

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 suivant un traitement par statines à la dose maximale tolérée, avec ou sans autres hypolipidémiants, atteint d'une des affections suivantes :

- hypercholestérolémie familiale hétérozygote;
- hypercholestérolémie non familiale avec maladie cardiovasculaire athéroscléreuse.

Promoteur : Novartis Pharmaceuticals Canada

Recommandation finale : Ne pas rembourser

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'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.

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 chez l'adulte suivant un traitement par statines à la dose maximale tolérée, avec ou sans autres hypolipidémiants, atteint d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou d'hypercholestérolémie non familiale avec maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (MCVA).

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

- Des données probantes issues de trois essais cliniques montrent que le traitement par Leqvio abaisse le taux de mauvais cholestérol (cholestérol LDL) chez les adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou d'hypercholestérolémie non familiale avec MCVA recevant déjà la dose maximale de statines tolérée et chez ceux ne tolérant pas les statines.
- Les patients font valoir un besoin de traitements qui abaissent le cholestérol LDL et réduisent la morbidité et la mortalité d'origine cardiovasculaire; cependant, il n'y a pas de données probantes suffisantes démontrant que Leqvio réduirait la morbidité et la mortalité d'origine cardiovasculaire. Deux études toujours en cours (ORION-4 et ORION-8) fourniront des renseignements utiles sur l'innocuité et l'efficacité à long terme de Leqvio lorsque leurs résultats seront publiés.

Autres renseignements

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

L'hypercholestérolémie familiale hétérozygote est une maladie génétique qui entraîne un taux élevé de cholestérol. Une MCVA apparaît lorsque du cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL) s'accumule dans les artères, provoquant leur durcissement et leur rétrécissement, entraînant une diminution du flux sanguin. Au Canada, on estime que 1 personne sur 311 est touchée par l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et à l'heure actuelle, environ 145 000 patients en sont atteints. On ne connaît pas le nombre de personnes atteintes d'une MCVA au Canada, bien que cette maladie soit la principale cause de décès dans le monde, étant à l'origine de 17,9 millions de décès par année. Les issues graves de la MCVA sont la crise cardiaque, l'AVC ou le décès.

Besoins non comblés en contexte d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou 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 familiale hétérozygote ou d'hypercholestérolémie non familiale avec MCVA à atteindre les taux cibles de cholestérol. Certains de ces patients ne tolèrent pas les statines en raison des effets secondaires. Un besoin est 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 aux régimes publics d'assurance médicaments environ 8 518 \$ par patient la première année et 5 679 \$ par patient les années suivantes.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS ne recommande pas le remboursement de l'inclisiran en complément à des changements au mode de vie, notamment au régime alimentaire, pour abaisser davantage le taux de C-LDL chez l'adulte suivant un traitement par statines à la dose maximale tolérée, avec ou sans autres hypolipidémiants, atteint d'une des affections suivantes :

- hypercholestérolémie familiale hétérozygote;
- hypercholestérolémie non familiale avec MCVA.

Justification

Trois essais cliniques randomisés (ECR) menés à double insu (ORION-9, ORION-10 et ORION-11) montrent que l'inclisiran à la dose de 284 mg est associé à des améliorations statistiquement significatives du taux de C-LDL par rapport au placebo chez des adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou d'hypercholestérolémie non familiale avec MCVA traités par une statine à la dose maximale tolérée ou présentant une intolérance aux 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 -49,52 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -55,04 à -43,99) pour l'essai ORION-9, de -57,64 (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 tous les essais). Toutefois, les critères d'évaluation de la morbidité et de la mortalité d'origine cardiovasculaire pertinents sur le plan clinique sont exploratoires, et ces essais ne sont pas assez puissants pour détecter une signification statistique; par conséquent, l'effet de l'inclisiran sur la morbidité et la mortalité d'origine cardiovasculaire n'a pas été déterminé. Les observations des patients obtenues dans le cadre de cet examen expriment clairement le besoin d'un autre traitement qui diminuerait à la fois le taux de C-LDL ainsi que la morbidité et la mortalité d'origine cardiovasculaire. D'après les résultats des essais ORION, l'inclisiran montre une diminution du taux de C-LDL par rapport au placebo. Toutefois, les données probantes sont insuffisantes pour évaluer le bénéfice clinique de l'inclisiran dans la réduction du risque d'événements cardiovasculaires, de décès d'origine cardiovasculaire ou de décès toutes causes confondues chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou d'hypercholestérolémie non familiale avec MCVA.

Étant donné que l'effet de l'inclisiran sur la morbidité et la mortalité d'origine cardiovasculaire n'est pas encore déterminé, le profil d'innocuité et d'efficacité à long terme de l'inclisiran nécessite une évaluation supplémentaire. Le CCEM mentionne que deux essais sont en cours (ORION-4 et ORION-8), lesquels devraient offrir de nouvelles données probantes pour mieux caractériser l'efficacité et l'innocuité de l'inclisiran dans la prévention sur le plan de critères d'évaluation cliniques pertinents, soit la réduction des événements cardiovasculaires, des décès d'origine cardiovasculaires et des décès toutes causes confondues. Ces essais devraient également fournir des données sur l'efficacité et l'innocuité à long terme chez les adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou d'hypercholestérolémie non familiale avec MCVA. Ils fourniront de précieux renseignements sur l'innocuité et l'efficacité à long terme de l'inclisiran.

La demande ne comporte aucune donnée probante comparative directe sur l'inclisiran par rapport à des inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) (évolocumab et alirocumab) ou à d'autres agents complémentaires comme l'ézétimibe. Une comparaison de traitements indirecte (CTI) soumise par le promoteur semble indiquer qu'en ce qui a trait à la réduction du taux de C-LDL, l'inclisiran ne montre pas une différence d'efficacité constante ou nette par rapport à l'évolocumab ou à l'alirocumab. La CTI comporte de l'incertitude en raison de l'hétérogénéité inhérente des essais des réseaux. En outre, la CTI soumise par le promoteur utilise des résultats d'essais recueillis après 24 semaines de traitement, qui est une durée relativement courte pour une affection chronique telle que l'hypercholestérolémie.

Points de discussion

- Aucune donnée probante ne montre que l'inclisiran sera mieux toléré chez les patients qui ne répondent pas ou présentent une intolérance aux inhibiteurs de la PCSK9, et 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 demeure incertaine.
- Étant donné que l'hypercholestérolémie nécessite un traitement à vie, le CCEM s'est penché sur l'incertitude qui subsiste concernant l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'inclisiran dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou de l'hypercholestérolémie non familiale avec MCVA. En outre, l'inclisiran présente un mécanisme d'action nouveau qui diffère de celui des inhibiteurs de la PCSK9 offerts sur le marché. À l'heure actuelle, il existe un certain degré d'incertitude entourant l'efficacité et l'innocuité à long terme de ce mécanisme d'action novateur. Une fois produites, les données sur les résultats des essais ORION-4 et ORION-8 aideront peut-être à élucider la question de l'innocuité et de la tolérabilité à long terme de l'inclisiran.

Contexte

L'inclisiran est approuvé par Santé Canada en complément à des changements au mode de vie, notamment au régime alimentaire, pour abaisser davantage le C-LDL chez l'adulte suivant un traitement par statines à la dose maximale tolérée, avec ou sans autres hypolipidémiants, atteint d'une des affections suivantes :

- hypercholestérolémie familiale hétérozygote;
- hypercholestérolémie non familiale avec MCVA.

L'inclisiran est une petite molécule d'ARN interférent à double brin qui provoque la dégradation de l'ARN messager de la PCSK9. Il est offert en seringue préremplie à dose unique pour injection sous-cutanée. La posologie approuvée par Santé Canada pour cette indication est de 284 mg administrés en une seule injection sous-cutanée selon le calendrier suivant : au début du traitement, trois mois plus tard, puis tous les six mois par la suite.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- une revue systématique portant sur trois ECR menés chez des adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou d'hypercholestérolémie non familiale avec MCVA;
- les observations de patients recueillies par les groupes de défense des intérêts des patients suivants : la Canadian Heart Patient Alliance (CHPA) et la Fondation HeartLife;
- les commentaires des régimes publics d'assurance médicaments participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires d'un spécialiste clinicien possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et de l'hypercholestérolémie non familiale avec MCVA;
- les commentaires d'un groupe informel de cliniciens, composé de lipidologues et de médecins pratiquant dans des cliniques de lipidologie en Colombie-Britannique, notamment la Healthy Heart Program Prevention Clinic de l'hôpital St. Paul, la Surrey Lipid Clinic de l'hôpital Surrey Memorial et la Victoria Lipid Clinic;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations des patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients, la CHPA et la Fondation HeartLife, ont transmis des observations dans le cadre de cet examen. La CHPA est un organisme-cadre sans but lucratif dirigé par les patients qui se consacre à la réduction des maladies cardiovasculaires et à la prévention des décès prématurés attribuables au cholestérol et à d'autres facteurs de risque. Elle regroupe des patients et des membres de leur famille, des professionnels de la santé et des contributeurs. Elle place au centre de ses préoccupations les taux élevés de cholestérol et autres lipides attribuables à des facteurs génétiques et non génétiques, car il s'agit de la principale cause sous-diagnostiquée et sous-traitée de maladie cardiovasculaire et de décès prématuré. La CHPA remplace le Familial Hypercholesterolemia Canada Patient Network et collabore avec Hypercholestérolémie familiale Canada, le Heart Healthy Prevention Program de l'hôpital St. Paul et la Lipid Genetics Clinic de l'hôpital universitaire du London Health Sciences Centre. La Fondation HeartLife est un organisme de bienfaisance dirigé par les patients dont la mission est de transformer la qualité de vie des personnes atteintes d'insuffisance cardiaque en engageant, en éduquant et en responsabilisant une communauté mondiale pour créer des solutions durables et construire des vies saines.

Les observations fournies par la CHPA ont été recueillies auprès de 262 personnes au total par l'intermédiaire d'un sondage en ligne (n = 254) et d'entrevues individuelles (n = 8). Les observations fournies par la Fondation HeartLife ont été recueillies par l'intermédiaire de discussions menées auprès de 8 à 12 membres de partout au Canada. Les membres comprenaient des patients atteints d'insuffisance cardiaque et des proches aidants. Les

discussions se sont tenues sous la forme de conversations de groupe en ligne informelles ou d'un entretien téléphonique avec des membres.

Environ 25 % des répondants au sondage de la CHPA mentionnent qu'ils ressentent régulièrement des symptômes physiques liés à leur taux de lipides, certains légers et d'autres sévères, dont les céphalées (sensation de « coups de poignard »), les douleurs thoraciques, les douleurs musculaires aux jambes et aux chevilles, l'essoufflement, les xanthomes (sous la peau des poignets, des chevilles ou ailleurs), la faiblesse, la fatigue, la perte de masse musculaire et la neuropathie. Environ 20 % des répondants indiquent également que la gestion du taux de cholestérol et son maintien dans les valeurs cibles est un défi constant, tandis qu'un autre 20 % des répondants affirment que leur taux de cholestérol élevé ou leur maladie lipidique n'a que peu ou pas d'effet sur leur qualité de vie. Beaucoup de répondants mentionnent qu'ils ont apporté des changements à leur régime alimentaire et font de l'exercice. Toutefois, certaines réponses montrent que les patients ne sont pas toujours conscients des conséquences d'un taux de cholestérol élevé en partie parce que leur traitement fonctionne bien et qu'ils n'éprouvent aucun symptôme au quotidien. La plupart des répondants ont une opinion positive à l'égard de leur vie quotidienne et acceptent de vivre avec un taux de cholestérol élevé ou apprennent à composer avec cet état, y compris ceux qui ont déjà subi un événement cardiovasculaire ou une implantation d'endoprothèses vasculaires. Les deux sources d'anxiété mentionnées le plus souvent par les patients sont l'incertitude liée à la possibilité que les médicaments finissent par ne plus être efficaces et le risque que survienne un événement cardiovasculaire entraînant des répercussions sur leurs enfants, qu'ils aient déjà reçu eux aussi un diagnostic d'hypercholestérolémie ou qu'ils risquent d'être atteints.

La majorité des répondants au sondage de la CHPA expriment de multiples préoccupations, surtout concernant les schémas thérapeutiques, les effets secondaires et le coût des traitements offerts actuellement. Pour les répondants, l'incidence la plus importante est de savoir qu'il existe un traitement qui pourrait abaisser leur taux de cholestérol et le maintenir près du taux cible, réduisant ainsi le risque d'un événement cardiovasculaire ultérieur. Le remboursement des inhibiteurs de la PCSK9 par les régimes publics d'assurance médicaments au Canada est limité, et l'accessibilité pour les patients chez qui le taux de C-LDL n'est pas maîtrisé est très limitée par les critères de remboursement des régimes d'assurance médicaments provinciaux.

Observations de cliniciens

Le clinicien expert consulté par l'ACMTS dans le cadre de cet examen indique que beaucoup de patients sont incapables d'atteindre les seuils de C-LDL prédéterminés dans les lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie sur la dyslipidémie (*Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult*) et l'énoncé de position de la Société canadienne de cardiologie sur l'hypercholestérolémie familiale (*Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia*) à l'aide des traitements offerts actuellement, et qu'un besoin est à combler en matière d'options thérapeutiques supplémentaires qui abaissent davantage le taux de C-LDL. Les statines sont considérées comme le traitement de référence dans la prévention de la MCVA chez les patients présentant un risque élevé et chez ceux atteints d'hypercholestérolémie familiale ou d'hypercholestérolémie grave; toutefois, jusqu'à 15 % des patients présentent une intolérance partielle ou absolue aux statines.

Le clinicien expert insiste également sur le fait que la recommandation devrait reposer sur les lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie pour le dépistage et le traitement des patients (patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote sans MCVA clinique chez qui le taux de C-LDL demeure égal ou supérieur à la valeur cible de 2,5 mmol/l ou montre une diminution inférieure à 50 % depuis le début du traitement malgré un traitement par statines à la dose maximale tolérée avec ou sans traitement par l'ézétimibe, ou patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et d'une MCVA chez qui le taux de C-LDL demeure égal ou supérieur à 1,8 mmol/l malgré un traitement par statines à la dose maximale tolérée, avec ou sans ézétimibe), et que les patients appropriés devraient présenter les caractéristiques des patients recrutés dans les essais cliniques inclus dans cet examen. Les patients jugés les plus susceptibles de montrer une réponse au traitement par l'inclisiran sont ceux qui obtiennent une réduction de 30 % à 40 % du taux de C-LDL par rapport au taux de départ (pendant un traitement par statines optimisé, avec ou sans ézétimibe) et qui doivent abaisser davantage leur taux de C-LDL. Le traitement par l'inclisiran est le moins approprié dans les cas suivants : patients présentant une MCVA à risque faible; patients présentant une hypercholestérolémie grave bien maîtrisée par les statines et donc à risque faible; patients atteints d'une MCVA qui parviennent au taux cible de C-LDL grâce aux traitements actuels; en prévention primaire chez les patients atteints d'hypercholestérolémie non familiale qui dépassent un certain âge; patients présentant de multiples affections comorbides qui limitent la durée de vie.

La diminution en pourcentage du taux de C-LDL et le taux absolu de C-LDL obtenu sont des critères d'évaluation utilisés dans la pratique clinique pour déterminer la réponse au traitement. Cette réponse devrait être évaluée tous les six mois, puis une fois par année par la suite. L'âge, la maladie en phase terminale et la démence sont des facteurs importants qui devraient être pris en considération dans la prise de décision concernant l'arrêt du traitement.

Groupes de cliniciens

Un groupe de cliniciens composé de lipidologues et de médecins pratiquant dans des cliniques de lipidologie en Colombie-Britannique, notamment la Healthy Heart Program Prevention Clinic de l'hôpital St. Paul, la Surrey Lipid Clinic de l'hôpital Surrey Memorial et la Victoria Lipid Clinic, ont fourni des commentaires dans le cadre de cet examen.

La tolérabilité des traitements actuels, l'observance, la capacité de traiter pour atteindre les taux cibles de lipides et l'accessibilité sont les besoins à combler actuellement dans le traitement des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou d'une MCVA. L'option thérapeutique idéale serait celle qui abaisse les taux de C-LDL, de cholestérol non lié aux lipoprotéines de haute densité (non-HDL) et d'apolipoprotéine B (ApoB), qui réduit le risque d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs et de mortalité d'origine cardiovasculaire, qui est sûre et bien tolérée et dont les propriétés favorisent l'observance.

Les patients chez qui le besoin à combler en matière d'intervention est le plus grand sont ceux atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, ceux présentant une intolérance aux statines et ceux atteints d'une MCVA accompagnée d'autres indicateurs de risque élevé, comme l'atteinte coronaire multitrunculaire, la maladie polyvasculaire, le diabète et le taux élevé de lipoprotéine A. En outre, les patients auxquels au traitement par le médicament à l'examen conviendrait le moins sont ceux chez qui le traitement n'est pas indiqué, ceux qui ont atteint le taux cible de C-LDL au moyen d'autres traitements (statine avec ou sans ézétimibe) ou ceux qui n'ont jamais été traités par une statine.

L'inclisiran pourrait remplacer les inhibiteurs de la PCSK9 offerts actuellement (évolocumab et alirocumab) en complément aux statines et à l'ézétimibe s'il est plus accessible que les traitements offerts actuellement et en fonction des résultats des essais en cours portant sur les critères d'évaluation cardiovasculaires. Il pourrait également combler un vide s'il était approuvé en prévention secondaire chez les patients présentant un risque élevé.

Observations des régimes d'assurance médicaments

L'ACMTS a recueilli des observations des provinces et territoires participant à ses examens en vue du remboursement. Les facteurs suivants pourraient influencer sur la mise en œuvre du remboursement :

- Les définitions des populations de patients et la variabilité du traitement selon les lignes directrices canadiennes.
 - Le clinicien expert consulté par l'ACMTS indique que, dans l'ensemble, les critères d'instauration du traitement par l'inclisiran pourraient correspondre à ceux des inhibiteurs de la PCSK9 offerts actuellement (évolocumab et alirocumab), les patients recevant d'abord des statines à la dose maximale tolérée, suivies de l'ézétimibe si le taux de cholestérol doit être encore abaissé de moins de 20 % pour atteindre la valeur cible ou d'un inhibiteur de la PCSK9 s'il doit être abaissé de plus de 20 %. Les taux cibles de 2,6 mmol/l (> 2,5 mmol/l) pour les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et de 1,8 mmol/l pour ceux atteints d'une MCVA reflètent ceux des lignes directrices pour ces populations.
- La pertinence ou non d'utiliser les analyses de laboratoire comme critères d'évaluation de l'efficacité dans la pratique courante.
 - Le clinicien expert indique que le C-LDL, l'ApoB et le cholestérol non-HDL sont les biomarqueurs recommandés par les lignes directrices pour les critères d'évaluation cardiovasculaires. Il mentionne également que l'inclisiran pourrait avoir les mêmes critères d'annonce et de renouvellement que les inhibiteurs de la PCSK9 offerts actuellement, et que la survenue d'événements cardiaques ne justifierait pas l'arrêt du traitement.
- La possibilité d'utiliser l'inclisiran chez les patients qui ne sont pas atteints d'hypercholestérolémie ou qui ont déjà subi un infarctus du myocarde ou un AVC (c.-à-d. en prévention primaire).
 - Le clinicien expert note qu'un taux élevé de C-LDL peut être attribuable à d'autres maladies; ces cas devraient être examinés séparément et sont donc hors du cadre de cet examen.

Données probantes cliniques

Essais cliniques

Description des études

Au total, trois essais font partie de cette revue : ORION-9, ORION-10 et ORION-11. Ces trois ECR de phase III menés à double insu comparent l'inclisiran au placebo chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une MCVA (ou un risque

équivalent à la présence d'une MCVA [c.-à-d. ceux atteints de diabète, d'hypercholestérolémie familiale ou présentant un risque d'évènement cardiovasculaire sur dix ans égal ou supérieur à 20 %, évalué par le score de risque de Framingham pour la maladie cardiovasculaire ou l'équivalent]) qui reçoivent une statine à la dose maximale tolérée ou présentent une intolérance aux statines. Les patients de l'essai ORION-9 sont des adultes (≥ 18 ans) ayant des antécédents d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et ayant reçu un diagnostic d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote par un dépistage génétique ou à l'aide des critères de Simon Broome ou ayant des antécédents documentés de taux de C-LDL non traités supérieurs à 190 mg/dl, et des antécédents familiaux d'hypercholestérolémie familiale, de cholestérol élevé ou de cardiopathie précoce pouvant indiquer la présence d'une hypercholestérolémie familiale. Les patients recrutés dans l'essai ORION-10 sont des adultes (≥ 18 ans) ayant des antécédents de MCVA; les patients recrutés dans l'essai ORION-11 sont des adultes (≥ 18 ans) ayant des antécédents de MCVA ou présentant un risque équivalent à la présence d'une MCVA. Dans les trois essais ORION, les patients sont répartis au hasard dans un rapport de 1:1 soit dans le groupe de l'inclisiran sodique à la dose de 300 mg ou dans celui du placebo, en combinaison avec une statine à la dose maximale tolérée. Les essais ORION-9, ORION-10 et ORION-11 ont recruté respectivement 482, 1 561 et 1 617 patients. Ces essais ont tous une durée de 18 mois, et les patients reçoivent une dose de 300 mg d'inclisiran sodique les jours 1, 90, 270 et 450, pour un total de 4 doses. Le premier critère d'évaluation principal de ces essais est la variation en pourcentage du taux de C-LDL du début de l'essai au jour 510. Dans tous les essais, le deuxième critère d'évaluation principal est la variation moyenne en pourcentage du taux de C-LDL par rapport au début de l'essai corrigée en fonction du temps entre les jours 90 et 540, qui correspond au début du schéma posologique bisannuel. La fréquence des décès d'origine cardiovasculaire, des arrêts cardiaques réanimés, des infarctus du myocarde non mortels et des AVC non mortels (ischémiques et hémorragiques) est un critère d'évaluation exploratoire des essais ORION représenté par le critère d'évaluation composite des évènements indésirables cardiovasculaires importants (EICI); les décès totaux constituent un critère d'évaluation secondaire mentionné parmi les évènements indésirables (EI).

Les caractéristiques initiales des patients sont bien équilibrées entre les groupes de chaque essai. Dans l'essai ORION-9, les patients sont surtout de race blanche (94,0 %), l'âge médian est de 56 ans et plus de la moitié des patients sont des femmes (52,9 %). Les facteurs de risque cardiovasculaire sont équilibrés entre les groupes de traitement. Dans l'ensemble, 350 patients (72,6 %) présentent un risque équivalent à la présence d'une MCVA et 132 patients (27,4 %) sont atteints d'une MCVA. Au total, 356 patients (73,9 %) prennent déjà une statine de forte puissance au début de l'essai, et un peu plus de la moitié sont traités par l'ézétimibe. On signale une intolérance partielle ou absolue aux statines chez 122 patients (25,3 %). Dans l'essai ORION-10, les patients sont surtout de race blanche (85,7 %) et des hommes (69,4 %), et l'âge médian est de 67 ans. Tous les patients sont atteints d'une MCVA, et la plupart sont atteints d'une coronaropathie (91,1 %). Au total, 1 084 patients (69,4 %) prennent déjà une statine de forte puissance au début de l'essai et 156 patients (9,9 %) sont traités par l'ézétimibe. On signale une intolérance partielle ou absolue aux statines chez 344 patients (22,0 %).

Dans l'essai ORION-11, les patients sont surtout de race blanche (98,1 %) et des hommes (71,7 %), et l'âge médian est de 65 ans. Les facteurs de risque cardiovasculaire sont équilibrés entre les groupes de traitement; 1 414 patients (87,4 %) sont atteints d'une MCVA et 203 patients (12,6 %) présentent un risque équivalent à la présence d'une MCVA. La population présentant un risque équivalent à la présence d'une MCVA qui n'est pas

atteinte d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote provenant de l'essai ORION-11 n'est pas pertinente dans le cadre de cet examen, car elle ne fait pas partie de la demande de remboursement. Dans l'ensemble, 1 261 patients (78,0 %) prennent déjà une statine de forte puissance au début de l'essai et 114 patients (7,1 %) sont traités par l'ézétimibe. On signale une intolérance partielle ou absolue aux statines chez 185 patients (11,4 %).

Efficacité

Dans les essais ORION-9, ORION-10 et ORION-11, la mortalité toutes causes confondues et la mortalité d'origine cardiovasculaire sont évaluées en tant qu'EI et sont rapportées en tant qu'incidence des décès au sein de la population évaluée sur le plan de l'innocuité. Dans l'essai ORION-9, seulement deux décès sont survenus (0,4 %), soit un dans chaque groupe de traitement. Au total, 23 patients sont décédés au cours de l'essai ORION-10 : 12 (1,5 %) dans le groupe de l'inclisiran et 11 (1,4 %) dans celui du placebo. Au total, 29 patients (1,8 %) sont décédés au cours de l'essai ORION-11, soit 14 (1,7 %) dans le groupe de l'inclisiran et 15 (1,9 %) dans celui du placebo. Les décès sont liés le plus souvent à la classe de système organique des troubles cardiaques, allant de 1 patient (0,4 %) à 7 patients (0,9 %) dans les essais ORION-9, ORION-10 et ORION-11.

Bien qu'elle ne soit pas qualifiée de morbidité d'origine cardiovasculaire dans les essais ORION, aux fins de cet examen, la fréquence des EICI et de ses éléments composites est considérée comme telle et il s'agit d'un critère d'évaluation exploratoire des essais ORION. Aucune comparaison entre les groupes n'est réalisée pour ce critère d'évaluation dans les trois essais. La fréquence des EICI dans les groupes de l'inclisiran est systématiquement semblable ou inférieure à celle des groupes du placebo dans tous les essais (4,1 % contre 4,2 % pour ORION-9, 7,4 % contre 10,2 % pour ORION-10 et 7,8 % contre 10,3 % pour ORION-11). L'infarctus du myocarde non mortel est l'évènement individuel survenu le plus souvent dans tous les essais, soit chez 3,7 % des patients du groupe de l'inclisiran contre 4,2 % de ceux du groupe du placebo pour ORION-9, 5,1 % contre 8,2 % pour ORION-10 et 5,8 % contre 8,5 % pour ORION-11. Aucun arrêt cardiaque réanimé ni AVC n'est survenu au cours de l'essai ORION-9. Les essais ORION ne font état d'aucun autre critère d'évaluation de la morbidité d'origine cardiovasculaire d'intérêt aux fins de cet examen, comme les hospitalisations et les interventions cardiovasculaires à effraction minimale.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité des essais ORION-9, ORION-10 et ORION-11 est la variation en pourcentage du taux de C-LDL du début de l'essai au jour 510. Dans tous les essais ORION, l'inclisiran abaisse le taux de C-LDL du début de l'essai au jour 510 (ORION-9 : -41,15 % [IC à 95 % CI de -44,52 à -37,77]; ORION-10 : -56,34 % [IC à 95 % de -58,35 à -54,34]; ORION-11 : -49,3 % [IC à 95 % de -51,22 à -47,48]), tandis que la variation du taux de C-LDL par rapport au début de l'essai montre une augmentation avec le placebo (ORION-9 : 8,37 % [IC à 95 % de 3,96 à 12,77]; ORION-10 : 1,30 % [IC à 95 % de -1,24 à 3,83]; ORION-11 : 4,2 % [IC à 95 % de 1,62 à 6,69]). Les différences entre les groupes sont statistiquement significatives à l'avantage de l'inclisiran dans tous les essais, les différences par rapport au placebo étant de -49,52 (IC à 95 % de -55,04 à -43,99) pour ORION-9, de -57,64 (IC à 95 % de -60,86 à -54,43) pour ORION-10 et de -53,5 (IC à 95 % de -56,66 à -50,35) pour ORION-11 ($P < 0,0001$ pour chaque essai). Le clinicien expert consulté par l'ACMTS juge que les différences entre les groupes concernant les taux de C-LDL sont d'importance clinique.

Les résultats relatifs aux principaux critères d'évaluation secondaires des essais ORION, soit la variation absolue du taux de C-LDL du début de l'essai au jour 510, la variation du taux de C-LDL par rapport au début de l'essai corrigée en fonction du temps entre les jours 90 et 540

et la variation en pourcentage des taux de cholestérol total, d'ApoB et de cholestérol non-HDL, du début de l'essai au jour 510, correspondent à ceux relatifs aux critères d'évaluation principaux. En ce qui concerne la variation absolue du taux de C-LDL du début de l'essai au jour 510, l'inclisiran montre une réduction absolue du taux de C-LDL plus importante que celle du placebo (ORION-9 : -58,95 mg/dl [IC à 95 % de -64,75 à -53,15]; ORION-10 : -56,18 mg/dl [IC à 95 % de -58,47 à -53,90]; ORION-11 : -50,91 mg/dl [IC à 95 % de -53,14 à -48,67]), et les différences entre les groupes sont statistiquement significatives à l'avantage de l'inclisiran dans tous les essais (ORION-9 : -68,89 mg/dl [IC à 95 % de -77,11 à -60,67]; ORION-10 : -54,12 mg/dl [IC à 95 % de -57,37 à -50,88]; ORION-11 : -51,87 mg/dl [IC à 95 % de -55,01 à -48,72]; $P < 0,0001$ pour chaque essai). Dans tous les essais, l'inclisiran est associé à des réductions absolues plus importantes du taux de C-LDL corrigées en fonction du temps entre les jours 90 et 540 par rapport au début de l'essai (ORION-9 : -56,58 mg/dl [IC à 95 % de -60,98 à -52,17] contre 6,17 mg/dl [IC à 95 % de 1,72 à 10,62]; ORION-10 : -53,66 mg/dl [IC à 95 % de -55,41 à -51,92] contre -0,39 mg/dl [IC à 95 % de -2,14 à 1,37]; ORION-11 : -48,63 mg/dl [IC à 95 % de -50,37 à -46,89] contre 0,31 mg/dl [IC à 95 % de -1,42 à 2,04]), et la différence moyenne entre l'inclisiran et le placebo est statistiquement significative dans tous les essais ($P < 0,0001$). Enfin, les résultats relatifs à la variation en pourcentage des taux de cholestérol total, d'ApoB et de cholestérol non-HDL montrent des variations en pourcentage plus importantes dans les groupes de l'inclisiran de tous les essais; la différence moyenne par rapport au placebo est statistiquement significative dans tous les cas ($P < 0,0001$).

D'autres critères d'évaluation d'intérêt aux fins de cet examen, dont la qualité de vie liée à la santé et les évaluations neurocognitives, ne font pas partie des essais ORION.

Innocuité

La fréquence des EI apparus au traitement est semblable chez les patients traités par l'inclisiran et ceux traités par le placebo, de même qu'entre les essais, alors qu'au moins un EI apparu au traitement est survenu chez 76,8 % contre 71,7 % des patients de l'essai ORION-9, chez 73,5 % contre 74,8 % des patients de l'essai ORION-10 et chez 82,7 % contre 81,5 % des patients de l'essai ORION-11. La fréquence des événements indésirables graves (EIG) apparus au traitement est la même entre les groupes de traitement des essais ORION-9, ORION-10 et ORION-11. Dans l'essai ORION-9, des EIG apparus au traitement sont survenus chez 7,5 % des patients traités par l'inclisiran et chez 13,8 % de ceux traités par le placebo. Dans les essais ORION-10 et ORION-11, des EIG sont survenus respectivement chez 22,4 % et 22,3 % des patients traités par l'inclisiran et chez 26,3 % et 22,5 % des patients traités par le placebo. Dans l'essai ORION-9, 1,2 % des patients du groupe de l'inclisiran ont abandonné l'essai pour cause d'EI contre aucun patient dans celui du placebo. La fréquence des abandons pour cause d'EI dans les essais ORION-10 et ORION-11 est semblable, soit respectivement de 2,4 % et de 2,8 % pour les groupes de l'inclisiran et de 2,2 % pour les deux groupes du placebo.

Dans tous les essais ORION, on ne constate aucune différence entre les groupes de l'inclisiran et du placebo en ce qui a trait aux événements neurologiques et aux troubles neurocognitifs; toutefois, leur fréquence est plus élevée dans tous les groupes du placebo. En outre, dans les trois essais, moins d'EI au point d'injection sont survenus chez les patients traités par le placebo que chez ceux traités par l'inclisiran. Les réactions au point d'injection sont légères ou modérées, et on ne constate aucune réaction grave dans l'ensemble des essais. Il n'y a aucune différence entre l'inclisiran et le placebo en ce qui concerne d'autres effets néfastes notables liés aux réactions d'hypersensibilité, à la tolérance rénale ou à la tolérance hépatique.

Comparaisons indirectes

Le promoteur a soumis une CTI qui compare l'efficacité de l'inclisiran à celle de comparateurs pertinents chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une MCVA (ou un risque équivalent à la présence d'une MCVA). Le rapport soumis par le promoteur a pour objectif de réaliser une évaluation de la faisabilité par l'intermédiaire d'une revue systématique de la documentation et, si possible, d'effectuer une comparaison indirecte évaluant l'efficacité et l'innocuité relatives de l'inclisiran par rapport à celles de comparateurs pertinents, dont l'ézétimibe, et des inhibiteurs de la PCSK9 offerts actuellement (évolocumab et alirocumab) chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une MCVA (ou un risque équivalent à la présence d'une MCVA).

La CTI soumise par le promoteur repose sur une revue systématique d'ECR effectuée en avril 2020. Trente-neuf essais répondent aux critères d'inclusion de la revue et de l'évaluation de la faisabilité et de ces essais, 22 font partie de la CTI sur la base de la connectabilité du réseau et de l'homogénéité des caractéristiques des essais, des caractéristiques des patients ou des critères d'évaluation des essais qui sont probablement des modificateurs des effets thérapeutiques relatifs.

Les analyses ont été réalisées à l'aide d'une métaanalyse en réseau (MR). Des effets fixes et aléatoires ont été choisis pour les critères d'évaluation pertinents. Les analyses selon les effets aléatoires ont été choisies comme scénario de référence étant donné le nombre d'essais par nœud et l'hétérogénéité constatée dans les caractéristiques des patients et des essais. Trois scénarios de réseau ont été réalisés : les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote prenant une statine à la dose maximale tolérée, les patients atteints d'une MCVA ou présentant un risque équivalent à la présence d'une MCVA qui prennent une statine à la dose maximale tolérée et les patients atteints d'une MCVA ou présentant un risque équivalent à la présence d'une MCVA qui présentent une intolérance aux statines. Les critères d'évaluation de l'efficacité sont la variation en pourcentage, absolue et corrigée en fonction du temps du taux de C-LDL par rapport au début de l'essai, et la variation en pourcentage du taux de cholestérol par rapport au début de l'essai, et les critères d'évaluation de l'innocuité sont les abandons totaux et les abandons pour cause d'EI.

Efficacité

Au total, 7 essais font partie du réseau de la population de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote qui prennent une statine à la dose maximale tolérée; 13 essais font partie du réseau du scénario de référence de la population de patients atteints d'une MCVA ou présentant un risque équivalent à la présence d'une MCVA qui prennent une statine à la dose maximale tolérée, dans lequel une boucle fermée est formée, et 7 essais font partie du réseau de la population de patients atteints d'une MCVA ou présentant un risque équivalent à la présence d'une MCVA et qui présentent une intolérance aux statines. Dans la population de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote qui prennent une statine à la dose maximale tolérée, on ne constate aucune différence entre l'inclisiran et l'alirocumab ou l'évolocumab, et ce, quel que soit le critère d'évaluation de l'efficacité ou de l'innocuité. Dans le réseau de la population de patients atteints d'une MCVA ou présentant un risque équivalent à la présence d'une MCVA qui prennent une statine à la dose maximale tolérée, l'inclisiran est supérieur à l'ézétimibe en ce qui concerne les critères d'évaluation de l'efficacité liés au C-LDL; toutefois, on ne constate aucune différence entre l'inclisiran et l'alirocumab ou l'évolocumab, et ce, quel que soit le critère d'évaluation de l'efficacité ou de l'innocuité. Dans le réseau de la population de patients atteints d'une MCVA ou présentant un risque équivalent à la présence d'une MCVA et montrant une intolérance aux

statines, l'inclisiran est supérieur à l'ézétimibe en ce qui concerne les critères d'évaluation de l'efficacité liés au C-LDL, mais pas en ce qui a trait aux critères d'évaluation de l'innocuité. On ne constate aucune différence entre l'inclisiran et l'alirocumab ou l'évolocumab, et ce, quel que soit le critère d'évaluation de l'efficacité ou de l'innocuité.

Évaluation critique

Les hypothèses clés de la MR concernant la prise concomitante d'une statine et le moment de l'évaluation des critères d'évaluation présentent plusieurs limites qui ont une incidence sur l'hétérogénéité clinique et méthodologique et entraînent une interprétabilité et une généralisabilité limitées des résultats. Bien qu'elles ne soient pas signalées ou prises en considération, ces hypothèses ont probablement une incidence sur les effets thérapeutiques et les résultats de chaque MR, et constituent une source importante d'hétérogénéité dans les essais. Dans la MR, on suppose que les différentes statines présentent une efficacité similaire comme traitement de fond, quelle que soit la dose, et qu'elles ne faussent pas les résultats de la MR; cependant, à la lumière des discussions avec le clinicien expert consulté par l'ACMTS, cette hypothèse ne peut être jugée acceptable. On suppose également que les différences relatives au risque cardiovasculaire et à la gravité n'influencent aucunement les effets relatifs sur le taux de C-LDL, par conséquent, aucun ajustement pour tenir compte des différences dans les caractéristiques initiales n'a été effectué en raison du nombre d'essais et du manque d'uniformité dans la déclaration des caractéristiques. Le moment de l'évaluation utilisé dans la MR est après 24 semaines de traitement, ce qui est jugé acceptable pour les critères d'évaluation liés aux lipides et aux lipoprotéines. Les valeurs en fin d'essai relatives à l'innocuité sont utilisées et considérées comme comparables si la durée du suivi est de 24 semaines ou plus. Les variations de durée des essais influencent sans aucun doute le nombre de patients qui abandonnent l'essai pour diverses raisons, et comme le moment de l'évaluation est fixé à 24 semaines, cela peut miner les effets thérapeutiques réels. En outre, étant donné le schéma posologique bisannuel de l'inclisiran, un moment d'évaluation fixé à 24 semaines peut s'avérer insuffisant pour évaluer les critères d'évaluation de l'innocuité comparativement au schéma posologique correspondant à toutes les deux semaines de l'alirocumab et de l'évolocumab.

Dans l'ensemble, les essais inclus dans la MR seraient statistiquement hétérogènes sur la base d'une valeur de I^2 élevée; toutefois, on ne sait pas vraiment quelle est la source d'hétérogénéité. L'hétérogénéité constatée est probablement attribuable à des différences observées et non observées dans les populations de patients des essais inclus, dans les méthodes d'imputation des données et dans les traitements de fond particuliers permis ou administrés. L'hétérogénéité clinique (surtout les modificateurs de l'effet thérapeutique) ou méthodologique non détectée ou inconnue doit être examinée, car on ne sait pas si l'hypothèse de transitivité est confirmée de manière appropriée.

En général, tous les traitements sont supérieurs au placebo en ce qui concerne tous les critères d'évaluation de chaque scénario de réseau; toutefois, les résultats montrent en général des intervalles de crédibilité extrêmement larges, ce qui remet en cause la précision des résultats.

Autres données probantes pertinentes

La demande du promoteur fait mention de deux autres essais pertinents (ORION-4 et ORION-8), relevés également par l'ACMTS lors de sa recherche dans les bases de données d'essais cliniques. Au moment de cet examen, les résultats de ces deux essais ne sont

pas encore publiés. Ainsi, les essais ORION-4 et ORION-8 ne sont pas pris en compte dans la présente analyse des données probantes disponibles. L'essai ORION-4 vise à évaluer l'efficacité de l'inclisiran à abaisser le risque des EICI que sont la coronaropathie congénitale, l'infarctus du myocarde, l'AVC ischémique mortel ou non mortel ou l'intervention de revascularisation coronarienne urgente, ou le composite de décès des suites d'une coronaropathie congénitale ou d'infarctus du myocarde, et le risque de décès d'origine cardiovasculaire chez les patients atteints d'une MCVA. L'essai ORION-8 est une phase de prolongation des essais ORION-5, ORION-9, ORION-10 et ORION-11 visant à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité à long terme de l'inclisiran chez des patients atteints d'une MCVA, présentant un risque équivalent à la présence d'une MCVA, atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou d'hypercholestérolémie familiale homozygote, qui montrent un taux de C-LDL encore élevé malgré la prise d'hypocholestérolémiants à la dose maximale tolérée. Les résultats de ces essais devraient offrir de nouvelles données probantes pour mieux caractériser le profil d'efficacité de l'inclisiran pour ce qui est des critères d'évaluation cliniques pertinents, de même que fournir des données sur l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'inclisiran.

Données probantes économiques

Tableau 1 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Modèle de Markov
Population cible	Adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou d'une MCVA clinique qui doivent abaisser davantage leur taux de C-LDL malgré un traitement par une statine à la dose maximale tolérée
Traitements	Inclisiran + traitement de référence (défini comme étant la prise d'une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans ézétimibe)
Prix indiqué	Inclisiran, 284 mg : 2 839,28 \$ la seringue préremplie
Cout du traitement	Première année : 8 518 \$ Années suivantes : 5 679 \$
Comparateurs	Patients atteints d'une MCVA : traitement de référence Patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote : traitement de référence; évolocumab + traitement de référence; alirocumab + traitement de référence
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, années de vie
Horizon temporel	Vie entière (40 ans)
Principales sources de données	L'effet du traitement sur le C-LDL repose sur des métaanalyses en réseau pour l'inclisiran (ORION-9, ORION-10, ORION-11), l'évolocumab et l'alirocumab. On suppose que le traitement de référence n'a aucun effet sur le taux de C-LDL.

Aspect	Description
<p>Principales limites</p>	<ul style="list-style-type: none"> • L'effet de l'inclisiran sur les critères d'évaluation cardiovasculaires est très incertain. Les essais cliniques ne montrent pas le bénéfice de survie prévu chez les patients traités par l'inclisiran. Le modèle du promoteur utilise un indicateur de substitution, le C-LDL, pour approximer la relation entre le traitement et le risque cardiovasculaire. • L'efficacité clinique comparative de l'inclisiran et des inhibiteurs de la PCSK9 est très incertaine. On ne dispose d'aucun essai comparatif direct entre l'inclisiran et les inhibiteurs de la PCSK9 et l'incertitude des résultats des métaanalyses en réseau du promoteur est importante. • Le promoteur tient compte des variations relatives, et non absolues, des taux de C-LDL. Le clinicien expert consulté par l'ACMTS aux fins de cet examen indique que les variations absolues seraient une mesure plus appropriée de l'effet chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. • Le risque d'événements cardiovasculaires au départ dans la population modélisée ne reflète peut-être pas le risque observé dans la population canadienne. • On suppose que l'efficacité de l'inclisiran se maintient sur l'horizon temporel de 40 ans du modèle. L'efficacité à long terme de l'inclisiran n'est pas évaluée au-delà de 18 mois de traitement dans les essais cliniques. • Le modèle du promoteur repose sur de mauvaises pratiques de modélisation, empêchant ainsi l'ACMTS de valider pleinement le modèle et ses résultats.
<p>Résultats de la réanalyse de l'ACMTS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dans les nouvelles analyses de l'ACMTS, étant donné le degré élevé d'incertitude des données probantes cliniques comparatives, les intrants sur l'efficacité reposent sur les données probantes directes tirées de l'essai ORION-9 (sous-groupe de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote) et de l'essai ORION-10 (sous-groupe de la MCVA), avec une comparaison par paire entre l'inclisiran en combinaison avec le traitement de référence et le traitement de référence seul. En outre, on suppose une relation similaire entre la réduction du taux de C-LDL et le risque cardiovasculaire, comme on peut l'observer pour l'évolocumab dans l'essai FOURIER. L'ACMTS n'a pas été en mesure de remédier à l'incapacité de tenir compte de l'effet de l'inclisiran sur les variations absolues du taux de C-LDL dans le sous-groupe de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, à l'incertitude concernant le risque d'événements cardiovasculaires au départ et à l'incertitude concernant l'efficacité clinique à long terme de l'inclisiran. • À la lumière des nouvelles analyses de l'ACMTS, l'inclisiran en combinaison avec le traitement de référence demeure plus coûteux et plus efficace que le traitement de référence seul dans les sous-groupes de la MCVA et de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote : <ul style="list-style-type: none"> • ◦ sous-groupe de la MCVA : RCED = 366 650 \$ l'AVAQ (coûts différentiels = 58 286 \$; gain différentiel d'AVAQ = 0,16); • ◦ sous-groupe de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote : RCED = 626 458 \$ l'AVAQ (coûts différentiels = 95 065 \$; gain différentiel d'AVAQ = 0,15). • Une réduction du prix de 83 % serait nécessaire pour que l'inclisiran soit considéré comme optimal à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ dans le sous-groupe de la MCVA, tandis que dans le sous-groupe de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, cette réduction du prix devrait être de 91 %.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; C-LDL = cholestérol des lipoprotéines de basse densité; MCVA = maladie cardiovasculaire athéroscléreuse; RCED = rapport cout/efficacité différentiel

Impact budgétaire

L'ACMTS soulève les limites clés suivantes dans l'analyse du promoteur : le nombre de patients admissibles au remboursement de l'inclisiran par un régime public d'assurance médicaments est sous-estimé, et la pénétration du marché de l'inclisiran est incertaine. La nouvelle analyse de l'ACMTS comprend la modification du pourcentage de patients

admissibles à la couverture des régimes publics d'assurance médicaments pour l'inclisiran, la modification de la proportion de patients ayant reçu un diagnostic d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et la modification du coût du traitement par les statines afin qu'il concorde avec l'évaluation pharmacoéconomique.

À la lumière des nouvelles analyses de l'ACMTS, on s'attend à ce que l'impact budgétaire du remboursement de l'inclisiran soit de 368 202 533 \$ la première année, de 720 442 871 \$ la deuxième année et de 878 899 801 \$ la troisième année, pour un impact budgétaire sur trois ans de 1 967 545 205 \$. L'impact budgétaire sur trois ans du remboursement de l'inclisiran est estimé à 1 962 723 725 \$ pour le sous-groupe de la MCVA et à 4 821 480 \$ pour le sous-groupe de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. L'impact budgétaire estimé est sensible à la prévalence de la MCVA et à la pénétration du marché de l'inclisiran.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Date de la réunion (premier examen) : Le 18 aout 2021

Membres du Comité

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

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion (reconsidération) : Le 26 janvier 2022

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, M^{me} Heather Neville et MM. Dan Dunsky et Bob Gagné.

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.