



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Inclisiran (Leqvio)

Indication : En complément à des changements au mode de vie, notamment au régime alimentaire, pour abaisser davantage le cholestérol LDL chez l'adulte atteint d'hypercholestérolémie non familiale avec maladie cardiovasculaire athéroscléreuse suivant un traitement par statines à la dose maximale tolérée, avec ou sans autres hypolipidémiants.

Promoteur : Novartis Pharma Canada

Recommandation finale : Ne pas rembourser.



Résumé

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Leqvio?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Leqvio en complément à des changements au mode de vie, notamment au régime alimentaire, pour abaisser davantage le cholestérol LDL (C-LDL) chez l'adulte atteint d'hypercholestérolémie non familiale avec maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (MCVA) suivant un traitement par statines à la dose maximale tolérée, avec ou sans autres hypolipidémiants.

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

- Des données probantes issues de deux essais cliniques montrent que le traitement par Leqvio abaisse le taux de mauvais cholestérol (C-LDL) chez les adultes atteints d'hypercholestérolémie non familiale avec MCVA qui reçoivent déjà la dose maximale de statines tolérée et chez ceux qui ne tolèrent pas les statines.
- Une analyse à postériori des événements cardiovasculaires indésirables majeurs survenus au cours des essais ORION-10 et ORION-11 ne permet pas au Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de déterminer si l'inclisiran réduit la morbidité et la mortalité d'origine cardiovasculaire chez les adultes atteints d'hypercholestérolémie non familiale avec MCVA.
- Les patients font valoir un besoin de traitements peu contraignants, pouvant réduire le mauvais cholestérol (C-LDL) et la morbidité et la mortalité d'origine cardiovasculaire, et améliorer la qualité de vie liée à la santé (QVLS); cependant, il n'y a pas suffisamment de données probantes montrant que Leqvio réduirait la morbidité et la mortalité d'origine cardiovasculaire ou améliorerait la QVLS.

Autres renseignements

Qu'est-ce que l'hypercholestérolémie non familiale avec MCVA?

Une MCVA apparaît lorsque le C-LDL s'accumule dans les artères, provoquant leur durcissement et leur rétrécissement, et entraînant une diminution du flux sanguin. Au Canada, le taux d'incidence à 1 an de la MCVA se situe entre 7,2 et 8,8 cas pour 1 000 personnes-années, et la prévalence sur 5 ans, entre 6,91 % et 8,55 % chez les adultes. Les issues graves de la MCVA sont la crise cardiaque, l'accident vasculaire cérébral ou le décès.



Résumé

Besoins non comblés en contexte d'hypercholestérolémie non familiale avec MCVA

Les statines constituent le traitement de référence pour abaisser le taux de cholestérol, mais utilisées seules, elles n'aident pas la plupart des patients atteints d'hypercholestérolémie non familiale avec MCVA à atteindre les taux cibles de cholestérol. Certains patients ne tolèrent pas les effets secondaires des statines. Un besoin reste à combler en matière de traitements supplémentaires qui abaissent le mauvais cholestérol et réduisent la morbidité et la mortalité d'origine cardiovasculaire chez ces patients.

Combien coûte Leqvio?

Le traitement par Leqvio coûterait environ 8 516 \$ par patient la première année et 5 679 \$ par patient les années subséquentes.

Recommandation

Le CCEM recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser l'inclisiran en complément à des changements au mode de vie, notamment au régime alimentaire, pour abaisser davantage le cholestérol LDL (C-LDL) chez l'adulte atteint d'hypercholestérolémie non familiale avec maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (MCVA) suivant un traitement par statines à la dose maximale tolérée, avec ou sans autres hypolipémiants.

Justification

Dans sa recommandation finale sur l'inclisiran émise en 2022, le CCEM mentionnait deux essais cliniques randomisés (ECR) de phase III à double insu (ORION-10, N = 1 561 et ORION-11, N = 1 617) montrant une réduction statistiquement significative par rapport à un placebo des taux de C-LDL chez des adultes atteints d'hypercholestérolémie non familiale avec MCVA suivant un traitement par statines à la dose maximale tolérée ou chez des adultes ne tolérant pas les statines. Les différences entre les groupes quant à la variation en pourcentage du taux de C-LDL du début de l'essai au jour 510 sont de -57,64 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -60,86 à -54,43) pour l'essai ORION-10, et de -53,5 (IC à 95 % de -56,66 à -50,35) pour l'essai ORION-11 (P < 0,0001 pour les deux essais). Toutefois, les critères d'évaluation de la morbidité et de la mortalité d'origine cardiovasculaire pertinents sur le plan clinique sont exploratoires, et l'essai n'est pas assez puissant pour détecter une signification statistique. En outre, l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'inclisiran nécessitent une analyse plus approfondie, et deux études en cours (ORION-4 et ORION-8) devraient fournir d'autres données probantes sur l'innocuité de l'inclisiran et sur son efficacité dans la prévention des résultats pertinents sur le plan clinique. Dans le cadre de la demande de reconsidération, le CCEM prend en compte les données probantes issues d'une analyse groupée à postériori des événements cardiovasculaires indésirables majeurs (ECIM) rapportés dans les essais ORION-10 et ORION-11, et dans les deux études de prolongation ouvertes à long terme ORION-3 et ORION-8, ainsi que celles issues d'une analyse groupée des données sur l'innocuité recueillies dans le cadre de sept essais ORION différents. Comme indiqué précédemment, l'une des principales limites de l'analyse groupée des ECIM est qu'elle repose sur des critères exploratoires et a été menée à postériori. Ces limites empêchent le Comité de déterminer si l'inclisiran réduit la morbidité et la mortalité d'origine cardiovasculaire. Les études de prolongation ouvertes, ORION-3 et ORION-8, ne comportent pas de groupe de comparaison, et ne permettent donc pas de tirer de conclusions sur l'efficacité et l'innocuité relatives à long terme de l'inclisiran quant à ces critères, comparativement au placebo.

Les commentaires transmis par les patients dans le cadre du présent examen font valoir le besoin de traitements supplémentaires et moins contraignants pouvant abaisser le taux de C-LDL, réduire le risque de morbidité et de mortalité d'origine cardiovasculaire, entraîner moins d'effets secondaires que les traitements existants et améliorer la qualité de vie liée à la santé (QVLS). Les études ORION montrent que l'inclisiran abaisse les taux de C-LDL par rapport à un placebo chez les patients présentant une MCVA. Toutefois, les données probantes sont insuffisantes pour évaluer le bénéfice clinique de l'inclisiran pour ce qui est de la

réduction du risque d'évènements cardiovasculaires, de décès d'origine cardiovasculaire ou de décès toutes causes confondues. Bien que l'inclisiran s'administre tous les six mois, ce qui devrait faciliter la gestion du traitement pour les patients, son effet sur la QVLS n'est pas évalué dans les essais, et est donc inconnu.

Points de discussion

- Le CCEM délibère sur les limites méthodologiques importantes de l'analyse groupée à postériori des ECIM rapportés dans les essais ORION-10 et ORION-11. Les principales limites de l'analyse groupée à postériori des ECIM survenus dans le cadre des essais ORION-9, ORION-10 et ORION-11, présentée par le promoteur, sont l'évaluation rétrospective et exploratoire de ces critères et de leurs composantes, ce qui introduit également un risque de biais. La taille des échantillons n'est pas déterminée en fonction de ces critères, les évènements sont enregistrés dans la population soumise à l'analyse de l'innocuité et évalués sans insu et de manière non centralisée, les définitions ne sont peut-être pas suffisamment inclusives ou précises, et le moment auquel les évènements cardiovasculaires ont été évalués après le début des essais est probablement trop tôt. De plus, le recours à une analyse à postériori introduit un important risque de biais, car la possibilité de consulter les données peut fausser les décisions des chercheurs quant à la détermination du type d'analyses à effectuer et à la définition des critères d'évaluation combinés. Enfin, la combinaison des résultats des trois essais ORION n'est pas pertinente, car elle ne tient pas compte du fait que ces essais portent sur deux populations distinctes du point de vue de l'indication médicale pour laquelle elles sont évaluées. Le regroupement des données des essais ORION-10 et ORION-11 peut également s'avérer problématique, car les populations de ces essais présentent des différences au regard de leurs caractéristiques initiales, notamment le fait que 100 % des patients dans l'essai ORION-10 présentaient une MCVA, contre environ 88 % dans l'essai ORION-11, les 12 % restants ne présentant qu'un risque équivalent de MCVA. Une autre différence entre ces populations réside dans le pourcentage plus élevé de patients ayant arrêté le traitement dans l'essai ORION-10 par rapport à l'essai ORION-11. Ces limites restreignent la portée des conclusions que l'on peut tirer concernant l'effet de l'inclisiran sur la morbidité ou la mortalité d'origine cardiovasculaire.
- Malgré le besoin en matière de santé pour les patients qui ne parviennent pas à atteindre les taux cibles de C-LDL à l'aide des traitements existants et l'importance de réduire les taux de C-LDL dans le contexte d'une MCVA, les données probantes permettent d'établir un lien entre l'abaissement des taux de C-LDL et la réduction du risque d'évènements cardiovasculaires pour de nombreux traitements; toutefois, elles ne permettent pas d'effectuer d'extrapolation concernant les taux de C-LDL à partir d'autres essais ou d'autres populations.
- Le CCEM se penche sur l'étude ORION-4, mentionnée en tant que source potentielle de données sur la morbidité et la mortalité d'origine cardiovasculaire dans la recommandation émise en 2022. Cette étude portant sur une population atteinte de MCVA pourrait fournir d'autres données probantes permettant de mieux caractériser l'efficacité et l'innocuité de l'inclisiran quant à la prévention des résultats pertinents sur le plan clinique, notamment la réduction des taux d'évènements

cardiovasculaires, de décès d'origine cardiovasculaire et de décès toutes causes confondues, et apporter ainsi des renseignements précieux sur l'innocuité et l'efficacité à long terme de ce médicament. Malheureusement, cette étude est en cours et n'a pas été présentée par le promoteur.

- Dans sa recommandation sur l'inclisiran émise en 2022, le CCEM estimait que rien ne prouvait que le médicament à l'étude serait mieux toléré chez les patients qui ne répondent pas ou présentent une intolérance aux inhibiteurs de la PCSK9. Il mentionnait aussi que l'efficacité de passer des inhibiteurs de la PCSK9 à l'inclisiran pour abaisser le taux de C-LDL et réduire la morbidité et la mortalité d'origine cardiovasculaire demeurerait incertaine. Cette incertitude subsiste malgré les nouvelles données probantes soumises par le promoteur.
- Étant donné que l'hypercholestérolémie nécessite un traitement à vie, le CCEM soulignait dans sa recommandation de 2022 l'incertitude qui subsiste concernant l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'inclisiran dans le traitement de l'hypercholestérolémie non familiale avec MCVA. En outre, le mécanisme d'action nouveau de l'inclisiran constituait une source supplémentaire d'incertitude. Les études de prolongation à long terme ORION-3 (prolongation ouverte de 4 ans de l'essai ORION-1 de phase II) et ORION-8 (prolongation ouverte de 3 ans de l'essai ORION-3, et des essais ORION-9, ORION-10 et ORION-11) fournissent des données probantes à l'appui du maintien dans le temps des réductions des taux de C-LDL observées dans les essais ORION et ne font état d'aucun nouveau problème lié à l'innocuité. Toutefois, les conclusions que l'on peut tirer de ces essais sont limitées par le manque de résultats relatifs aux EICM, l'absence de groupe de comparaison et l'absence d'insu.
- Dans sa recommandation sur l'inclisiran émise de 2022, le CCEM abordait le manque de données probantes comparant directement ce médicament et les inhibiteurs de la PCSK9 ou d'autres médicaments d'appoint tels que l'ézétimibe. Une comparaison de traitements indirecte (CTI) présentée par le promoteur ne fait état d'aucune différence allant ou non dans le même sens sur le plan de l'efficacité de l'inclisiran par rapport à l'évolocumab ou à l'alirocumab pour ce qui est de la réduction des taux de C-LDL. Le Comité relève cependant l'incertitude associée aux résultats de la CTI résultant de l'hétérogénéité inhérente des essais inclus dans les réseaux, et de la durée insuffisante du suivi (24 semaines) compte tenu de la nature chronique de la maladie. Aucune autre CTI n'est présentée dans le nouveau dossier de demande.

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, Ran Goldman, Trudy Huyghebaert, Peter Jamieson, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Edward Xie et Peter Zed, et MM. Dan Dunskey, Bob Gagné et Morris Joseph.

Date de la réunion : Le 29 février 2024

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.

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, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un 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. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. 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 par d'autres lois en vigueur au pays et accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée à la condition 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.