

EXAMEN EN VUE DU REMBOURSEMENT DE L'ACMTS

Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement

(finale)

ÉMICIZUMAB (HEMLIBRA — HOFFMANN-LA ROCHE)

Indication : La prévention de l'hémorragie, hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII)

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les protéines plasmatiques (CCEPP) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'émicizumab dans le traitement des patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) ne présentant pas d'inhibiteurs du facteur VIII (FVIII), sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

Critère d'instauration

1. Patient atteint d'hémophilie A grave (taux de FVIII de la voie intrinsèque < 1 %) admissible à une prophylaxie courante visant la prévention des hémorragies ou la réduction de leur fréquence.

Condition de prescription

1. Le patient doit être suivi par un hématologue expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge de l'hémophilie A.

Condition relative au prix

1. Le coût de l'émicizumab pour le régime public d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui du FVIII de remplacement le moins cher qui est remboursé dans le traitement prophylactique des patients atteints d'hémophilie A ne présentant pas d'inhibiteurs du FVIII.

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

Version : 1.0

Date de publication : Décembre 2020

Longueur du rapport : 11 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 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 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 lignes directrices sur la confidentialité du Programme commun d'évaluation des médicaments de 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.

ÉMICIZUMAB (HEMLIBRA — HOFFMANN-LA ROCHE)

Indication : La prévention de l'hémorragie, hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII)

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les protéines plasmatiques (CCEPP) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'émicizumab dans le traitement des patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) ne présentant pas d'inhibiteurs du facteur VIII (FVIII), sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

Critère d'instauration

1. Patient atteint d'hémophilie A grave (taux de FVIII de la voie intrinsèque < 1 %) admissible à une prophylaxie courante visant la prévention des hémorragies ou la réduction de leur fréquence.

Condition de prescription

1. Le patient doit être suivi par un hématologue expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge de l'hémophilie A.

Condition relative au prix

1. Le coût de l'émicizumab pour le régime public d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui du FVIII de remplacement le moins cher qui est remboursé dans le traitement prophylactique des patients atteints d'hémophilie A ne présentant pas d'inhibiteurs du FVIII.

Motifs de la recommandation

1. Dans un essai comparatif randomisé de 24 semaines (HAVEN 3), des schémas posologiques de 1,5 mg/kg une fois par semaine et de 3 mg/kg toutes les deux semaines d'émicizumab montrent une diminution statistiquement significative et importante sur le plan clinique des hémorragies (taux annualisé d'hémorragies [TAH] pour les hémorragies traitées, toutes les hémorragies, les hémorragies articulaires traitées et les hémorragies spontanées traitées) par rapport à aucune prophylaxie (traitement au besoin par un FVIII). On constate cette diminution des résultats relatifs aux hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie A grave ne présentant pas d'inhibiteurs du FVIII qui ont déjà reçu un traitement au besoin par un FVIII de remplacement. Dans l'essai HAVEN 4, un essai non randomisé à un seul groupe de traitement, les résultats des analyses descriptives montrent que les patients traités par 6 mg/kg d'émicizumab toutes les quatre semaines présentent des TAH qui, en général, concordent avec ceux observés chez les patients de l'essai HAVEN 3.
2. Les données probantes comparant l'émicizumab au FVIII de remplacement administré en prophylaxie (le traitement de référence actuel) sont limitées. Les seules données probantes comparatives directes disponibles proviennent d'une analyse intrapatient réalisée chez un petit échantillon de patients de l'essai HAVEN 3 qui ont déjà reçu un traitement prophylactique par le FVIII. Cette analyse montre que l'émicizumab administré à raison de 1,5 mg/kg une fois par semaine entraîne une réduction statistiquement significative et importante sur le plan clinique du rapport des TAH pour les hémorragies traitées et toutes les hémorragies comparativement au traitement prophylactique antérieur du patient. Toutefois, l'ampleur du bénéfice clinique comparatif est incertaine en raison des limites du devis de l'essai.
3. La nouvelle analyse de l'ACMTS de l'évaluation économique soumise par le promoteur révèle qu'au prix indiqué, l'émicizumab n'est pas rentable par rapport au FVIII administré en prophylaxie chez la population étudiée de l'essai HAVEN 3, le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) étant de 5,53 millions de dollars par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). Compte tenu de l'incertitude quant à l'efficacité comparative de l'émicizumab et du FVIII de remplacement administré en prophylaxie et d'autres limites du modèle qui n'ont pu être palliées adéquatement dans l'analyse coût-utilité soumise, les données probantes sont insuffisantes pour justifier un prix supérieur à celui du remboursement du FVIII de remplacement le moins cher dans le traitement du patient atteint d'hémophilie A ne présentant pas d'inhibiteurs du FVIII.

Considérations de mise en œuvre

- Si la condition relative au prix mentionnée ci-dessus ne peut être obtenue, le remboursement de l'émicizumab sera probablement associé à un impact budgétaire élevé en raison de la taille de la population qui devrait être admissible

normalement à un traitement administré toute la vie durant. Pour gérer ces répercussions possibles sur les budgets des payeurs publics, ces derniers devraient envisager d'établir une entente qui atténuerait l'impact budgétaire de l'émicizumab.

Points de discussion

- La majorité des patients (> 97 %) recrutés dans les essais HAVEN 3 et HAVEN 4 sont atteints d'hémophilie A congénitale grave (taux de FVIII de la voie intrinsèque < 1 %). Aucune donnée probante ne vient appuyer l'efficacité de l'émicizumab chez le patient atteint d'hémophilie A légère ou modérée ne présentant pas d'inhibiteurs du FVIII.
- À l'heure actuelle, les patients canadiens atteints d'hémophilie A ont accès à plusieurs traitements de remplacement par un FVIII dérivé du plasma et un FVIII recombinant (FVIIIr), tous devant être administrés par voie intraveineuse, et ce, de deux à trois fois par semaine. Les patients souhaitent un traitement dont la voie d'administration est plus simple et la fréquence d'administration moindre. Le CCEPP reconnaît que l'émicizumab pourrait répondre à ces besoins compte tenu de son administration par voie sous-cutanée et de sa posologie recommandée qui va d'une fois par semaine à une fois par mois.
- Le promoteur a soumis une métaanalyse en réseau (MR) qui indique que les deux schémas prophylactiques de l'émicizumab (1,5 mg/kg une fois par semaine et 3,0 mg/kg toutes les deux semaines) sont associés à une diminution des hémorragies traitées totales par rapport au FVIIIr administré en prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A grave ne présentant pas d'inhibiteurs. Toutefois, cette analyse est limitée en raison du faible nombre d'essais, du degré élevé d'hétérogénéité statistique et clinique dans les divers essais retenus et des définitions incohérentes ou vagues des résultats relatifs aux hémorragies.

Contexte

L'émicizumab est indiqué en prophylaxie courante pour prévenir les hémorragies ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez le patient atteint d'hémophilie A (déficit congénital en FVIII) présentant ou non des inhibiteurs du FVIII. À la demande du promoteur, le présent examen ne vise que le patient ne présentant pas d'inhibiteurs du FVIII. L'émicizumab n'a jamais fait l'objet d'un examen par l'ACMTS, mais est offert au Canada depuis le mois d'août 2018 en prophylaxie courante pour prévenir les hémorragies ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez le patient atteint d'hémophilie A (déficit congénital en FVIII) présentant des inhibiteurs du FVIII.

L'émicizumab est un anticorps monoclonal humanisé bispécifique de type immunoglobuline G4 (IgG4) modifiée. Il est offert sous forme de solution pour injection sous-cutanée. La posologie approuvée par Santé Canada est une dose d'attaque de 3 mg/kg une fois par semaine pendant les quatre premières semaines. Ce schéma est suivi d'une dose d'entretien administrée une semaine après la dernière dose d'attaque. Le choix de la dose d'entretien dépend de la préférence du médecin et du patient (ou de l'aidant), selon le schéma posologique le plus propice à l'adhésion au traitement compte tenu de l'âge et du poids du patient :

- la dose d'entretien recommandée chez l'adolescent (de 12 à 17 ans) et l'adulte (18 ans ou plus) dont le poids est de 40 kg ou plus est de 1,5 mg/kg une fois par semaine, de 3 mg/kg toutes les deux semaines ou de 6 mg/kg toutes les quatre semaines, administrée par injection sous-cutanée;
- la dose d'entretien recommandée chez l'enfant (moins de 12 ans), quel que soit son poids, ou chez le patient de tout âge pesant moins de 40 kg est de 1,5 mg/kg une fois par semaine ou de 3 mg/kg toutes les deux semaines, administrée par injection sous-cutanée.

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEPP

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par l'ACMTS : une revue systématique d'un essai clinique randomisé et d'un essai clinique non randomisé sur l'émicizumab, une comparaison de traitements indirecte fournie par le promoteur et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du promoteur. Il a également pris en considération l'opinion de cliniciens experts spécialistes du traitement des patients atteints d'hémophilie A, et les commentaires d'un groupe 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 intérêts des patients, la Société canadienne de l'hémophilie (SCH), a fourni des observations dans le cadre de la présente évaluation. Les observations des patients proviennent de rencontres personnelles, de conférences et d'un

sondage en ligne mené entre le 31 mai et le 15 juin 2019 auprès de patients atteints d'hémophilie A et de leurs aidants. Voici un résumé des principales observations du point de vue de la SCH :

- L'hémophilie A a des répercussions négatives d'ordre physique, psychologique et financier sur la vie des patients. Les principales préoccupations soulevées sont les métrorragies malgré le traitement prophylactique par un FVIII, les lésions articulaires, les problèmes d'accès veineux, les journées d'école ou de travail perdues et les difficultés d'adhésion au traitement à cause de la complexité du schéma thérapeutique.
- Bien que la plupart des patients reconnaissent que les traitements offerts actuellement sont très efficaces, les patients et les aidants expriment clairement le désir d'obtenir un traitement qui dure plus longtemps, dont l'efficacité est plus constante (c.-à-d. risque plus faible de métrorragies) et dont le mode d'administration est plus facile, comme l'injection sous-cutanée par rapport à la perfusion intraveineuse.
- Selon la SCH, les patients atteints d'hémophilie grave et ceux atteints de la forme légère ou modérée de la maladie et dont le phénotype est grave profiteraient le plus du traitement par l'émicizumab. En outre, la SCH croit que ce nouveau traitement profiterait grandement aux nourrissons et aux enfants chez qui l'accès veineux est le plus difficile, aux patientes souffrant souvent de métrorragies et d'atteintes articulaires malgré l'administration de FVIII en prophylaxie et aux patients chez qui l'adhésion au schéma thérapeutique actuel est difficile, à savoir les perfusions intraveineuses fréquentes.

Essais cliniques

La revue systématique de l'ACMTS comprend deux essais de phase III (HAVEN 3, N = 152; HAVEN 4, N = 41).

L'essai HAVEN 3 est un essai comparatif randomisé, multicentrique en mode ouvert de 24 semaines qui évalue l'efficacité de l'émicizumab administré en prophylaxie par rapport à aucune prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A grave ne présentant pas d'inhibiteurs du FVIII qui ont déjà reçu un traitement prophylactique ou au besoin par un FVIII. Les patients ayant déjà reçu un traitement au besoin par un FVIII avant l'admission à l'essai ont été répartis aléatoirement dans un rapport de 2:2:1 dans les groupes recevant une dose d'entretien d'émicizumab suivants : émicizumab en prophylaxie administré à raison de 1,5 mg/kg une fois par semaine, émicizumab en prophylaxie administré à raison de 3 mg/kg toutes les deux semaines et aucune prophylaxie (groupe témoin). Tous les patients répartis aléatoirement dans l'un des groupes d'émicizumab administré en prophylaxie ont reçu une dose d'attaque de 3 mg/kg une fois par semaine pendant les quatre premières semaines. Les patients ayant déjà reçu un traitement prophylactique par un FVIII avant l'admission à l'essai (provenant d'une étude antérieure : l'étude non interventionnelle) ont été recrutés dans un groupe distinct non constitué par répartition aléatoire dans lequel ils ont reçu un traitement prophylactique par l'émicizumab à raison de 3 mg/kg une fois par semaine pendant quatre semaines, suivis d'une dose d'entretien de 1,5 mg/kg administrée une fois par semaine. Dans l'essai HAVEN 3, le critère d'évaluation principal est le rapport des taux annualisés d'hémorragies pour les hémorragies traitées. Les critères d'évaluation secondaires prédéterminés dans la séquence d'analyse statistique hiérarchique sont les autres résultats relatifs aux hémorragies (rapport des taux annualisés d'hémorragies pour toutes les hémorragies, les hémorragies articulaires traitées, les hémorragies spontanées traitées et les hémorragies de l'articulation cible traitées) et la qualité de vie liée à la santé (QVLS) mesurée à l'aide du questionnaire Haem-A-QoL (Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults).

L'essai HAVEN 4 est un essai non randomisé à un seul groupe de traitement en mode ouvert de 24 semaines qui étudie l'efficacité, l'innocuité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'émicizumab administré en prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A congénitale grave présentant ou non des inhibiteurs du FVIII. Les patients de l'essai HAVEN 4 reçoivent un traitement prophylactique par l'émicizumab à raison de 3 mg/kg une fois par semaine pendant quatre semaines, suivis de 6 mg/kg toutes les quatre semaines. Aucune mise à l'épreuve d'hypothèses en bonne et due forme n'a été réalisée, et aucun critère d'évaluation principal de l'efficacité n'a été déterminé. Les analyses de tous les résultats (p. ex., hémorragies, productivité et QVLS) sont descriptives.

Les principales limites de l'ensemble des données probantes sont liées au devis ouvert de l'essai, à l'absence de données comparatives directes randomisées entre l'émicizumab et le FVIII administré en prophylaxie et à la généralisabilité des résultats à la population de patients canadiens.

Critères d'évaluation

L'ACMTS établit les critères d'évaluation à priori dans le protocole de sa revue systématique.

Les critères d'évaluation des essais HAVEN 3 et HAVEN 4 sur lesquels le Comité s'est penché sont les épisodes hémorragiques, la productivité, la QVLS et la satisfaction du patient.

Hémorragies

Les définitions des hémorragies de l'essai HAVEN 3 concordent avec celles de l'essai HAVEN 4. Pour chaque critère d'évaluation, le taux annualisé d'hémorragies est calculé à l'aide de la formule suivante : $TAH = (\text{nombre d'hémorragies} \div \text{nombre total de jours durant la période d'évaluation de l'efficacité}) \times 365,25$.

- Un épisode est considéré comme une hémorragie traitée si des facteurs de coagulation ont été administrés pour traiter les signes ou les symptômes d'hémorragie (p. ex., douleur, œdème) indépendamment du temps écoulé entre le traitement et l'hémorragie qui précède.
- Toutes les hémorragies comprennent les hémorragies traitées et non traitées. Les hémorragies résultant d'une intervention chirurgicale ou d'un traitement sont exclues.
- L'hémorragie articulaire traitée se définit comme une hémorragie survenant dans une articulation et présentant l'un des symptômes suivants : chaleur ou œdème cutané de plus en plus important sur l'articulation ou douleur de plus en plus intense, diminution de l'amplitude de mouvement ou difficulté à utiliser l'articulation par rapport au début de l'essai.
- L'hémorragie spontanée traitée se définit comme une hémorragie traitée dont on ne connaît pas le facteur qui y a contribué, comme un trauma, une intervention chirurgicale ou un traitement.
- L'hémorragie de l'articulation cible traitée se définit comme une hémorragie qui survient à répétition (fréquence d'au moins trois hémorragies au cours des 24 dernières semaines avant l'admission à l'essai) dans une même articulation importante (p. ex., hanche, coude, poignet, épaule, genou et cheville).

QVLS

Le questionnaire Haem-A-QoL est le seul résultat relatif à la QVLS faisant partie de la séquence d'analyse statistique hiérarchique dans l'essai HAVEN 3. Le questionnaire Haem-A-QoL est un questionnaire d'autoévaluation propre à la maladie utilisé pour mesurer la QVLS chez les adultes (18 ans ou plus) atteints d'hémophilie. Il évalue les 10 domaines suivants : santé physique, émotions, perception de soi, sports et loisirs, travail et école, prise en charge de l'hémophilie, traitement, avenir, planification familiale et partenaires et sexualité. Les scores vont de 0 à 100; plus le score est élevé, moins bon est l'état de santé. La validité de construit est adéquate pour 8 des 10 domaines et le score total, et la validité convergente est jugée acceptable chez les patients atteints d'hémophilie. La cohérence interne est jugée acceptable chez les patients atteints d'hémophilie, et le questionnaire est suffisamment sensible pour détecter les variations au fil du temps chez les patients atteints d'hémophilie. Aucune différence minimale importante (DMI) généralement reconnue n'a été établie; toutefois, un essai mené chez des patients atteints d'hémophilie a utilisé la moitié de l'écart-type du score moyen de départ comme DMI. La définition du sujet répondant est une diminution de sept points du score total.

Satisfaction du patient

La préférence et la satisfaction du patient par rapport au traitement sont évaluées par l'intermédiaire du sondage de préférences concernant l'émicizumab (EmiPref) et du questionnaire sur la satisfaction SQ-ISHI (Satisfaction Questionnaire — Intravenous Subcutaneous Hemophilia Injection).

- Le sondage EmiPref est un questionnaire adapté, propre à la maladie et non validé élaboré par le promoteur qui mesure la préférence du patient à l'égard du traitement par l'émicizumab. On ne relève aucune documentation scientifique qui vérifie la fiabilité, la validité ou la sensibilité du sondage EmiPref chez les patients atteints d'hémophilie. On ne constate aucune information sur la DMI pour les patients atteints d'hémophilie.
- Le questionnaire SQ-ISHI est un questionnaire adapté, propre à la maladie et non validé qui mesure la satisfaction du patient à l'égard des traitements contre l'hémophilie. On ne relève aucune documentation scientifique qui vérifie la fiabilité, la validité ou la

sensibilité du questionnaire SQ-ISHI chez les patients atteints d'hémophilie. On ne constate aucune information sur la DMI pour les patients atteints d'hémophilie.

Efficacité

Hémorragies

Hémorragies traitées

Dans l'essai HAVEN 3, le critère d'évaluation principal lié au rapport des TAH pour les hémorragies traitées montre une diminution statistiquement significative des hémorragies pour l'émicizumab administré à raison de 1,5 mg/kg une fois par semaine et à raison de 3 mg/kg toutes les deux semaines comparativement à aucune prophylaxie (c.-à-d. FVIII au besoin) chez les patients ayant déjà été traités au besoin par un FVIII. Le rapport des TAH entre l'émicizumab administré à raison de 1,5 mg/kg une fois par semaine (TAH = 1,5) et aucune prophylaxie (TAH = 38,2) est de 0,04 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,020 à 0,075; $P < 0,0001$), à l'avantage de l'émicizumab. Le rapport des TAH entre l'émicizumab administré à raison de 3 mg/kg toutes les deux semaines (TAH = 1,3) et aucune prophylaxie (TAH = 38,2) est de 0,03 (IC à 95 % de 0,017 à 0,066; $P < 0,0001$), à l'avantage de l'émicizumab.

Les hémorragies traitées montrent un rapport des TAH de 0,32 (IC à 95 % de 0,195 à 0,514; $P < 0,0001$), à l'avantage de l'émicizumab pour la comparaison intrapatient entre le traitement prophylactique par un FVIII de l'étude non interventionnelle (ENI) (TAH = 4,8) et le traitement par l'émicizumab à raison de 1,5 mg/kg une fois par semaine de l'essai HAVEN 3 (TAH = 1,5).

Dans l'essai HAVEN 4, le TAH est de 2,4 (IC à 95 % de 1,38 à 4,28).

Toutes les hémorragies

Dans l'essai HAVEN 3, le critère d'évaluation secondaire lié au rapport des TAH pour toutes les hémorragies montre une diminution statistiquement significative des hémorragies pour l'émicizumab administré à raison de 1,5 mg/kg une fois par semaine et à raison de 3 mg/kg toutes les deux semaines comparativement à aucune prophylaxie chez les patients ayant déjà été traités au besoin par un FVIII. Le rapport des TAH entre l'émicizumab administré à raison de 1,5 mg/kg une fois par semaine (TAH = 2,5) et aucune prophylaxie (TAH = 47,6) est de 0,05 (IC à 95 % de 0,028 à 0,099; $P < 0,0001$), à l'avantage de l'émicizumab. Le rapport des TAH entre l'émicizumab administré à raison de 3 mg/kg toutes les deux semaines (TAH = 2,6) et aucune prophylaxie (TAH = 47,6) est de 0,06 (IC à 95 % de 0,030 à 0,103; $P < 0,0001$), à l'avantage de l'émicizumab.

Le critère de toutes les hémorragies montre un rapport des TAH de 0,37 (IC à 95 % de 0,220 à 0,626; $P < 0,0001$), à l'avantage de l'émicizumab pour la comparaison intrapatient entre le traitement prophylactique par un FVIII de l'ENI (TAH = 8,9) et le traitement par l'émicizumab à raison de 1,5 mg/kg une fois par semaine de l'essai HAVEN 3 (TAH = 3,3). Selon les cliniciens experts consultés dans le cadre de la présente revue, la diminution des hémorragies est pertinente sur le plan clinique.

Dans l'essai HAVEN 4, le TAH est de 4,5 (IC à 95 % de 3,10 à 6,60).

Hémorragies articulaires traitées

Dans l'essai HAVEN 3, le critère d'évaluation secondaire lié au rapport des TAH pour les hémorragies articulaires traitées montre une diminution statistiquement significative des hémorragies pour l'émicizumab administré à raison de 1,5 mg/kg une fois par semaine et à raison de 3 mg/kg toutes les deux semaines comparativement à aucune prophylaxie chez les patients ayant déjà été traités au besoin par un FVIII. Le rapport des TAH entre l'émicizumab administré à raison de 1,5 mg/kg une fois par semaine (TAH = 1,1) et aucune prophylaxie (TAH = 26,5) est de 0,04 (IC à 95 % de 0,019 à 0,085; $P < 0,0001$), à l'avantage de l'émicizumab. Le rapport des TAH entre l'émicizumab administré à raison de 3 mg/kg toutes les deux semaines (TAH = 0,9) et aucune prophylaxie (TAH = 26,5) est de 0,03 (IC à 95 % de 0,015 à 0,070; $P < 0,0001$), à l'avantage de l'émicizumab.

Dans l'essai HAVEN 4, le TAH est de 1,7 (IC à 95 % de 0,82 à 3,68).

Hémorragies spontanées traitées

Dans l'essai HAVEN 3, le critère d'évaluation secondaire lié au rapport des TAH pour les hémorragies spontanées traitées montre une diminution statistiquement significative des hémorragies pour l'émicizumab administré à raison de 1,5 mg/kg une fois par semaine et à raison de 3 mg/kg toutes les deux semaines comparativement à aucune prophylaxie chez les patients ayant déjà été traités au besoin par un FVIII. Le rapport des TAH entre l'émicizumab administré à raison de 1,5 mg/kg une fois par semaine (TAH = 1,0) et aucune prophylaxie (TAH = 15,6) est de 0,06 (IC à 95 % de 0,025 à 0,151; $P < 0,0001$), à l'avantage de l'émicizumab. Le rapport des TAH entre l'émicizumab administré à raison de 3 mg/kg toutes les deux semaines (TAH = 0,3) et aucune prophylaxie (TAH = 15,6) est de 0,02 (IC à 95 % de 0,006 à 0,056; $P < 0,0001$), à l'avantage de l'émicizumab.

Dans l'essai HAVEN 4, le TAH est de 0,6 (IC à 95 % de 0,27 à 1,53).

Hémorragies de l'articulation cible traitées

Dans l'essai HAVEN 3, le rapport des TAH pour les hémorragies de l'articulation cible traitées entre l'émicizumab administré à raison de 1,5 mg/kg une fois par semaine (TAH = 0,6) et aucune prophylaxie (TAH = 13,0) est de 0,05 (IC à 95 % de 0,016 à 0,143; $P < 0,0001$), à l'avantage de l'émicizumab. Le rapport des TAH entre l'émicizumab administré à raison de 3 mg/kg toutes les deux semaines (TAH = 0,7) et aucune prophylaxie (TAH = 13,0) est de 0,05 (IC à 95 % de 0,018 à 0,147; $P < 0,0001$), à l'avantage de l'émicizumab.

Dans l'essai HAVEN 4, le TAH est de 1,0 (IC à 95 % de 0,31 à 3,26).

Les rapports des TAH pour les hémorragies traitées et tous les autres critères d'hémorragies (c.-à-d. toutes les hémorragies, les hémorragies articulaires traitées, les hémorragies spontanées traitées et les hémorragies de l'articulation cible traitées) dans les essais HAVEN 3 et HAVEN 4 sont considérés comme étant pertinents sur le plan clinique selon les experts cliniciens consultés dans le cadre de la présente revue (bien qu'aucun test d'hypothèses statistiques n'ait été réalisé dans l'essai HAVEN 4).

QVLS

Le sous-score au questionnaire Haem-A-QoL est un résultat secondaire de l'essai HAVEN 3. La différence du sous-score moyen ajusté au questionnaire Haem-A-QoL à la semaine 25 entre le groupe de l'émicizumab administré à raison de 1,5 mg/kg une fois par semaine et celui d'aucune prophylaxie est de 12,51 (IC à 95 % de -1,96 à 26,98; $P = 0,891$). Étant donné que la signification statistique n'est pas atteinte, l'analyse statistique selon la hiérarchie prédéfinie s'arrête avant l'évaluation de l'émicizumab administré à raison de 3 mg/kg toutes les deux semaines. Par conséquent, l'effet possible de l'émicizumab sur l'amélioration de la qualité de vie chez les patients ne présentant pas d'inhibiteurs du FVIII demeure inconnu.

Préférence du patient

Les essais HAVEN 3 et HAVEN 4 fournissent des résultats descriptifs de la préférence du patient évaluée à l'aide du sondage EmiPref et du questionnaire SQ-ISHI. Les résultats montrent une préférence constante du patient pour le traitement par l'émicizumab comparativement au traitement antérieur de l'hémophilie (FVIII). Bien que cette constatation corresponde aux attentes des patients et des cliniciens consultés dans le cadre de la présente revue, il est à noter que le sondage EmiPref est une échelle mise au point par le promoteur, et que les deux échelles utilisées ne sont pas validées et n'ont aucune DMI reconnue.

Effets néfastes (innocuité)

Dans l'essai HAVEN 3, des événements indésirables (EI) sont survenus chez 94,4 % des patients du groupe de l'émicizumab administré à raison de 1,5 mg/kg une fois par semaine, chez 85,7 % de ceux du groupe de l'émicizumab administré à raison de 3 mg/kg toutes les deux semaines, chez 50,0 % de ceux du groupe n'ayant reçu aucune prophylaxie et chez 87,3 % de ceux du groupe du traitement prophylactique antérieur par un FVIII (émicizumab administré à raison de 1,5 mg/kg une fois par semaine). Dans l'essai HAVEN 4, 73,2 % des patients traités par l'émicizumab administré à raison de 6 mg/kg toutes les quatre semaines ont connu un EI. Dans ces deux essais, les EI les plus fréquents sont les réactions au point d'injection. Les effets néfastes notables déterminés dans le protocole de la présente revue sont les thromboses, les réactions au point d'injection, les réactions

d'hypersensibilité, l'apparition d'inhibiteurs et les infections transmises par le sang. Les seuls effets néfastes mentionnés dans les essais HAVEN 3 et HAVEN 4 sont les réactions au point d'injection, survenues chez 25,0 % des patients du groupe de l'émicizumab administré à raison de 1,5 mg/kg une fois par semaine, chez 20,0 % de ceux du groupe de l'émicizumab administré à raison de 3 mg/kg toutes les deux semaines, chez 12,5 % de ceux du groupe n'ayant reçu aucune prophylaxie et chez 31,7 % de ceux du groupe du traitement prophylactique antérieur par un FVIII (émicizumab administré à raison de 1,5 mg/kg une fois par semaine). Dans l'essai HAVEN 4, 22,0 % des patients traités par l'émicizumab administré à raison de 6 mg/kg toutes les quatre semaines ont connu une réaction au point d'injection.

Tout au long des essais HAVEN 3 et HAVEN 4, aucune apparition d'inhibiteurs de novo n'a été détectée chez les patients dont le résultat de dépistage des inhibiteurs était négatif au début des essais (titre < 0,6 unité Bethesda par millilitre [UB/ml]).

Dans l'essai HAVEN 3, des EI graves (EIG) sont survenus chez 2,8 % des patients du groupe de l'émicizumab administré à raison de 1,5 mg/kg une fois par semaine, chez 8,6 % de ceux du groupe de l'émicizumab administré à raison de 3 mg/kg toutes les deux semaines, chez aucun patient du groupe n'ayant reçu aucune prophylaxie et chez 12,7 % de ceux du traitement prophylactique antérieur par un FVIII (émicizumab administré à raison de 1,5 mg/kg une fois par semaine). Dans l'essai HAVEN 4, 2,4 % des patients traités par l'émicizumab administré à raison de 6 mg/kg toutes les quatre semaines ont connu un EIG. Aucun EIG n'est survenu chez plus d'un patient dans chacun des groupes. Aucun patient n'est décédé au cours de ces essais.

Comparaison de traitements indirecte

En l'absence de données probantes directes comparant l'émicizumab et les FVIIIr en prophylaxie, le promoteur a réalisé une MR chez des patients atteints d'hémophilie A grave ne présentant pas d'inhibiteurs du FVIII. La MR compare l'efficacité de l'émicizumab (1,5 mg/kg une fois par semaine et 3,0 mg/kg toutes les deux semaines) à celle du FVIIIr/protéine de fusion Fc (Elocta/Eloctate), du FVIIIr (Kovaltry), du FVIIIr-FS (Kogenate) et du FVIIIr (Advate) dans le traitement prophylactique des patients atteints d'hémophilie A ne présentant pas d'inhibiteurs. Le seul résultat analysé est celui relatif aux hémorragies traitées totales. La MR a été réalisée à l'aide d'un cadre bayésien. Des modèles à effets aléatoires ont été choisis comme scénario de référence pour les résultats relatifs aux hémorragies traitées totales en raison de l'hétérogénéité variée dans l'ensemble des cinq essais retenus. La variance entre études n'a pu être estimée avec exactitude en raison du petit nombre d'études disponibles; par conséquent, des distributions de probabilités a priori informatives ont été utilisées. Les hémorragies traitées totales ont été modélisées sous la forme d'un taux d'hémorragie et ajustées à l'aide d'un modèle linéaire généralisé avec une distribution de Poisson et une fonction de lien log. Les intrants du modèle sont l'exposition totale au traitement en années-personnes et le nombre d'épisodes hémorragiques.

Sur le plan des hémorragies traitées totales, les résultats de la MR donnent à penser que les deux schémas prophylactiques de l'émicizumab (1,5 mg/kg une fois par semaine et 3,0 mg/kg toutes les deux semaines) sont associés à une diminution des hémorragies (diminution respectivement de 64 % et de 69 %) par rapport au FVIIIr administré en prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie grave ne présentant pas d'inhibiteurs du FVIII.

La MR est limitée par le petit nombre d'essais retenus pour l'analyse (N = 4 pour l'analyse de référence). Un degré élevé d'hétérogénéité est présent dans l'ensemble des essais retenus, dont la gravité variable de l'hémophilie A, l'utilisation de produits comparateurs de FVIII différents (p. ex., facteurs VIII à action prolongée et à action brève) dans les différents essais, des définitions vagues ou incohérentes des critères d'évaluation des hémorragies (c.-à-d. l'hémorragie traitée), des moments d'estimation des résultats variables d'un essai à l'autre et des différences dans les devis des essais (p. ex., randomisation par rapport à randomisation partielle, insu par rapport à mode ouvert, parallèle par rapport à croisé). En outre, aucune MR n'a été réalisée pour les résultats relatifs à l'innocuité et aucune donnée sur les enfants de moins de sept ans ne fait partie de la MR.

En conclusion, la MR soumise par le promoteur donne à penser que l'émicizumab administré en prophylaxie est associé à une diminution des taux d'hémorragies comparativement aux produits de FVIII administrés en prophylaxie dans le traitement des patients atteints d'hémophilie grave ne présentant pas d'inhibiteurs du FVIII. Ces résultats concordent avec ceux constatés chez les patients ayant déjà reçu un traitement prophylactique par un FVIII (groupe D) de l'essai HAVEN 3. Toutefois, à cause des différentes limites méthodologiques, aucune conclusion solide ne peut être tirée sur l'efficacité clinique et le profil d'innocuité comparatifs des schémas prophylactiques de l'émicizumab et des FVIIIr administrés en prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie ne présentant pas d'inhibiteurs.

Cout et rapport cout/efficacité

Les prix de l'émicizumab soumis par le promoteur sont de 3 661,52 \$ par fiole de 30 mg/ml, de 7 323,04 \$ par fiole de 60 mg/0,4 ml, de 12 815,31 \$ par fiole de 105 mg/0,7 ml et de 18 307,59 \$ par fiole de 150 mg/ml. Le schéma posologique recommandé est une dose d'attaque de 3 mg/kg pendant les quatre premières semaines, suivie d'un traitement d'entretien dont la dose est en fonction du poids et de l'âge du patient. Les adolescents et les adultes de 40 kg ou plus peuvent recevoir 1,5 mg/kg une fois par semaine, 3 mg/kg toutes les deux semaines ou 6 mg/kg toutes les quatre semaines; les enfants peuvent recevoir 1,5 mg/kg une fois par semaine ou 3 mg/kg toutes les deux semaines. Au prix soumis par le promoteur, dans le cas d'un patient pesant 80 kg, le cout annuel de l'émicizumab est de 822 272 \$ pour la première année et de 763 688 \$ par la suite.

Le promoteur a soumis une analyse cout-utilité qui compare l'émicizumab administré en prophylaxie au FVIII administré en prophylaxie et au FVIII administré au besoin chez les patients atteints d'hémophilie A grave ne présentant pas d'inhibiteurs du FVIII. L'analyse adopte la perspective du système public de soins de santé au Canada et s'inscrit dans un horizon temporel de la vie entière (98 ans; âge de départ de 2 ans). Un modèle de transition d'états de Markov a été soumis reposant sur deux états de santé (vivant atteint d'hémophilie et décédé), et la durée du cycle du modèle est d'un an. Les patients risquent de décéder durant chaque cycle du modèle, selon leur traitement et leur âge. Les patients vivants peuvent connaître aucune, une, deux, trois hémorragies ou plus par année. Les taux annualisés d'hémorragies proviennent de l'essai HAVEN 3. Les utilités liées aux états de santé proviennent d'une étude de scénarios d'arbitrage temporel de novo menée auprès du grand public canadien. Les couts d'acquisition des comparateurs sont tirés du Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB). Les autres couts (c.-à-d., hospitalisations, EI) proviennent de sources diverses. Dans le scénario de référence du promoteur, l'émicizumab coûte plus cher et est plus efficace que le FVIII administré en prophylaxie et le FVIII administré au besoin; le RCED de l'émicizumab est de 1,66 million de dollars par AVAQ gagnée comparativement au traitement administré au besoin.

L'ACMTS a relevé plusieurs limites importantes dans l'analyse soumise :

- La structure du modèle n'illustre pas le parcours clinique de la maladie avec exactitude ni les effets des traitements de façon appropriée. À titre d'exemple, plutôt que d'utiliser des probabilités de transition pour décrire le déplacement des patients entre les différentes strates d'hémorragie au fil du temps, on a supposé l'application d'une proportion fixe pour toutes les périodes.
- La population cible du modèle (patients atteints d'hémophilie A grave ne présentant pas d'inhibiteurs) ne reflète pas celle de l'indication approuvée par Santé Canada (c.-à-d. les patients atteints d'hémophilie A, quelle que soit la gravité) ni la population visée par la demande de remboursement du promoteur (c.-à-d. les patients dont l'atteinte est grave et ceux dont l'atteinte est légère ou modérée, mais qui répondent à des critères d'admissibilité précis). Par ailleurs, bien que l'essai HAVEN 3 n'ait pas recruté de patients de moins de 12 ans, le scénario de référence du promoteur suppose que les patients soient intégrés à la modélisation à l'âge de 2 ans.
- L'efficacité thérapeutique comparative pour le FVIII administré en prophylaxie provient d'un groupe non randomisé de l'ENI et par conséquent, reflète une comparaison clinique naïve.
- On suppose que l'administration du médicament s'effectue au milligramme près. Cela ne reflète pas la pratique clinique dans laquelle le traitement est administré au format de fiole le plus près pour limiter la perte de médicament.
- Des estimations des valeurs d'utilité propres au traitement sont appliquées, ce qui compte en double la valeur de désutilité associée au FVIII administré en prophylaxie.
- Le promoteur a incorporé la désutilité associée à l'arthroplastie.
- Dans le modèle, le poids moyen du patient est sous-estimé, ce qui entraîne des couts de traitement moins élevés.

L'ACMTS a tenté de pallier certaines des limites constatées : modifier l'âge auquel le patient est intégré à la modélisation pour refléter celui précisé dans l'essai HAVEN 3, ajuster l'administration au format de fiole le plus près, établir la même valeur d'utilité de départ pour tous les traitements, lier une désutilité aux arthroplasties et modifier le poids du patient pour refléter ce que l'on retrouve dans l'essai HAVEN 3. Dans le scénario de référence de l'ACMTS, l'émicizumab a un RCED de 5,53 millions de dollars par AVAQ gagnée comparativement au FVIII administré en prophylaxie. Une réduction de prix d'au moins 89 % est nécessaire pour que l'émicizumab soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ. Toutefois, une réduction de prix plus importante peut s'avérer nécessaire si les prix des produits de FVIII sont moins élevés que ceux publiés par le CEPMB.

L'ACMTS n'a pas été en mesure de pallier plusieurs des limites, y compris les limites des données probantes qui comparent directement l'émicizumab au FVIII administré en prophylaxie en raison de l'absence de données probantes cliniques et les limites associées à la structure du modèle. Comme la population modélisée ne concorde pas avec celle de l'indication approuvée par Santé Canada pour l'émicizumab ni celle visée par la demande de remboursement du promoteur, une incertitude demeure quant au rapport coût/efficacité de l'émicizumab chez l'une ou l'autre de ces populations.

Membres du CCEPP

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Sally Bean, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Danyaal Raza, Emily Reynen, Irene Sadek, Yvonne Shevchuk, Andrew Shih et Adil Virani, M^{me} Heather Neville, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 18 novembre 2020

Absences

Aucune.

Conflits d'intérêts

Aucun.