



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Pegcétacoplan (Empaveli)

Indication : Dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez l'adulte présentant une réponse insuffisante ou une intolérance à un inhibiteur de C5.

Promoteur : Sobi Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et 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'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 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 dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Résumé

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement d'Empaveli?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Empaveli dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez l'adulte présentant une réponse insuffisante ou une intolérance à un inhibiteur de C5, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Empaveli ne doit être remboursé que chez les patients atteints de HPN répondant aux critères de remboursement actuellement utilisés par les régimes d'assurance médicaments publics pour l'amorce du traitement par un inhibiteur de C5 (p. ex. éculizumab ou ravulizumab). Les patients doivent, durant un traitement par un inhibiteur de C5, avoir présenté de façon persistante de faibles taux d'hémoglobine, une situation s'expliquant vraisemblablement par une destruction des globules rouges survenant à l'extérieur des vaisseaux sanguins (phénomène appelé hémolyse extravasculaire [HEV]), ou avoir présenté des effets secondaires intolérables.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Empaveli ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un hématologue expérimenté dans la prise en charge de l'HPN, ou en consultation avec un tel spécialiste. Il ne doit pas être administré avec d'autres inhibiteurs de C5 après les quatre premières semaines de traitement. De plus, le coût d'Empaveli doit être réduit.

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

- Des données probantes issues d'un essai clinique montrent qu'Empaveli améliore les taux d'hémoglobine chez les patients atteints d'HPN prenant l'éculizumab et présentant un faible taux d'hémoglobine et des signes d'HEV.
- Le traitement par Empaveli pourrait répondre à certains besoins importants pour les patients, notamment l'augmentation des taux d'hémoglobine et la réduction du besoin de transfusions sanguines.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Empaveli ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction de prix est donc nécessaire. La population modélisée ne reflète que les patients adultes atteints d'HPN ayant connu une réponse insuffisante à un inhibiteur de C5.



Résumé

- D'après les prix courants accessibles au public, on s'attend à ce que, utilisé dans le traitement de l'HPN chez l'adulte présentant une réponse insuffisante ou une intolérance à un inhibiteur de C5, Empaveli entraîne des économies pour les régimes d'assurance médicaments publics à hauteur d'environ 863 569 \$ sur les trois prochaines années. Cependant, il se peut qu'Empaveli entraîne au contraire une augmentation du budget des régimes d'assurance médicaments publics si les augmentations de doses ne sont pas remboursées pour l'éculizumab.

Autres renseignements

Qu'est-ce que l'hémoglobinurie paroxystique nocturne?

L'HPN est une maladie extrêmement rare dans laquelle la moelle osseuse produit des globules rouges anormaux qui sont détruits prématurément par le système immunitaire, ce qui entraîne une vaste gamme de symptômes et de complications, notamment des caillots pouvant menacer le pronostic vital. Une étude réalisée au Royaume-Uni estime qu'il y a annuellement environ 0,13 nouveau cas pour 100 000 personnes.

Besoins non comblés en contexte d'hémoglobinurie paroxystique nocturne

Chez certains patients recevant l'éculizumab ou le ravulizumab, la réponse est insuffisante, ou le traitement cause une HEV.

Combien coûte Empaveli?

Le traitement par Empaveli devrait coûter par patient entre 516 880 \$ et 566 932 \$ la première année (selon l'inhibiteur de C5 prescrit les quatre premières semaines), puis 516 880 \$ par année.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du pegcétacoplan dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez l'adulte ayant obtenu une réponse insuffisante ou présentant une intolérance à un inhibiteur de C5, sous réserve des conditions énumérées dans le tableau 1.

Justification

Un essai clinique randomisé de phase III mené en mode ouvert montre que le traitement par le pegcétacoplan entraîne un bénéfice clinique supplémentaire chez les patients atteints d'HPN présentant une anémie d'importance clinique et des signes d'hémolyse extravasculaire (HEV) malgré un traitement par l'éculizumab. Dans l'essai PEGASUS (N = 80), le pegcétacoplan est associé à une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de l'évolution du taux d'hémoglobine du début de l'étude à la semaine 16 par rapport à l'éculizumab (différence moyenne = 3,84 g/dl; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 2,33 g/dl à 5,34 g/dl; P < 0,001). L'évitement des transfusions, un résultat clinique important pour les patients et les cliniciens experts, est observé plus souvent dans le groupe recevant le pegcétacoplan que dans celui recevant l'éculizumab (85,4 % comparativement à 15,4 %; différence de risques ajustée = 62,5 %; IC à 95 % de 48,3 % à 76,8 %). Les patients disent avoir besoin de traitements pouvant maîtriser efficacement l'hémolyse intravasculaire (HIV), réduire l'HEV, corriger l'anémie, réduire ou éliminer le besoin de transfusions, atténuer la fatigue et améliorer la qualité de vie. Le CCEM conclut que le pegcétacoplan répond à certains de ces besoins, puisqu'il aide à corriger l'anémie et réduit le besoin de transfusions.

En l'absence d'un essai comparatif direct entre le pegcétacoplan et le ravulizumab, le modèle pharmacoéconomique présume que l'efficacité clinique de l'éculizumab et celle du ravulizumab sont équivalentes. Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour le pegcétacoplan et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du traitement à l'étude est de 62 144 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement au ravulizumab. À ce RCED, le pegcétacoplan n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée dans le traitement de l'HPN chez les adultes ayant obtenu une réponse insuffisante aux inhibiteurs de C5. Une réduction de prix est donc nécessaire pour que le médicament soit considéré comme rentable au seuil établi.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le patient a reçu un diagnostic confirmé d'HPN, et satisfait aux conditions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> 1.1. il répondait aux critères de remboursement utilisés par le régime d'assurance médicaments public pour l'amorce d'un traitement par un inhibiteur de C5 (p. ex. l'éculizumab ou le ravulizumab) avant de recevoir ledit traitement; 1.2. il présente une anémie persistante, c'est-à-dire un taux d'hémoglobine inférieur à 10,5 g/dl, malgré l'essai adéquat d'un traitement par un inhibiteur de C5, et les causes autres qu'une HEV ont été exclues, ou encore il a subi des événements indésirables intolérables au traitement par inhibiteur de C5. 	<p>Les données probantes de l'essai PEGASUS montrent que le traitement par le pegcétacoplan entraîne une amélioration d'importance clinique des taux d'hémoglobine chez une population représentative des patients atteints d'HPN ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 10,5 g/dl et présentant des signes d'HEV malgré un traitement par l'éculizumab.</p> <p>Il n'y a pas d'analyse portant expressément sur les patients ayant subi des événements indésirables intolérables associés à un inhibiteur de C5 dans l'essai PEGASUS. Cependant, le CCEM estime qu'il serait raisonnable de rembourser le pegcétacoplan chez ces personnes, qui représenteront une très petite proportion des cas.</p>	<p>D'après les cliniciens experts, la durée minimale du traitement par un inhibiteur de C5 pour déterminer l'admissibilité au pegcétacoplan est de six mois à une dose stable.</p>
Renouveau		
2. Les modalités de renouvellement du remboursement du pegcétacoplan sont semblables à celles des autres inhibiteurs du complément actuellement remboursés dans le traitement de l'HPN.	<p>Rien ne laisse supposer que les modalités de renouvellement du remboursement du pegcétacoplan devaient être différentes de celles des autres inhibiteurs du complément remboursés.</p>	<p>L'évaluation de l'amélioration ou de la stabilisation clinique de l'état du patient doit comprendre le taux d'hémoglobine et les antécédents de transfusions, en plus d'autres marqueurs utilisés pour évaluer la réponse aux inhibiteurs du complément.</p>
Cessation		
3. Le traitement par le pegcétacoplan cesse selon les mêmes critères que ceux des autres inhibiteurs du complément actuellement remboursés dans le traitement de l'HPN.	<p>Rien ne laisse supposer que les critères de cessation du remboursement du pegcétacoplan devaient être différents de ceux des autres inhibiteurs du complément remboursés.</p>	—
Prescription		
4. Le pegcétacoplan est prescrit par un hématologue expérimenté dans la prise en charge de l'HPN, ou en consultation avec un tel spécialiste.	<p>Cette condition vise à garantir que le traitement ne soit prescrit qu'aux patients chez qui il est approprié.</p>	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
5. Le pegcétacoplan n'est pas utilisé en combinaison avec d'autres inhibiteurs du complément sauf les quatre premières semaines de traitement.	Il n'y a pas de données probantes appuyant le recours simultané à plusieurs inhibiteurs du complément sauf les quatre premières semaines du traitement par le pegcétacoplan.	—
Prix		
6. Une réduction du prix.	<p>D'après le prix soumis par le promoteur pour le pegcétacoplan et les prix accessibles au public pour les inhibiteurs de C5, le RCED du pegcétacoplan est de 62 144 \$ l'AVAQ gagnée par rapport au ravulizumab.</p> <p>Une réduction de prix d'au moins 0,9 % est nécessaire pour que le pegcétacoplan atteigne un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement aux inhibiteurs de C5.</p> <p>Étant donné les limites dans la structure du modèle qui n'ont pas pu être abordées dans les réanalyses de l'ACMTS, les gains d'AVAQ estimés comportent une grande incertitude. De plus, l'analyse est influencée par les coûts d'acquisition des inhibiteurs de C5, et l'utilisation de prix négociés confidentiels dans l'analyse entraînerait des conclusions différentes. Ainsi, il se pourrait qu'une réduction de prix plus grande soit nécessaire.</p>	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; HEV = hémolyse extravasculaire; HPN = hémoglobulinurie paroxystique nocturne; RCED = rapport coût/efficacité différentiel

Points de discussion

- La place du pegcétacoplan dans l'arsenal thérapeutique est à titre de traitement de deuxième intention chez les patients atteints d'HPN ayant reçu un inhibiteur de C5 et présentant une anémie persistante, vraisemblablement en raison d'une HEV, ou sont intolérants aux inhibiteurs de C5 (événements indésirables). La population de l'essai PEGASUS est représentative du premier groupe; ainsi, les données probantes de l'essai n'appuient pas le recours au pegcétacoplan comme traitement de première intention de l'HPN. En outre, l'indication autorisée par Santé Canada précise qu'on parle du traitement de deuxième intention de l'HPN.
- Bien que l'essai PEGASUS ne permette pas de démontrer la non-infériorité du pegcétacoplan pour ce qui est du taux de lactate déshydrogénase (LDH), un marqueur d'HIV, le CCEM, en consultation avec les cliniciens experts, estime qu'il y a assez de données probantes indiquant que le médicament offre une maîtrise acceptable de l'HIV.
- Les résultats de l'essai PEGASUS laissent croire que le pegcétacoplan pourrait réduire la fatigue et améliorer la qualité de vie liée à la santé. Étant donné qu'il n'y a pas eu d'évaluation de la supériorité, on ne peut tirer de conclusions définitives sur l'efficacité comparative du pegcétacoplan et de l'éculizumab pour ces critères d'évaluation. Cependant, les cliniciens experts s'attendraient à ce

que le changement moyen aux taux d'hémoglobine observé avec le pegcétacoplan se traduise en améliorations notables sur le plan de la fatigue, de la capacité à s'acquitter de ses tâches quotidiennes ainsi que de la qualité de vie liée à la santé en général.

- Les résultats de l'essai PEGASUS laissent également croire que le pegcétacoplan pourrait réduire l'HEV. Cependant, en l'absence d'une évaluation de la supériorité, on ne peut tirer de conclusions définitives sur l'efficacité comparative du pegcétacoplan et de l'éculizumab pour les marqueurs d'HEV. On peut toutefois conclure à la non-infériorité du pegcétacoplan quant à la numération absolue de réticulocytes.
- Bien que les résultats de la prolongation de l'essai PEGASUS indiquent que les bienfaits du pegcétacoplan se maintiennent pendant 48 semaines de traitement, il se peut que la durée du suivi ne permette pas de rendre pleinement compte de l'incidence des cas d'HIV, comme ils peuvent survenir en raison de situations particulières, comme une infection ou une intervention chirurgicale. De plus, la période de l'étude, soit 48 semaines, ne permet pas d'évaluer adéquatement les critères d'évaluation à long terme, comme les thromboses et la survie.
- Une comparaison de traitements indirecte, soit une comparaison indirecte ajustée par appariement (CIAA) avec comparateur commun soumise par le promoteur, évalue l'efficacité du pegcétacoplan par rapport à celle du ravulizumab dans le traitement de l'HPN chez l'adulte ayant déjà reçu l'éculizumab. Bien que les résultats semblent favorables au pegcétacoplan pour ce qui est de l'évitement des transfusions, de la stabilisation du taux d'hémoglobine et de la fatigue (absence de différence dans les taux de LDH), les effets thérapeutiques estimés sont incertains en raison des limites de la CIAA, notamment l'absence d'appariement pour certains modificateurs de l'effet et l'hétérogénéité des plans d'études et des populations. Le Comité estime que, étant donné les incertitudes dans la comparaison, il se peut que l'hypothèse d'équivalence clinique entre le ravulizumab et l'éculizumab utilisée dans le modèle économique soumis soit appropriée.
- L'analyse économique est fortement influencée par le coût d'acquisition des inhibiteurs de C5, qui repose sur les prix courants accessibles au public. La réduction de prix nécessaire pour que le pegcétacoplan soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée pourrait être plus importante selon les prix négociés confidentiels des inhibiteurs de C5.
- Un biosimilaire de l'éculizumab est en cours d'évaluation par Santé Canada. Au moment de cet examen, on ignore l'efficacité et le rapport coût/efficacité du pegcétacoplan comparativement à ce biosimilaire. Il se pourrait que le pegcétacoplan ne soit pas rentable comparativement à un biosimilaire d'inhibiteur de C5 si un tel produit venait à pénétrer le marché.
- Dans l'analyse économique, la totalité du gain d'AVAQ découle de l'amélioration des taux d'hémoglobine et de l'évitement des transfusions selon les résultats de l'essai PEGASUS. Étant donné la durée et les limites de cet essai, on ne sait pas avec certitude si ce bienfait sera maintenu malgré le fait que le modèle présume d'une efficacité relative à vie. Il existe une incertitude supplémentaire en lien avec la validité du seuil utilisé pour le taux d'hémoglobine, qui crée une dichotomie dans les états de santé modélisés, et avec les coefficients d'utilité associés à ces états. On ignore toujours si les gains d'AVAQ estimés seraient réalisés. Dans une réanalyse de l'ACMTS, lorsque le coefficient

d'utilité est le même pour tous les états de santé relatifs au taux d'hémoglobine, le RCED associé au pegcétacoplan passe de 103 441 \$ à 313 336 \$ l'AVAQ gagnée.

- Le pegcétacoplan s'administre au moyen d'une pompe spéciale demandant une formation particulière. Dans le cadre de l'essai PEGASUS, il y a eu 14 interruptions de traitement causées par une défaillance de pompe ou un problème d'utilisation. Les doses de remplacement nécessaires en raison des interruptions de traitement pourraient entraîner d'importants coûts non prévus si elles doivent être payées par les régimes d'assurance médicaments.
- Les économies observées dans l'analyse d'impact budgétaire sont influencées par des hypothèses concernant les augmentations de doses et l'éventualité que les coûts associés à ces augmentations soient assumés par les régimes d'assurance médicaments publics. Dans la réanalyse de l'ACMTS, le pegcétacoplan entraîne des économies par rapport aux inhibiteurs de C5 aux prix courants accessibles au public, d'après l'hypothèse selon laquelle les augmentations de doses observées dans l'essai reflètent la pratique réelle et que les augmentations sont remboursées par les régimes publics. Si ces hypothèses ne sont pas avérées, le pegcétacoplan pourrait s'accompagner d'un impact budgétaire accru.

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

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, MM. Dan Dunskey, Bob Gagné et Morris Joseph, et M^{me} Heather Neville.

Date de la réunion : Le 25 janvier 2023

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.