chez 24,7 % des patients, chacun de ces évènements, soit l'insuffisance rénale chronique, le bris du dispositif et l'infection urinaire, étant survenu chez 2,6 % des patients. Il y a eu un abandon à cause d'un EI, et on ne signale aucun décès.

Évaluation critique

L'essai de prolongation en mode ouvert comporte la plupart des limites associées à la phase du traitement menée à double insu. Les autres limites de la phase de prolongation de l'essai ENVISION sont l'absence d'un groupe de comparaison randomisé et le devis ouvert, ce qui peut influencer la perception d'amélioration des patients et des cliniciens et se refléter dans les résultats rapportés par les patients et ceux relatifs à l'innocuité. Il y a eu également une modification de la dose chez les patients qui ont reçu au départ 1,25 mg/kg de givosiran selon la troisième modification du protocole. En effet au 13e mois, les patients chez qui la maladie n'était pas suffisamment maitrisée ont pu passer de 1,25 mg/kg à 2,5 mg/kg, puis la cinquième modification apportée au protocole a fait en sorte que tous les patients sont passés à la dose de 2,5 mg/kg de givosiran (dose visée commercialement).

Essai 005

L'essai 005 est un programme international qui offrira aux patients de 12 ans et plus atteints de PHA un accès élargi au givosiran. Cet essai est en cours et aucun renseignement n'est accessible aux fins de cet examen.

Données probantes économiques

Tableau 2 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle de Markov
Population cible	Adultes présentant un diagnostic établi de PHA
Traitement	Givosiran

Aspect	Description
Prix indiqué	Givosiran, 189 mg/ml, solution pour injection sous-cutanée : 64 454,30 $ (prix par boite contenant une fiole à usage unique de 2 ml renfermant 1 ml de givosiran sodique en solution)
Cout annuel	À la posologie recommandée de 2,5 mg/kg une fois par mois, et en supposant un poids corporel de 67 kg, le cout annuel moyen du givosiran est d'environ 773 448 $ par patient.
Comparateur	TSO : aucun traitement
Perspective	Système public de soins de santé au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ; années de vie
Horizon temporel	Vie entière (établi à 59 ans)
Principales sources de données	Essai ENVISION
Résultats présentés	Le givosiran est dominant — associé à un plus grand nombre d'AVAQ (gain de 13,23) et à des couts moindres (économie de 8 658 644 $) — comparativement au TSO.
Principales limites	• D'après les commentaires des cliniciens experts, le promoteur ne conçoit pas la gravité de la PHA de manière appropriée, car il considère toutes les crises comme étant de nature égale et le nombre moyen annualisé de crises dans l'état de santé grave ([redacted] crises) du modèle n'est pas réaliste. Cette situation entraine une surestimation de l'utilisation des ressources en soins de santé, particulièrement chez les patients recevant le TSO. • Aucune donnée probante ne vient appuyer un gain d'AVAQ associé au givosiran qui est attribuable à une diminution des affections chroniques liées à la PHA à long terme, comme le suppose le promoteur. • L'efficacité à long terme du givosiran est incertaine, car les données ne sont disponibles que sur une période de 18 mois. Plus de 98 % du bénéfice du givosiran provient de la période pour laquelle il n'y a pas de données observées. En outre, les hypothèses du modèle du promoteur concernant l'efficacité surestiment la diminution relative du nombre de crises par le givosiran par rapport au TSO lorsqu'on la compare aux données de l'essai. • Les patients asymptomatiques qui arrêtent le traitement par le givosiran à n'importe quel moment pour d'autres motifs que la ménopause ne montrent aucune probabilité de subir des crises récurrentes par la suite, mais on suppose plutôt que le bénéfice clinique du traitement se maintient tout au long de leur vie. Cette hypothèse n'est pas réaliste et avantage le givosiran, car les couts totaux sont sous-estimés. • On suppose que les patientes qui subissent des crises juste avant l'apparition de la ménopause continuent d'en subir après la ménopause, ce qui ne correspond pas en clinique à l'incidence attendue de la ménopause sur l'évolution naturelle de la PHA. Cette situation surestime le nombre de crises subies après la ménopause, particulièrement chez les femmes recevant le TSO. • Le promoteur ne considère pas que le taux de diminution des crises par le givosiran peut être différent selon le contexte de soins (crises nécessitant une hospitalisation ou une consultation médicale d'urgence). Cette situation peut introduire une incertitude dans les estimations du rapport cout/efficacité du givosiran, car les crises traitées à l'hôpital n'engendrent pas les mêmes couts que celles traitées à l'urgence.
	• L'ACMTS soulève également plusieurs autres limites qui introduisent une incertitude et peuvent biaiser les résultats à l'avantage du givosiran, dont la quantité d'hémine requise au cours des consultations médicales d'urgence, la durée moyenne d'une crise de porphyrie, les hypothèses concernant la dépendance aux opioïdes en contexte de PHA, les caractéristiques de départ des patients qui ne cadrent pas avec celles de la population canadienne, l'inclusion des utilités des aidants et le décalage entre les résultats probabilistes et les résultats déterministes.

Aspect	Description
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	• La nouvelle analyse de l'ACMTS comprend une élimination de l'état de santé grave, une révision des valeurs d'utilité associées aux états de santé pour refléter une désutilité similaire attribuable aux affections chroniques chez tous les patients, une hypothèse selon laquelle tous les patients continuent le traitement par le givosiran de la fin de la phase de prolongation en mode ouvert (18 mois) jusqu'au décès, une hypothèse selon laquelle toutes les patientes atteintes de PHA qui subissent des crises juste avant l'apparition de la ménopause deviennent asymptomatiques lorsque la ménopause débute, une modification de la quantité d'hémine par consultation médicale d'urgence (une fiole), une modification de la durée moyenne d'une crise aigüe, une fixation à 0 % de la proportion de patients présentant une dépendance aux opioïdes, une révision de l'âge moyen au départ et de la proportion de patientes pour refléter les caractéristiques de départ de la population de l'essai et une élimination des désutilités des aidants. L'ACMTS présente également les résultats de manière déterministe en raison de problèmes dans les analyses probabilistes présentées par le promoteur qui n'ont pu être réglés. • À la lumière des nouvelles analyses de l'ACMTS, le RCED du givosiran par rapport au TSO est de 17 928 198 $ par AVAQ gagnée. Une réduction de prix d'au moins 63 % est nécessaire pour que le givosiran soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 $ par AVAQ. • Si l'on considère un scénario qui ne tient compte que des patients atteints de PHA récurrente, le RCED du givosiran par rapport au TSO est de 14 211 820 $ par AVAQ gagnée. Une réduction de prix d'au moins 57 % est nécessaire pour que le givosiran soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 $ par AVAQ. • Il est important de noter que le rapport cout/efficacité du givosiran repose sur le prix du givosiran et les facteurs qui influent aussi bien sur la fréquence des crises aigües chez les patients recevant le TSO que sur leurs couts associés.

AVAQ = années de vie ajustée en fonction de la qualité; PHA = porphyrie hépatique aigüe; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; TSO = traitement symptomatique optimal

Impact budgétaire

L'ACMTS soulève les limites clés suivantes dans l'analyse du promoteur : la pénétration du marché anticipée du givosiran est sous-estimée, il subsiste une incertitude concernant les estimations utilisées pour calculer la taille de la population admissible au traitement par le givosiran et l'ajustement des couts du traitement en fonction de l'observance du traitement ne convient probablement pas et sous-estime les couts associés au givosiran. Dans ses nouvelles analyses, l'ACMTS met à jour les hypothèses relatives aux parts de marché pour qu'elles concordent avec ce à quoi on s'attendrait et suppose une observance du traitement de 100 %. Du point de vue des régimes d'assurance médicaments, l'impact budgétaire anticipé de l'arrivée du givosiran est de 60 329 225 $ la première année, de 60 329 225 $ la deuxième année et de 61 102 676 $ la troisième année, pour un impact budgétaire total de 181 761 126 $ sur l'horizon temporel de trois ans. Du point de vue d'un système public de soins de santé, qui comprend les couts d'administration du médicament et les couts de traitement des crises aigües, l'impact budgétaire total est estimé à 129 996 431 $. L'ACMTS n'est pas en mesure de pallier les limites liées à l'incertitude relative à l'estimation de la taille de la population admissible au givosiran. Des changements importants relatifs à la taille de la population seraient associés à des changements relatifs à l'impact budgétaire, comme le montre une analyse de scénario qui évalue une augmentation du taux de diagnostic.

ACMTS

Au sujet du Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

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

Date de la réunion : Le 21 juillet 2021

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.