

Recommandation en vue du remboursement

Iptacopan (Fabhalta)

Indication : Dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne chez l'adulte présentant une anémie hémolytique.

Promoteur : Novartis Pharma Canada.

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

Résumé

Quelle est notre recommandation concernant le remboursement de Fabhalta?

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) recommande aux régimes publics d'assurance médicaments de rembourser Fabhalta dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez l'adulte présentant une anémie hémolytique, sous réserve de certaines conditions.

Qui est admissible?

Fabhalta ne doit être remboursé que chez l'adulte ayant reçu un diagnostic d'HPN et présentant une anémie (quantité de globules rouges insuffisante pour transporter l'oxygène) persistante, caractérisée par un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl (mesure de la quantité de protéines dans les globules rouges qui transportent l'oxygène), malgré un essai adéquat de traitement par inhibiteur du complément C5, ou ayant subi des événements indésirables intolérables associés au traitement par inhibiteur de C5.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Le médicament doit être prescrit par un ou une hématologue possédant une expérience de la prise en charge de l'HPN, ou en consultation avec cette personne, et ne doit pas être utilisé en combinaison avec d'autres inhibiteurs du complément. Le prix de Fabhalta doit être négocié de sorte que le coût pour le régime d'assurance médicaments du traitement par Fabhalta ne dépasse pas celui du traitement par le pegcétacoplan chez l'adulte présentant une HPN.

Pourquoi CDA-AMC formule-t-elle cette recommandation?

- Selon les données probantes issues d'un essai clinique, par rapport au traitement par un inhibiteur de C5, le traitement par Fabhalta est associé à une amélioration soutenue des taux d'hémoglobine et à une diminution du besoin de transfusions sanguines.
- Le traitement par Fabhalta répond aux besoins des personnes traitées, car il réduit l'anémie et diminue le besoin de transfusions. De plus, il s'administre par voie orale, ce qui peut être effectué à domicile.
- À la lumière de l'évaluation menée par CDA-AMC des données d'économie de la santé, Fabhalta ne représenterait pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Le Comité juge que les données probantes sont insuffisantes pour justifier le coût plus élevé de Fabhalta par rapport au pegcétacoplan remboursé dans le traitement de l'HPN chez l'adulte.

Résumé

- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Fabhalta devrait entraîner des économies d'environ 247 000 \$ pour les régimes d'assurance médicaments publics sur les trois prochaines années. Le véritable impact budgétaire est cependant incertain.

Autres renseignements

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

L'HPN est une affection sanguine rare, chronique et potentiellement mortelle, causée par une mutation génétique pouvant se produire après la naissance, qui entraîne la dégradation des globules rouges. Cette maladie se traite en première intention avec du ravulizumab ou de l'éculizumab (des inhibiteurs de C5). Cependant, l'anémie et le besoin de transfusions sanguines peuvent persister chez certaines personnes malgré le traitement par un inhibiteur de C5; de nouveaux traitements s'avèrent alors nécessaires. On ne connaît pas la prévalence de l'HPN au Canada, mais on estime que la maladie touche de 1,2 à 1,3 adulte sur 100 000 aux États-Unis.

Besoins non comblés en contexte d'hémoglobinurie paroxystique nocturne

Il existe un besoin à combler en matière de traitements efficaces permettant de maîtriser l'hémolyse (la dégradation des globules rouges) associée à l'HPN, réduire l'anémie, diminuer le besoin de transfusions sanguines et soulager les symptômes de la maladie, tout en offrant un mode d'administration plus pratique.

Combien coûte Fabhalta?

Le coût individuel du traitement par Fabhalta devrait s'élever à environ 525 916 \$ par année.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande le remboursement de l'iptacopan en monothérapie dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez l'adulte présentant une anémie hémolytique, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Selon un essai clinique randomisé (ECR) de phase III mené en mode ouvert (essai APPLY-PNH), le traitement par l'iptacopan procure un bénéfice clinique supplémentaire par rapport au traitement par un inhibiteur de C5 à une posologie stable chez les adultes présentant une HPN qui présentent une anémie résiduelle. En effet, d'après l'essai APPLY-PNH, le traitement par l'iptacopan procure des améliorations statistiquement significatives et d'importance clinique des deux critères d'évaluation principaux de la réponse hématologique après 24 semaines de traitement par rapport au traitement par un inhibiteur de C5. La différence des proportions marginales de patients et patientes entre les traitements était de 80,2 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 71,2 à 87,6; $p < 0,0001$) pour une augmentation soutenue du taux d'hémoglobine par rapport au début du traitement d'au moins 20 g/l, et de 67,0 % (IC à 95 % de 56,4 à 76,9; $p < 0,0001$) pour l'obtention d'un taux d'hémoglobine se maintenant à au moins 120 g/l en l'absence de transfusion. Les bénéfices à l'avantage de l'iptacopan observés lors des analyses principales sont appuyés par des améliorations statistiquement significatives et d'importance clinique des résultats aux critères d'évaluation secondaire, soit la variation des taux d'hémoglobine par rapport au début du traitement et l'évitement des transfusions. Le traitement par l'iptacopan pourrait être associé à une diminution des symptômes de fatigue et à une amélioration de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) d'après les résultats obtenus à l'échelle FACIT-Fatigue (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) et au questionnaire sur la qualité de vie Core 30 de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-30), respectivement; cependant, le degré de certitude de ces résultats est faible en raison de la nature ouverte des analyses, des données manquantes et de la petite taille des échantillons. Les résultats de l'essai descriptif de prolongation en mode ouvert APPLY-PNH en matière d'efficacité et d'innocuité d'un traitement de longue durée semblent concorder avec les résultats de la période contrôlée à répartition aléatoire de l'essai, et indiquent un maintien du bénéfice apporté par l'iptacopan pendant jusqu'à 48 semaines.

Il n'existe pas de données probantes comparant l'iptacopan et le pegcétacoplan, qui est le comparateur d'intérêt pour les personnes atteintes d'HPN ayant présenté une réponse insatisfaisante ou une intolérance aux inhibiteurs de C5. Le promoteur a soumis une comparaison indirecte ajustée par appariement (CIAA) sans comparateur commun; cependant, le CCEM n'a pas été en mesure de formuler des conclusions définitives en raison des limites méthodologiques de cette CIAA. Par conséquent, l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'iptacopan et du pegcétacoplan sont incertaines. Selon l'expertise clinique, l'efficacité de l'iptacopan devrait être comparable à celle du pegcétacoplan.

Les patients et patientes soulèvent le besoin de traitements permettant de maîtriser efficacement l'hémolyse intravasculaire (HIV) et de réduire l'hémolyse extravasculaire (HEV), l'anémie, le besoin de transfusions et les symptômes de la maladie, tout en offrant un mode d'administration par voie orale plus pratique. D'après les données probantes examinées, l'iptacopan répond à certains des besoins soulevés par les personnes traitées, car il entraîne une réduction de l'anémie et du besoin de transfusions par rapport à un traitement par un inhibiteur de C5. Cependant, les effets de l'iptacopan par rapport aux autres traitements de comparaison sont incertains. L'iptacopan est un traitement par voie orale qui peut être administré à domicile; cependant, il n'existe aucune donnée probante évaluant les répercussions d'une administration par voie orale sur la QVLS.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour l'iptacopan et aux prix accessibles au public pour le pegcétacoplan, l'iptacopan est moins coûteux que le pegcétacoplan. Étant donné l'absence de données probantes robustes indiquant que l'iptacopan est plus efficace que le pegcétacoplan, le coût total du traitement par l'iptacopan ne devrait pas dépasser celui du pegcétacoplan.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
<p>1. La personne à traiter a reçu un diagnostic confirmé d'HPN et satisfait aux conditions suivantes :</p> <p>1.1. Elle 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.</p> <p>1.2. Elle répond à l'un des critères suivants :</p> <p>1.2.1. Elle présente une anémie persistante, c'est-à-dire un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl, malgré l'essai adéquat d'un traitement par un inhibiteur de C5, et les causes autres qu'une HEV ont été exclues;</p> <p>1.2.2. Elle a subi des événements indésirables intolérables au traitement par inhibiteur de C5.</p>	<p>Selon les données probantes de l'essai APPLY-PNH, le traitement par l'iptacopan entraîne une amélioration d'importance clinique des taux d'hémoglobine chez une population représentative des patients et patientes présentant une HPN et une anémie résiduelle (taux d'hémoglobine moyen < 10 g/l) malgré au moins 6 mois de traitement par l'éculizumab ou le ravulizumab. Les patientes et patients présentant une anémie due à une insuffisance médullaire étaient exclus et, parmi les personnes recrutées, le NAR moyen était élevé, ce qui concorde avec la présence d'une HEV.</p> <p>L'essai APPLY-PNH ne portait pas spécifiquement sur des patients et patientes ayant connu des événements indésirables intolérables pendant un traitement par un inhibiteur de C5; cependant, le CCEM estime qu'il serait raisonnable de rembourser le traitement par l'iptacopan dans ces rares cas.</p>	<p>D'après l'expertise clinique et les critères cliniques de l'essai, la durée minimale du traitement par un inhibiteur de C5 pour déterminer l'admissibilité à l'iptacopan est de six mois à une posologie stable.</p>
Renouveau		
<p>2. Le renouvellement du remboursement de l'iptacopan est fondé sur les critères utilisés par chaque régime d'assurance</p>	<p>Aucune donnée probante ne laisse supposer que les modalités de renouvellement du remboursement de</p>	<p>L'évaluation de l'amélioration ou de la stabilisation clinique de l'état de la personne traitée doit</p>

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
médicaments public pour le remboursement du pegcétacoplan dans le traitement de l'HPN.	l'iptacopan devraient être différentes de celles pour le pegcétacoplan.	comprendre le taux d'hémoglobine et les antécédents de transfusions, en plus d'autres marqueurs utilisés pour évaluer la réponse au pegcétacoplan et aux autres inhibiteurs du complément.
Arrêt du traitement		
3. L'arrêt de l'iptacopan est fondé sur les critères utilisés par chaque régime d'assurance médicaments public pour le remboursement du pegcétacoplan dans le traitement de l'HPN.	Aucune donnée probante ne laisse supposer que les modalités d'arrêt de l'iptacopan devraient être différentes de celles pour le pegcétacoplan.	—
Prescription		
4. L'iptacopan est prescrit par un ou une hématologue possédant une expérience de la prise en charge de l'HPN, ou en consultation avec cette personne.	Cette condition vise à garantir que le traitement ne soit prescrit qu'aux patients et patientes chez qui il est approprié.	—
5. L'iptacopan n'est pas administré en combinaison avec d'autres inhibiteurs du complément.	Santé Canada a autorisé l'utilisation de l'iptacopan en monothérapie dans le traitement de l'HPN chez l'adulte présentant une anémie hémolytique.	—
Prix		
6. Le prix de l'iptacopan est négocié de sorte que le cout pour le régime d'assurance médicaments du traitement ne dépasse pas celui du traitement par le pegcétacoplan chez l'adulte présentant une HPN.	Les données probantes indirectes soumises par le promoteur présentent d'importantes limites qui en compliquent l'interprétation et empêchent le comité de tirer des conclusions définitives quant à l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'iptacopan et du pegcétacoplan. Cependant, selon l'expertise clinique dans le domaine, il s'agit d'inhibiteurs proximaux du complément similaires. Les données probantes sont insuffisantes pour justifier le paiement d'un surcout pour l'iptacopan par rapport au pegcétacoplan remboursé dans le traitement de l'HPN.	—
Faisabilité de l'adoption		
7. La faisabilité de l'adoption de l'iptacopan est examinée.	Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption, étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de CDA-AMC.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CDA-AMC = Agence des médicaments du Canada; CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; HEV = hémolyse extravasculaire; HPN = hémoglobinurie paroxystique nocturne; NAR = numération absolue des réticulocytes

Points de discussion

- **Importants besoins non comblés** : Le CCEM se penche sur le cas de l'iptacopan en tenant compte des critères portant sur l'importance des besoins non comblés décrits à la section 11.3.2.3 des [Procédures relatives aux examens en vue du remboursement](#) (en anglais). L'HPN est une maladie rare et chronique associée à une mortalité et à une morbidité importantes. Les inhibiteurs de C5 (comme l'éculizumab ou le ravulizumab) améliorent le pronostic en permettant la maîtrise de l'HIV; cependant, une HEV médiée par le C3 peut apparaître chez certains patients et patientes et entraîner une anémie, de la fatigue et un besoin de transfusions sanguines. Étant donné la rareté et la gravité de l'HPN et le besoin de nouvelles options thérapeutiques permettant de maîtriser cette maladie en traitant à la fois l'HIV et l'HEV, le CCEM conclut que les données probantes existantes portent raisonnablement à croire que l'iptacopan réduit la morbidité chez les patients et patientes présentant une anémie hémolytique résiduelle malgré le traitement par un inhibiteur de C5.
- **Efficacité** : D'après l'évaluation de la certitude des données probantes selon le système GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), les données sur les critères d'évaluation hématologiques et l'évitement des transfusions ont un degré de certitude modéré, ce qui indique une amélioration probable de ces résultats par rapport à un traitement par un inhibiteur de C5 à une posologie stable. La certitude des résultats obtenus à l'échelle FACIT-Fatigue et au questionnaire EORTC QLQ-C30 a été jugée faible selon le système GRADE. Tant les patients et patientes que les médecins en pratique clinique estiment que les critères d'évaluation hématologiques et de QVLS sont importants pour montrer une réponse au traitement. Considérant l'incertitude des symptômes rapportés par les personnes traitées par rapport à la rareté de la maladie et à l'effet notable de l'anémie résiduelle sur leur qualité de vie (un effet soulevé tant par les patients et patientes que par les médecins en pratique clinique), le CCEM conclut que les données probantes existantes répondent aux besoins soulevés, car elles montrent une amélioration d'importance clinique des résultats hématologiques et de l'évitement des transfusions. L'essai APPLY-PNH n'a pas porté spécifiquement sur les patients et patientes ayant présenté des événements indésirables (EI) intolérables pendant un traitement par un inhibiteur de C5. Cependant, le CCEM estime qu'il est raisonnable de rembourser le traitement par l'iptacopan dans ces rares cas.
- **Effets indésirables** : Le CCEM se penche sur le profil d'innocuité de l'iptacopan. Même si l'essai APPLY-PNH ne fournit pas de données probantes comparatives directes sur les EI de l'iptacopan et ceux d'un traitement de comparaison pertinent (comme le pegcétacoplan), les EI survenus en cours de traitement semblent aussi fréquents dans le groupe traité par l'iptacopan que dans celui traité par l'inhibiteur de C5. Dans le premier cas, les EI les plus fréquents étaient les céphalées, la diarrhée, la rhinopharyngite et les nausées. Selon l'expertise clinique, les céphalées sont un effet indésirable courant au début du traitement de l'HPN par un inhibiteur du complément. Les événements gastro-intestinaux n'étaient pas graves, et aucun décès ni abandon du traitement pour cause d'EI n'ont été à déplorer dans l'un ou l'autre des groupes de traitement pendant l'étude. À l'instar de l'expertise clinique, le CCEM estime que, dans l'ensemble, l'incidence et la gravité des EI

semblent maîtrisables; cependant, cela reste incertain en raison de la petite taille de l'échantillon et de la durée limitée du suivi.

- **Données probantes indirectes** : Le CCEM se penche sur l'incertitude des données d'efficacité et d'innocuité comparatives de l'iptacopan en raison de l'absence de données probantes comparatives directes. Le promoteur a fourni une CIAA sans comparateur commun évaluant l'iptacopan par rapport au pegcétacoplan. L'analyse comparative soumise comporte plusieurs limites, notamment l'hétérogénéité des méthodologies des études et les populations, le risque de confusion résiduelle, la petite taille des échantillons réels, et l'imprécision des données. Les données probantes comparatives sont insuffisantes pour tirer des conclusions définitives sur l'efficacité relative (d'après la variation des taux d'hémoglobine, du score à l'échelle FACIT-Fatigue, des taux de lactate déshydrogénase par rapport au début du traitement et à l'évitement des transfusions à la semaine 20) et l'innocuité relative (EI graves) de l'iptacopan par rapport au pegcétacoplan. Selon l'expertise clinique, l'efficacité de l'iptacopan devrait être comparable à celle du pegcétacoplan.
- **Étude de prolongation à long terme** : Les données de la période de prolongation de 24 semaines de l'étude APPLY-PNH indiquent que le bénéfice clinique peut durer jusqu'à 48 semaines, et que le profil d'innocuité de l'iptacopan correspond à celui obtenu pendant la période à répartition aléatoire de l'essai. Cependant, l'interprétation des résultats à long terme est limitée par les données manquantes, la petite taille de l'échantillon et la nature ouverte et descriptive de l'étude de prolongation. Le CCEM considère donc ces données comme des données probantes appuyant l'effet du traitement.
- **Mode d'administration** : Le CCEM se penche sur le mode et le calendrier d'administration de l'iptacopan et de son comparateur pertinent, le pegcétacoplan. L'iptacopan s'administre par voie orale deux fois par jour, tandis que le pegcétacoplan s'administre au moyen d'une pompe à perfusion sous-cutanée deux fois par semaine. D'après l'expertise clinique, le choix du traitement s'effectue en fonction de leur accessibilité, de la voie et de la fréquence d'administration, de la préférence de la personne traitée et des contraindications. Le CCEM conclut qu'il n'existe aucune donnée probante évaluant l'effet de la voie et de la fréquence d'administration de l'iptacopan sur les résultats de QVLS.
- **Incertitude des données probantes économiques** : L'évaluation économique s'appuie sur les coûts des traitements, qui proviennent des prix accessibles au public, ce qui rend toute interprétation des données probantes économiques très discutable. Étant donné l'absence de données sur l'efficacité et l'innocuité d'un traitement de longue durée et de données probantes comparatives directes avec des comparateurs pertinents, le rapport coût/efficacité de l'iptacopan est incertain.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^s Peter Jamieson (président), Sally Bean, Trudy Huyghebaert, Dennis Ko, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Nicholas Myers, Krishnan Ramanathan, Marco Solmi, Edward Xie et Peter Zed, et MM. Daryl Bell, Dan Dunskey et Morris Joseph.

Date de la réunion : Le 22 janvier 2025

Absences : Deux membres.

Conflits d'intérêts : Une absence en raison d'un conflit d'intérêts.



Canada's Drug Agency
L'Agence des médicaments du Canada

Drugs, Health Technologies and Systems. Médicaments, technologies de la santé et systèmes.

ISSN : 2563-6596

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) est une organisation pancanadienne de la santé. Créée et financée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, notre organisation a le mandat d'améliorer la coordination, l'harmonisation et la valeur publique dans le domaine des médicaments et des technologies de la santé au pays. Nous fournissons aux têtes dirigeantes des systèmes de santé des données probantes et des conseils indépendants pour les aider à prendre des décisions éclairées sur les médicaments, les technologies de la santé et les systèmes de santé, et nous collaborons avec des partenaires nationaux et internationaux afin de renforcer notre influence collective.

Avis de non-responsabilité : Bien que CDA-AMC ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu au moment de la publication, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'utilisation de ces renseignements est soumise au présent avis et aux modalités d'utilisation disponibles au cda-amc.ca/fr.

L'information que renferme le présent document est rendue accessible uniquement à titre informatif et éducatif, et ne saurait se substituer à une opinion ou à un avis médical, au discernement ou au jugement du personnel clinique dans la prise en charge chez un patient ou une patiente en particulier, ni à tout autre jugement professionnel dans un contexte de prise de décisions. Vous acceptez l'entière responsabilité de l'utilisation des renseignements et vous vous y fiez à vos propres risques.

CDA-AMC n'appuie ou ne promeut aucune information ou thérapie ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service. Les points de vue et les opinions de tierces parties figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de CDA-AMC. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (en activité sous le nom de CDA-AMC) et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au document.

Toute question ou demande d'information concernant ce rapport peut être adressée à demandes@CDA-AMC.ca.