

## REPATHA<sup>MC</sup>

### *Prévention secondaire des événements cardiovasculaires*

#### **Avis transmis au ministre en juillet 2020**

**Marque de commerce :** Repatha

**Dénomination commune :** Évolocumab

**Fabricant :** Amgen

**Forme :** Solution injectable sous-cutanée (mini-doseur et stylo)

**Teneurs :** 120 mg/ml (3,5 ml) [mini-doseur] et 140 mg/ml (1 ml) [stylo]

#### **Inscription – Avec conditions**

---

##### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Repatha<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments, pour la prévention secondaire des événements cardiovasculaires, si les conditions suivantes sont respectées.

##### **Conditions**

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

##### **Indication reconnue pour le paiement**

- ◆ pour la prévention des événements cardiovasculaires, chez les patients :
  - ayant subi un syndrome coronarien aigu au cours des 24 derniers mois;  
et
  - ayant des taux de cholestérol à lipoprotéines de faible densité (C-LDL)  $\geq 1,8$  mmol/l;  
et
  - dont le contrôle de la cholestérolémie n'est pas adéquat :
    - malgré 3 mois d'utilisation concomitante d'une statine à dose optimale et d'ézétimibe;  
ou
    - malgré 3 mois d'utilisation d'une statine à dose optimale ou d'ézétimibe en raison de contre-indication ou d'intolérance sérieuse à l'un ou l'autre de ces médicaments;  
ou
    - parce que ni une statine ni l'ézétimibe ne peuvent être utilisés, en raison de contre-indication ou d'intolérance sérieuse.

L'essai de deux statines est exigé pour conclure à une intolérance aux statines.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

La durée maximale de l'autorisation initiale est de 4 mois.

Lors des demandes de poursuite du traitement, le médecin doit fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique défini par :

- une diminution d'au moins 40 % de la concentration de C-LDL par rapport à la valeur précédant le début du traitement à l'évolocumab;  
ou
- l'atteinte de la cible des taux de C-LDL.

Les demandes subséquentes sont autorisées pour une durée maximale de 12 mois.

## Évaluation

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'évolocumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G2 (IgG2) humain, qui a une forte affinité de liaison pour la protéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9). Cette protéine dégrade les récepteurs de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL), ce qui augmente la concentration sanguine de C-LDL. En se liant à la PCSK9, l'évolocumab empêche la dégradation de ces récepteurs, si bien que la concentration de C-LDL sanguine est abaissée.

L'évolocumab est notamment indiqué « comme traitement d'appoint au régime alimentaire et au traitement de référence (y compris au traitement d'intensité modérée ou élevée par une statine, seule ou en association avec un autre traitement hypolipidémiant) pour réduire le risque d'infarctus, d'accident vasculaire cérébral ou de revascularisation coronarienne chez les patients adultes atteints d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ». Le fabricant demande le remboursement de l'évolocumab spécifiquement pour les patients ayant subi un syndrome coronarien aigu (SCA) et dont le contrôle de la cholestérolémie n'est pas adéquat malgré l'utilisation à dose optimale d'un traitement hypolipémiant. Il s'agit de la première évaluation de Repatha<sup>MC</sup> par l'INESSS pour la prévention secondaire des événements cardiovasculaires.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

#### Besoin de santé

Une concentration élevée de C-LDL peut accélérer la formation de plaques par le processus d'athérosclérose et ainsi causer une hausse considérable du risque d'événements cardiovasculaires. Ainsi, chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie, une des approches thérapeutiques courantes consiste à abaisser les taux de C-LDL. Le traitement initial de l'hypercholestérolémie est la diète ainsi qu'une statine. Si les cibles de C-LDL ne sont toujours pas atteintes avec la statine à une dose optimale, l'introduction de l'ézétimibe peut alors amener une réduction supplémentaire d'environ 20 % des C-LDL (Canon 2015). Par contre, pour certains patients, cet ajout est insuffisant. Les autres traitements disponibles, tels que les séquestrants de l'acide biliaire et les fibrates, sont peu ou pas efficaces. L'alirocumab (Praluent<sup>MC</sup>), un autre inhibiteur de la PCSK9, est indiqué pour la prévention secondaire des événements cardiovasculaires et a été évalué à des fins de remboursement récemment ([INESSS 2019](#)). Toutefois, il n'est pas actuellement inscrit sur les listes des

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

médicaments. Par conséquent, l'accès à de nouvelles avenues thérapeutiques aux mécanismes d'action complémentaires diminuant un taux de C-LDL de façon significative s'avérerait utile chez ces patients.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude FOURIER (Sabatine 2017) ainsi que trois sous-analyses de cet essai (Sabatine 2018, Murphy 2019, Gencer 2020) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

#### Étude FOURIER

Il s'agit d'un essai de phase III à répartition aléatoire, multicentrique et à double insu, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'évolocumab comparativement au placebo pour la réduction des événements cardiovasculaires. Elle a été réalisée sur 27 564 sujets présentant une maladie athéroscléreuse cliniquement avérée, définie par la présence d'un diagnostic d'infarctus du myocarde (IM), d'accident vasculaire cérébral (AVC) non hémorragique ou d'une maladie artérielle périphérique symptomatique. Ceux-ci devaient aussi avoir, notamment, au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire majeur ou au moins deux autres facteurs de risque cardiovasculaire mineurs prédéfinis. De plus, les sujets devaient avoir des concentrations sanguines de C-LDL  $\geq 1,8$  mmol/l et devaient recevoir une statine d'intensité modérée ou élevée à dose efficace durant au moins quatre semaines. Une stratification a été effectuée selon la région géographique et le niveau basal de C-LDL. Les patients ont été répartis pour recevoir, par injection sous-cutanée, soit l'évolocumab à une dose de 140 mg toutes les deux semaines ou de 420 mg tous les mois (selon la préférence des patients, ces doses étant équivalentes sur le plan clinique) ou un placebo, aux fréquences correspondantes.

Le paramètre d'évaluation principal est un critère composite des premiers événements cardiovasculaires majeurs survenus (*Major Adverse Cardiovascular Events* ou MACE) formé des éléments suivants : un décès de cause cardiovasculaire, un IM, un AVC, une angine instable requérant une hospitalisation ou une revascularisation coronarienne. Le paramètre d'évaluation secondaire clé est un paramètre composite formé des trois premiers éléments du paramètre d'évaluation principal. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), les paramètres ont été testés selon une approche hiérarchisée, dans l'ordre suivant : paramètre primaire composite, paramètre secondaire composite, décès cardiovasculaire, décès de toutes causes, autres paramètres secondaires restants. Les principaux résultats obtenus en intention de traiter, après un suivi médian de 2,2 ans, sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

### Principaux résultats d'efficacité de l'étude FOURIER (Sabatine 2017)

Paramètre d'évaluation <sup>a</sup>	Évolocumab <sup>b</sup> n = 13 784	Placebo <sup>b</sup> n = 13 780	RRI (IC95 %); valeur p
Paramètre principal composite <sup>c</sup>	9,8 %	11,3 %	0,85 (0,78 à 0,92); p < 0,001 <sup>d</sup>
Paramètre secondaire composite <sup>e</sup>	5,9 %	7,4 %	0,80 (0,73 à 0,88); p < 0,001 <sup>d</sup>
Décès de cause cardiovasculaire	1,8 %	1,7 %	1,05 (0,88 à 1,25); p = 0,62 <sup>f</sup>
Décès de toutes causes confondues	3,2 %	3,1 %	1,04 (0,91 à 1,19); p = 0,54 <sup>g</sup>
Infarctus du myocarde	3,4 %	4,6 %	0,73 (0,65 à 0,82); p < 0,001 <sup>g</sup>
Accident vasculaire cérébral	1,5 %	1,9 %	0,79 (0,66 à 0,95); p = 0,01 <sup>g</sup>
Revascularisation coronarienne	5,5 %	7,0 %	0,78 (0,71 à 0,86); p < 0,001 <sup>g</sup>
Angine instable requérant une hospitalisation	1,7 %	1,7 %	0,99 (0,82 à 1,18); p = 0,89 <sup>g</sup>

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Exprimé en pourcentage de patients.

b En ajout à une statine d'intensité modérée ou élevée à dose efficace.

c Comprend le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'angine instable requérant une hospitalisation et la revascularisation coronarienne.

d Comprend le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral.

e Les résultats obtenus sont statistiquement significatifs, avec un seuil prédéfini de signification de 0,05 (test bilatéral).

f Les résultats obtenus sont non statistiquement significatifs, avec un seuil prédéfini de signification de 0,05.

g Les résultats obtenus sont exploratoires en raison de la séquence hiérarchisée.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- L'étude FOURIER est un essai d'un niveau de preuve élevé. Elle est aussi jugée de bonne qualité méthodologique.
- Elle est effectuée sur un nombre suffisant de patients, la répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté.
- La durée de l'étude est suffisante pour répondre aux objectifs principaux, mais ne permet pas d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'évolocumab à long terme.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé approprié dans le contexte d'une étude cardiovasculaire.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été relevés :

- Le placebo est un comparateur adéquat, car l'ézétimibe était peu utilisé au moment de la réalisation de l'étude FOURIER. Cependant, dans le contexte québécois actuel, l'ézétimibe, en ajout aux statines, aurait été le comparateur pertinent.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées et généralement bien réparties entre les groupes. Ceux-ci sont d'un âge médian de 62 ans et sont majoritairement des hommes (75 %). Quatre-vingts pour cent des patients ont eu un IM, environ 19 % ont eu un AVC et environ 13 % sont atteints d'une maladie des artères périphériques. Le temps médian entre l'IM et la répartition aléatoire est d'environ 3,4 ans. Il est à noter que très peu de patients prenaient de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

l'ézétimibe (5 %), ce qui n'est pas la pratique au Québec. En effet, en raison des résultats de l'étude IMPROVE-IT (Cannon) qui ont démontré que l'ajout de l'ézétimibe à une statine réduisait le risque d'événements cardiovasculaires, l'ézétimibe est utilisé au Québec lorsque les statines ne permettent pas d'atteindre les cibles. D'ailleurs, les lignes directrices cardiovasculaires canadiennes (Anderson 2016) recommandent l'ézétimibe comme traitement de deuxième intention pour réduire les C-LDL chez les patients dont les cibles n'ont pas été atteintes avec une statine à une dose maximale tolérée.

- Selon les experts consultés, bien que les niveaux de C-LDL semblent être mieux contrôlés chez les patients de l'étude FOURIER (environ 2,4 mmol/l) que dans la pratique au Québec, la population étudiée est somme toute représentative de celle à traiter à ce stade de la maladie.

Les résultats obtenus démontrent que l'évolocumab diminue de 15 % le risque d'un premier événement cardiovasculaire du paramètre composite principal, comparativement au placebo, chez les patients avec une maladie athéroscléreuse établie. Cette diminution du risque est statistiquement et cliniquement significative. Il est à noter qu'un test d'interaction montre qu'il existe une hétérogénéité dans l'effet de l'évolocumab sur une ou plusieurs composantes du paramètre principal. En effet, les résultats concernant les événements cardiovasculaires individuels de ce paramètre semblent montrer que la diminution du risque d'événements cardiovasculaires majeurs est principalement due à une réduction du nombre d'IM, d'AVC et de revascularisations coronariennes, et non à la diminution de décès cardiovasculaires ou du nombre d'angines instables requérant une hospitalisation. L'évolocumab diminue aussi de 20 % le risque d'événements cardiovasculaires du paramètre secondaire composite comparativement au placebo. Il est important de mentionner que, puisqu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur le risque de décès cardiovasculaire entre les deux groupes, les résultats concernant les événements cardiovasculaires individuels et les décès de toutes causes sont exploratoires, en ce qui concerne la séquence hiérarchisée.

Une analyse prédéfinie de sous-groupes semble montrer, en faveur de l'évolocumab, une ampleur globalement homogène de l'effet du traitement sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs pour les paramètres principal et secondaires. Bien que cette analyse suggère que les patients ayant eu un AVC semblent bénéficier davantage de l'évolocumab (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,70; intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] 0,54 à 0,90 pour le paramètre principal), le test d'interaction global suggère toutefois un effet de traitement homogène dans le sous-groupe selon le type d'événement cardiovasculaire athéroscléreux survenu précédemment (valeur p au-dessus du seuil de signification établi à 0,05). De plus, bien que planifiée, cette analyse est exploratoire et la stratification n'a pas été effectuée selon ce facteur de risque. Il est à noter que bien que l'analyse de sous-groupe selon l'ajout ou non de l'ézétimibe à la thérapie hypolipémiante semble montrer qu'il n'y a pas d'avantage à recevoir l'évolocumab en association avec l'ézétimibe et une statine, il est difficile d'interpréter ces résultats puisqu'il y avait notamment peu de patients dans ce sous-groupe et que cette analyse est exploratoire.

Une analyse ayant pour but d'évaluer les concentrations de C-LDL tout au long de l'étude a aussi été réalisée dans l'étude FOURIER. Les résultats démontrent que l'évolocumab diminue de façon cliniquement et statistiquement significative les taux de C-LDL comparativement au placebo. La diminution moyenne de la concentration de C-LDL à 48 mois dans le groupe évolocumab, comparativement au groupe placebo, était de 59 % (IC95 % 58 à 60 %;  $p < 0,001$ ). Par ailleurs, la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

proportion de patients atteignant le niveau de C-LDL inférieur à 1,8 mmol/l est nettement supérieure dans le groupe traité à l'évolocumab (87 % contre 18 %). Cette différence est également statistiquement et cliniquement significative. Il est à noter que les données suggèrent qu'il y a une corrélation étroite entre la diminution des niveaux de C-LDL et la survenue d'événements cardiovasculaires, et ce, même à de faibles concentrations. Cela est concordant avec ce qui est rapporté dans la documentation scientifique.

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables rapportés avec l'évolocumab sont similaires à ceux rapportés avec le placebo. Des préoccupations en ce qui a trait à une augmentation du risque des effets indésirables neurocognitifs avec les deux inhibiteurs de la PCSK9 ont été signalées dans d'autres études. Toutefois, dans l'étude FOURIER, les atteintes cognitives étaient similaires dans les deux groupes. Bien que les réactions au site d'injection soient plus fréquemment observées avec l'évolocumab, elles demeurent toutefois assez rares (2,1 % contre 1,6 %). Les abandons en raison des effets indésirables sont peu fréquents (moins de 2 %) et semblables entre les groupes. En général, l'évolocumab semble très bien toléré.

### Sous-analyses de l'étude FOURIER

#### *Événements subséquents*

Une analyse prédéfinie des données de l'étude FOURIER a été effectuée (Murphy) dans le but d'évaluer l'efficacité de l'évolocumab à réduire le risque d'un premier événement cardiovasculaire ainsi que les événements subséquents. L'ensemble des patients admis dans l'étude FOURIER a été inclus dans cette analyse. Un total de 4 906 événements cardiovasculaires majeurs du paramètre principal a été observé au cours de l'étude, dont 1 999 (environ 41 %) étaient des événements subséquents. Les résultats de cette étude indiquent que l'évolocumab réduit de 18 % le risque d'événements cardiovasculaires totaux comparativement au placebo (RRI, 0,82; IC95 % 0,75 à 0,90,  $p < 0,001$ ), ce qui conduit à la prévention de 52 événements cardiovasculaires sur 1 000 patients traités sur trois ans. De plus, le risque de survenue d'un événement subséquent avec l'évolocumab est diminué de 26 % comparativement au placebo.

#### *Population ayant subi un IM*

Puisque la demande du fabricant visait une population ayant subi un SCA, une autre analyse prédéfinie de l'étude FOURIER (Sabatine 2018) a été retenue pour cette évaluation. Elle avait pour but d'évaluer l'efficacité de l'évolocumab dans différents sous-groupes, définis selon la présence de trois importants facteurs de risque cardiovasculaire : le délai dans lequel est survenu un IM avant la répartition aléatoire ( $< 24$  mois contre  $\geq 24$  mois), un antécédent d'IM multiples (1 IM contre  $\geq 2$  IM) et la présence ou non d'une coronopathie multivasculaire. La population ciblée dans cette analyse représente la majorité des patients de l'étude FOURIER, soit 81 % ( $n = 22\ 351$ ) des patients inclus.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de cette publication sont les suivants :

- Bien que cette analyse soit prédéfinie, elle est de nature exploratoire.
- Elle est effectuée sur un nombre suffisant de patients.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées et généralement bien réparties entre les groupes. Elles sont similaires à celles des sujets inclus dans l'analyse principale de l'étude FOURIER.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les résultats corroborent ceux de l'analyse principale de l'étude et montrent que l'évolocumab diminue de façon cliniquement et statistiquement significative la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs du paramètre principal (RRI de 0,89; IC95 % 0,82 à 0,96;  $p < 0,001$ ) et secondaire (RRI de 0,82; IC95 % 0,74 à 0,91;  $p < 0,001$ ) chez les patients avec un antécédent d'IM. Toutefois, cette diminution du risque est légèrement inférieure à celle obtenue dans la population totale de l'étude FOURIER. Il est à noter que les résultats suggèrent que la diminution absolue du risque d'événements cardiovasculaires du paramètre principal avec l'évolocumab, comparativement au placebo, est plus importante chez les patients ayant eu un IM moins de 24 mois avant la répartition aléatoire (RRI de 0,80; IC95 % 0,71 à 0,91), comparativement à 24 mois ou plus (RRI de 0,95; IC95 % 0,85 à 1,05), avec un test d'interaction statistiquement significatif ( $p = 0,04$ ). En ce qui a trait aux patients ayant subi plus d'un IM précédemment et à ceux présentant un diagnostic de coronaropathie multivasculaire, le test d'interaction révèle que l'effet différentiel de l'évolocumab dans ces différents sous-groupes de patients est homogène. Par ailleurs, une diminution du risque d'événements cardiovasculaires est négligeable et non significative chez les sujets n'ayant aucun de ces facteurs de risque. Il est important de noter que l'évolocumab a réduit les taux de C-LDL de 59 à 61 %, et ce, indépendamment de la présence ou non des facteurs de risque cardiovasculaire.

Une analyse semblable à celle publiée par Sabatine (2018) a été effectuée (Gencer), mais en ne retenant qu'un seul facteur de risque cardiovasculaire pour définir les sous-groupes de patients, soit le délai dans lequel est survenu un IM avant la répartition aléatoire ( $< 12$  mois contre  $\geq 12$  mois). Les résultats de cette analyse exploratoire suggèrent que les patients ayant subi un IM moins de 12 mois avant la répartition aléatoire bénéficieraient davantage d'un traitement à l'évolocumab que les patients ayant eu un IM plus de 12 mois avant. Les résultats du test d'interaction ne permettent toutefois pas de discriminer les patients selon ce délai (valeur  $p$  au-dessus du seuil de signification établi à 0,05).

### **Perspective du patient**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'association de patients.

### **Perspective du clinicien**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés ci-après proviennent des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Selon les cliniciens, les données obtenues avec l'étude FOURIER sont suffisantes pour démontrer que l'évolocumab diminue le risque de survenue d'événements cardiovasculaires chez des patients ayant une maladie athéroscléreuse avérée. De plus, bien qu'exploratoires, ils considèrent que les résultats obtenus sur la survenue d'IM, d'AVC et de revascularisation coronarienne sont cliniquement importants. Ils sont aussi d'avis que les résultats de l'analyse exploratoire de Sabatine et coll. (2018) effectuée sur les patients ayant eu un IM moins de 24 mois avant la répartition aléatoire sont cliniquement importants et pourraient être extrapolés à la population ayant subi un SCA. En effet, selon les experts, en pratique, l'IM représente la manifestation la plus fréquente du SCA.

En général, les cliniciens sont d'avis que les résultats de l'étude FOURIER sont équivalents à ceux de l'étude ODYSSEY OUTCOMES, qui portent sur l'alirocumab (Schwartz 2018). Ils mentionnent aussi que les anticorps dirigés contre la protéine PCSK9, tels que l'évolocumab et l'alirocumab, sont un ajout

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

important dans l'arsenal thérapeutique pour traiter l'hypercholestérolémie en prévention secondaire d'événements cardiovasculaires.

Les cliniciens sont d'avis que les patients à haut risque de survenue d'événements cardiovasculaires pourraient bénéficier davantage d'une réduction agressive des niveaux de C-LDL avec l'évolocumab. Ils notent que la diminution des taux de C-LDL avec l'ézétimibe est parfois insuffisante pour permettre d'atteindre les cibles thérapeutiques et que l'utilisation d'évolocumab devrait être envisagée pour ces patients.

### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de l'évolocumab est démontrée pour la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse et présentant une hypercholestérolémie.

#### **Motifs de la position majoritaire**

- Les résultats de l'étude FOURIER démontrent que l'évolocumab diminue le risque d'événements cardiovasculaires de 15 % chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse et ayant un taux de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL) de 1,8 mmol/l ou plus, en comparaison du placebo. Cet effet observé semble être principalement dû à la réduction du nombre d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux et de revascularisations coronariennes.
- L'évolocumab ne réduit toutefois pas le risque de survenue d'un décès de cause cardiovasculaire ou d'un décès de toutes causes.
- Une relation entre la diminution de la concentration de C-LDL et la réduction des événements cardiovasculaires est observée avec l'évolocumab.
- Une analyse de sous-groupes suggère que les bénéfices de l'évolocumab observés ont une ampleur globalement homogène sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs pour les paramètres d'évaluation primaire et secondaire, et ce, même selon le type d'événement cardiovasculaire athéroscléreux survenu précédemment.
- Une analyse prédéfinie suggère que l'évolocumab réduirait davantage le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde dans les 24 derniers mois avant l'introduction de l'évolocumab.
- Bien que la demande du fabricant vise la sous-population de patients ayant subi un syndrome coronarien aigu et que les résultats d'une analyse supplémentaire de l'étude FOURIER effectuée sur ce sous-groupe soient cliniquement intéressants, l'INESSS est d'avis que les données actuelles appuient la reconnaissance de la valeur thérapeutique plus largement, soit chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse.
- L'évolocumab est généralement très bien toléré.
- L'évolocumab représente une nouvelle option thérapeutique qui pourrait combler un besoin de santé important chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse et dont l'utilisation d'une statine à dose optimale n'a pas permis un contrôle adéquat de la cholestérolémie.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

#### **Motifs de la position minoritaire**

- Bien que les données actuelles appuient une efficacité incrémentale de l'évolocumab par rapport au placebo chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, il est préférable de ne reconnaître la valeur thérapeutique que pour la sous-population visée par la demande du fabricant, soit chez les patients ayant subi un syndrome coronarien aigu.

#### **JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ**

Le prix de vente garanti de l'évolocumab est de 251,91 \$ par stylo injecteur prérempli de 140 mg et de 545,80 \$ par mini-doseur automatique avec cartouche préremplie de 420 mg. Le coût de chaque période de 28 jours de traitement, à raison d'une administration de 140 mg par voie sous-cutanée toutes les deux semaines avec le stylo ou d'une administration de 420 mg par mois avec le mini-doseur, est de 512 et 546 \$, respectivement. Ce coût s'ajoute à celui du régime pharmacologique hypolipémiant, lequel peut être constitué d'une statine (3 à 43 \$), de l'ézétimibe (5 \$), ou des deux.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-utilité non publiée. Elle a pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'évolocumab comme traitement d'appoint à une statine à la dose maximale tolérée, comparativement à une statine seule, chez les adultes ayant subi un IM et présentant des niveaux de C-LDL élevés. Cette analyse :

- s'appuie sur un modèle de Markov constitué de 12 états de santé, notamment la survenue d'un premier événement cardiovasculaire (ECV), la survenue d'ECV subséquents et les états post-ECV. À tout moment, il est possible de transiter vers l'état de mortalité cardiovasculaire ou celui d'autres causes. Le modèle est également constitué d'états de santé composites permettant la prise en compte des ECV encourus antérieurement;
- porte sur un horizon temporel à vie, à raison de cycles annuels;
- s'appuie sur de nombreuses sources pour documenter les intrants cliniques : la base de données américaine Truven MarketScan (Truven) et celle du National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) pour documenter les caractéristiques et le risque cardiovasculaire de base des patients ainsi que les données de l'étude FOURIER et celles d'une méta-analyse réalisée par le Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTTC) pour documenter l'effet des traitements sur le risque cardiovasculaire;
- inclut des valeurs d'utilité spécifiques à chacun des états de santé tirées de la documentation scientifique (Matza 2015);
- est réalisée selon la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition en médicaments et les coûts associés à la prise en charge des ECV. La perspective sociétale est également présentée, perspective dans laquelle s'ajoutent les coûts indirects en pertes de productivité.

Le RCUI de base du fabricant est estimé à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) lorsque l'évolocumab en ajout à une statine est comparé à une statine seule. Ce résultat est obtenu à partir d'une cohorte de patients ayant subi un IM et dont les caractéristiques ainsi que le risque d'ECV de base sont tirés de bases de données de vie réelle.

De plus, en raison de la reconnaissance de la valeur thérapeutique et de la pertinence clinique de l'administration de l'évolocumab chez l'ensemble des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

athéroscléreuse (MCA), le résultat d'une analyse réalisée par le fabricant chez celle-ci est également rapporté. Il convient de noter que, par rapport au scénario de base, seuls les caractéristiques et le risque d'ECV de base sont modulés, pour tenir également compte des patients n'ayant pas d'atteinte coronarienne aiguë. De plus, ces données proviennent directement de l'étude FOURIER plutôt que de bases de données de vie réelle. Ainsi, lorsque l'efficacité est évaluée chez cette population, le RCUI de l'évolocumab en ajout aux statines est de l'ordre de ■ \$/QALY gagné.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a cependant relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI de la population SCA et de celle MCA, et il a apporté notamment les modifications suivantes :

- Caractéristiques et risque de base des patients : Dans le scénario de référence du fabricant, pour la population SCA précisément, ces données reposent sur celles de vie réelle. Cependant, selon les experts consultés, tant les caractéristiques que le risque d'ECV de base des patients inclus dans l'étude FOURIER semblent plus représentatifs de ceux des patients qui seraient traités dans un contexte québécois, notamment en ce qui a trait à la concentration de C-LDL, à l'âge des patients et à leur consommation d'hypolipémiants. Ainsi, cette source de données a plutôt été retenue dans le scénario de base de l'INESSS pour la population SCA; il convient de rappeler qu'il s'agit d'emblée de la source de données pour la population MCA.
- Mortalité cardiovasculaire : Dans l'analyse du fabricant, il est présumé que l'évolocumab permettrait de réduire le risque de décès de cause cardiovasculaire. En revanche, selon l'INESSS, cet avantage ne peut être retenu puisqu'aucun bénéfice sur ce paramètre n'a été démontré au cours de l'étude FOURIER.
- Distribution des types d'ECV : La survenue d'ECV dans le modèle du fabricant repose sur la probabilité, observée dans le bras placebo de l'essai FOURIER, de survenue du paramètre composite comprenant l'IM, l'AVC non hémorragique et la mortalité cardiovasculaire. Cette probabilité est ensuite désagrégée afin d'obtenir une répartition spécifique à chacun des ECV; la distribution retenue permettant cette désagrégation repose sur la combinaison de données provenant des bases de données de vie réelle Truven et NHANES. Bien que cette approche puisse être adéquate, l'analyse de l'INESSS retient plutôt la distribution spécifique à chacun des ECV, observée directement dans l'étude FOURIER.
- Valeurs d'utilité : Plusieurs des valeurs incluses dans le modèle du fabricant, entre autres celle associée à l'AVC non hémorragique, sont inférieures à celles reconnues et retenues par l'INESSS dans ses évaluations antérieures, alors qu'elles portent sur une population somme toute comparable. Ces valeurs sont notamment tirées d'un rapport du NICE (2014). Puisqu'elles sont toujours jugées appropriées, et dans un souci de concordance, l'INESSS les a plutôt considérées.

Divers éléments relatifs à l'analyse méritent également d'être soulignés; ils sont discutés ci-dessous.

- Population modélisée : Bien que l'analyse principale du fabricant vise les patients ayant subi un SCA, elle ne considère que les patients ayant eu un IM. Cependant, selon les experts consultés, les IM constituent la présentation clinique la plus fréquente et, bien qu'une incertitude puisse exister, il n'y a pas de raison de croire que l'effet de l'évolocumab puisse différer en présence d'un autre type de SCA. Ainsi, les conclusions de cette analyse peuvent être extrapolées à l'ensemble d'une population ayant subi un SCA.
- Modélisation de l'efficacité : À défaut d'utiliser les paramètres d'efficacité observés dans l'étude FOURIER, ceux incorporés au modèle sont tirés d'une méta-analyse évaluant la réduction du

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

risque de survenue d'ECV à chaque réduction d'une mmol/l de C-LDL. Diverses validations, dont une à la demande de l'INESSS, ont été réalisées par le fabricant et ont permis de démontrer une convergence entre les résultats générés par le modèle et ceux observés dans l'étude FOURIER.

- Efficacité de l'évolocumab : Les résultats portant sur la réduction des IM et des AVC non hémorragiques sont rapportés comme étant exploratoires dans l'étude FOURIER, en raison de la séquence hiérarchisée des analyses statistiques. Toutefois, l'INESSS modélise un avantage par rapport aux statines seules, avantage notamment appuyé par le fait que le test d'interaction confirme une hétérogénéité de l'effet de l'évolocumab sur une ou plusieurs composantes du paramètre principal et que l'ampleur observée est jugée cliniquement significative.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

**Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'évolocumab, comme traitement d'appoint à une statine à la dose maximale tolérée, à une statine seule pour la prévention secondaire des événements cardiovasculaires**

Perspective sociétale		$\Delta$ AVG	$\Delta$ QALY	$\Delta$ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
<b>FABRICANT</b>					
SCÉNARIO DE BASE	SCA				
SCÉNARIO ALTERNATIF	MCA				
<b>INESSS</b>					
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES <sup>a</sup>					
1. Caractéristiques et risque d'ECV de base	MCA <sup>b</sup>				
	SCA	0,97	0,95	96 039	100 716
2. Mortalité cardiovasculaire	MCA	0,19	0,35	78 141	222 771
	SCA	0,28	0,46	50 442	109 771
3. Distribution des événements	MCA	0,79	0,77	98 855	129 217
	SCA	1,15	1,09	78 664	71 923
4. Valeurs d'utilité	MCA	0,97	0,89	97 391	109 439
	SCA	1,26	1,17	76 359	65 363
5. Coûts des événements cardiovasculaires <sup>c</sup>	MCA	0,97	0,89	98 883	110 503
	SCA	1,26	1,14	80 718	70 595
6. Coût de traitement du mini-doseur <sup>d</sup>	MCA	0,97	0,89	105 225	117 429
	SCA	1,26	1,14	82 113	71 815
7. Ajustement du risque selon l'historique cardiovasculaire <sup>e</sup>	MCA	0,53	0,60	105 416	175 000
	SCA	0,65	0,76	93 402	122 214
<b>SCÉNARIO DE BASE</b>					
1+2+3+4	MCA	0,16	0,25	83 278	328 316 <sup>f</sup>
	SCA	0,15	0,30	82 537	275 961 <sup>f</sup>
<b>BORNE INFÉRIEURE</b>					
1+2+3	MCA	0,16	0,32	83 278	261 662
	SCA	0,15	0,35	82 537	235 156
<b>BORNE SUPÉRIEURE</b>					
1+2+3+4+5+7	MCA	0,10	0,21	90 932	430 290
	SCA	0,10	0,26	93 218	361 909
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES		La probabilité est de 0 % que le ratio soit $\leq$ 100 000 \$/QALY gagné.			

$\Delta$ AVG : Différence d'années de vie gagnées;  $\Delta$ Coût : Différence de coût;  $\Delta$ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MCA : Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; SCA : Syndrome coronarien aigu.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.

b Aucune modification n'a été apportée puisque le scénario alternatif de l'analyse du fabricant incorpore d'emblée ces données.

c Certains coûts associés à la prise en charge des différents événements cardiovasculaires ont été testés en analyse de sensibilité à partir d'autres sources de données.

d Cette analyse retient le prix de vente garanti associé au mini-doseur plutôt qu'au stylo injecteur prérempli.

e Le risque de survenue d'ECV subséquents est ajusté à la hausse par rapport à celui du premier encouru dans le modèle. La variation de l'ampleur de cet ajustement a été explorée dans cette analyse.

f La perspective de l'analyse a un impact marginal sur les résultats; le RCUI, selon la perspective du MSSS, est de 328 892 \$/QALY gagné pour le scénario MCA et de 276 392 \$/QALY gagné pour le scénario SCA.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable est de 275 961 \$/QALY gagné pour la population ayant eu un SCA. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, il varie de 235 156 à 361 909 \$/QALY gagné. Par ailleurs, il est improbable (0 %) qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné. En ce qui concerne la population globale, à savoir celle ayant une MCA, le RCUI est plutôt de l'ordre de 328 316 \$/QALY gagné.

#### **CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)**

L'inobservance du traitement aux statines est un problème important dans la gestion de la dyslipidémie. En effet, une grande proportion de patients ne prennent pas leur statine en raison d'intolérance, mais aussi de la perception d'un manque d'efficacité (Banach 2016). Les lignes directrices canadiennes recommandent l'utilisation de statines en prévention secondaire d'événements cardiovasculaires; si les cibles de C-LDL ne sont pas atteintes, l'ézétimibe constitue un traitement de deuxième intention (Anderson). À la lumière de ces informations, en raison de son coût de traitement différentiel significatif et du nombre très important de patients ayant fait l'essai d'une statine à la suite d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, l'INESSS juge qu'il serait raisonnable de recommander l'essai d'une statine en association avec l'ézétimibe pendant au moins trois mois, afin d'optimiser le traitement hypolipémiant avant l'utilisation de l'évolocumab. D'ailleurs, les nouvelles lignes directrices américaines sur la gestion du cholestérol (Grundy 2018) recommandent cette pratique basée sur un plus grand recul concernant l'innocuité avec l'ézétimibe ainsi que sur une étude qui simulait une telle stratégie chez une population à haut risque cardiovasculaire (Cannon 2017).

Une analyse réalisée par l'INESSS, reposant sur les données de facturation de la RAMQ et médico-administratives (MED-ECHO) à sa disposition, a permis d'estimer la taille de la population de patients atteints d'une MCA qui serait admissible à l'évolocumab. Elle dépasse largement celle comprenant seulement des patients ayant subi un SCA, initialement estimée par le fabricant. Si l'évolocumab était utilisé chez cette population étendue, des coûts supplémentaires d'environ 567 M\$ seraient attendus sur le budget de la RAMQ. Sur cette base, il apparaît judicieux pour l'INESSS, dans un souci de pérennité du système, de circonscrire son analyse d'impact budgétaire à la sous-population ciblée par la demande du fabricant, à savoir celle ayant subi un SCA. De plus, il convient de noter qu'un délai de 24 mois entre la survenue du SCA et l'introduction de l'évolocumab est jugé adéquat, selon les résultats de l'analyse de l'étude FOURIER (Sabatine 2018).

#### **Analyse d'impact budgétaire**

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement d'une nouvelle indication reconnue à l'évolocumab pour la prévention secondaire des événements cardiovasculaires chez les patients ayant subi un SCA, ayant un taux de C-LDL  $\geq 1,8$  mmol/l et dont la cholestérolémie n'est pas maîtrisée malgré un traitement hypolipémiant optimisé. Elle repose principalement sur des écrits scientifiques, à savoir l'évaluation par l'INESSS de l'alirocumab chez une population comparable ([INESSS 2019](#)). Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

## Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>		
Nombre de patients subissant un SCA par année (3 ans) <sup>a</sup>	s. o.	50 659, 21 821 et 21 949
Pourcentage de couverture RAMQ	s. o.	68 %
Proportion des patients ayant subi un SCA et ayant reçu un traitement par statine <sup>b</sup>	■ %	89 %
Proportion des patients avec des taux de C-LDL $\geq 1,8$ mmol/l (si statine seulement)	s. o.	70 %
Proportion des patients ayant reçu à la fois une statine et l'ézétimibe		
Sans inscription de l'évolocumab	■ %	15 %
Avec inscription de l'évolocumab	■ %	70 %
Proportion des patients qui maintiennent le traitement combiné statine/ézétimibe <sup>c</sup>	s. o.	68 %
Proportion des patients avec des taux de C-LDL $\geq 1,8$ mmol/l (si statine/ézétimibe)	s. o.	49 %
Nombre de patients admissibles à l'évolocumab (3 ans)	■, ■ et ■	18 363, 24 052 et 29 781
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>		
Parts de marché de l'évolocumab (3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	20,4 %, 20,9 % et 21,6 %
Provenance des parts de marché	En ajout aux statines et à l'ézétimibe	En ajout aux statines et à l'ézétimibe
<b>COÛT ANNUEL DE TRAITEMENT<sup>d</sup></b>		
Évolocumab	■ \$	7 096 \$
Ézétimibe	■ \$	181 \$

C-LDL : Cholestérol à lipoprotéine de faible densité; RPAM : Régime public d'assurance médicaments; SCA : Syndrome coronarien aigu; s. o. : Sans objet.

- a La première année inclut les patients ayant subi un SCA dans les 24 derniers mois. Les années 2 et 3 tiennent seulement compte des patients ayant subi un premier SCA au cours de ces années.
- b Pour le fabricant, il s'agit de la proportion de patients qui sont actuellement traités par une statine, alors que pour l'INESSS, il s'agit de la proportion de patients qui ont fait l'essai d'une statine au cours de leur vie.
- c L'INESSS considère que ces patients feront un essai moyen de trois mois d'ézétimibe avant de possiblement le cesser.
- d Le fabricant retient un coût des services professionnels du pharmacien de ■ \$ par mois, alors que l'INESSS considère le coût moyen de 9,28 \$.

Selon le fabricant, un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, les données utilisées ne sont pas totalement applicables à l'analyse réalisée, notamment en raison du délai alloué par l'indication reconnue pour le paiement entre la survenue du SCA et le début du traitement. Ainsi, un ensemble d'hypothèses et d'éléments ont été modifiés par rapport au scénario du fabricant. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre de patients admissibles à l'évolocumab : Le fabricant a obtenu le nombre de patients admissibles à l'évolocumab en retenant les données d'un extrait d'avis précédemment publié par l'INESSS (INESSS 2019). Il considère une rétrospective de ■ mois à la première année pour le repérage des patients ayant subi un SCA et, donc, admissibles à l'évolocumab. Selon l'INESSS, en

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

s'appuyant sur les données de l'étude de Sabatine (2018), une rétrospective de 24 mois à la première année serait plus adéquate afin d'estimer le nombre de patients, période par ailleurs retenue dans l'indication reconnue pour le paiement. Afin de circonscrire cette population, les données de facturation de la RAMQ et médico-administratives (MED-ECHO) ont été utilisées. Cette modification augmente le nombre de patients admissibles à l'évolocumab.

- Proportion des patients ayant reçu à la fois une statine et l'ézétimibe : Dans son analyse, le fabricant estime à ■ % l'utilisation de l'ézétimibe avant l'inscription de l'évolocumab. Les récentes données de facturation de la RAMQ suggèrent plutôt que seulement 15 % des patients ayant subi un SCA et ayant fait l'essai d'une statine ont également utilisé de l'ézétimibe. Cette modification a un effet à la hausse sur l'impact budgétaire.
- Persistance sous ézétimibe : Dans l'analyse du fabricant, il est considéré que les patients faisant l'essai de l'ézétimibe poursuivent tous le traitement. L'analyse de l'INESSS, quant à elle, tient compte d'une proportion qui en fait l'essai, mais qui ne poursuit pas le traitement au-delà d'une période de 3 mois. Ces patients demeurent cependant admissibles à l'évolocumab. Cette modification a un effet à la baisse sur l'impact budgétaire.

**Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement à Repatha<sup>MC</sup> sur la Liste des médicaments pour le traitement des patients ayant subi un syndrome coronarien aigu et présentant une hypercholestérolémie (INESSS)**

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
RAMQ <sup>a</sup>	22 702 757 \$	29 908 946 \$	37 408 526 \$	90 020 229 \$
Nombre de personnes	3 746	4 935	6 173	6 173 <sup>b</sup>
<b>IMPACT NET</b>				
RAMQ <sup>c</sup>	27 667 389 \$	36 117 238 \$	45 104 773 \$	108 889 400 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles <sup>d</sup>			18 007 411 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés <sup>e</sup>			206 419 051 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Elles concernent seulement les ventes de l'évolocumab. L'augmentation de l'utilisation de l'ézétimibe serait quant à elle associée à un impact brut d'environ 5,2 M\$; l'impact brut total serait ainsi de 95,2 M\$ sur 3 ans.
- b Le nombre total de personnes traitées est basé sur l'hypothèse selon laquelle les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien, la marge bénéficiaire du grossiste ainsi que le coût de traitement de l'évolocumab et de l'ézétimibe.
- d Les estimations tiennent compte d'une utilisation de l'ézétimibe qui n'augmenterait pas suivant l'inscription de l'évolocumab (15 % au lieu de 70 %), ce qui diminue de manière importante le nombre de patients traités dans les trois prochaines années (813, 1 070 et 1 339).
- e Les estimations tiennent compte de parts de marché doublées pour l'évolocumab, ce qui augmente le nombre de patients traités dans les trois prochaines années (7 492, 9 870 et 12 345).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 108,9 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de l'évolocumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 6 173 patients seraient traités au cours de ces années. Ces coûts ne sont pas exclusivement attribuables à l'évolocumab; on compte une dépense incrémentale de 11 359 748 \$ associée à 35 859 patients de plus qui feront l'essai de l'ézétimibe en ajout à une statine. Notons que le remboursement de l'évolocumab a été autorisé par la RAMQ dans le cadre de sa mesure du patient d'exception pour 743 patients depuis mai 2019. Cette considération

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

ramène l'estimation de l'impact budgétaire net à 86 M\$, en supposant que le nombre d'autorisations par année n'augmenterait pas.

#### Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'ajout d'une indication reconnue pour le paiement de l'évolocumab, dont le coût de traitement individuel est relativement élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 36,3 M\$ pour le traitement de 4 951 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

#### **Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement de Repatha<sup>MC</sup> – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 36 296 467 \$**

<b>Comparaison</b>		
<b>Coûts en médicaments</b>		
Traitement des patients ayant subi un SCA et présentant une hypercholestérolémie	7 331 \$ en coût additionnel moyen par patient	4 951 personnes
<b>Coûts en soins de santé</b>		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 \$/heure	437 307 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 \$/place	486 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	484 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 \$/jour	150 608 jours

#### **Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à Repatha<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments, pour la prévention secondaire des événements cardiovasculaires des patients ayant subi un SCA et présentant une hypercholestérolémie, si certaines conditions sont respectées.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

#### **Motifs de la position unanime**

- Les résultats de l'étude FOURIER permettent de conclure que l'évolocumab diminue le risque d'événements cardiovasculaires en comparaison du placebo chez les patients ayant eu une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse et ayant un taux de C-LDL  $\geq 1,8$  mmol/l malgré la prise d'une statine à une dose efficace. L'évolocumab ne réduit toutefois pas le risque de survenue d'un décès de cause cardiovasculaire ou d'un décès de toutes causes.
- Une analyse prédéfinie exploratoire de cette étude suggère que l'évolocumab réduirait

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

davantage le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde dans les 24 derniers mois avant l'introduction de l'évolocumab.

- L'évolocumab représente une nouvelle option thérapeutique qui pourrait combler un besoin de santé important chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse.
- Le ratio coût-utilité incrémental de l'évolocumab en ajout à une statine, par rapport à une statine seule, est de 275 961 \$/QALY gagné pour la population ayant eu un SCA et de 328 316 \$/QALY gagné pour celle ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, ce qui en fait une stratégie inefficace.
- L'impact budgétaire net de l'ajout d'une indication reconnue à l'évolocumab pour le traitement des patients ayant eu un SCA est d'environ 108,9 M\$ sur trois ans.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Repatha<sup>MC</sup>, pour le traitement des patients ayant subi un SCA et présentant une hypercholestérolémie, constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

##### Syndrome coronarien aigu

- Chaque réduction de 1 % du prix de l'évolocumab diminue le RCUI de 3 188 \$/QALY gagné et réduit l'impact budgétaire net sur trois ans de 958 715 \$.
- La ministre a sursis à sa décision concernant l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement de l'alirocumab ([INESSS 2019](#)). Advenant que celui-ci soit inscrit sur les listes, il deviendrait également un comparateur pertinent. Bien que l'efficacité et l'innocuité comparatives des deux inhibiteurs du PCSK9 ne puissent être qualifiées, il convient de noter que le coût de traitement par l'alirocumab sur une période de 28 jours (512 \$) est comparable ou inférieur à celui de l'évolocumab, selon le format utilisé pour ce dernier.
- L'impact budgétaire net associé à l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement de l'évolocumab ne s'ajoute pas à celui estimé antérieurement pour l'alirocumab, puisqu'ils visent pratiquement la même population de patients. Il est attendu, advenant l'inscription de ces molécules, qu'elles se partageront le marché de façon quasi équitable. L'impact budgétaire net plus important associé à l'évolocumab est explicable par son critère permettant à des patients ayant subi un SCA dans les 24 derniers mois d'être admissibles au traitement, en comparaison de 18 mois pour l'alirocumab.

##### Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse

- Chaque réduction de 1 % du prix de l'évolocumab diminue le RCUI de 3 753 \$/QALY gagné et, sur la base de l'information présentée ci-dessous, réduit l'impact budgétaire net sur trois ans de 4 806 173 \$.
- L'ajout d'une indication reconnue élargie pour le paiement de l'évolocumab engendrerait un impact budgétaire net de 567 M\$ sur 3 ans pour le traitement de 30 153 patients. Ainsi, à moins d'une réduction substantielle du fardeau économique, les coûts supplémentaires engendrés constitueraient un obstacle à la pérennité du système de santé. De fait, il représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 189,1 M\$, et ce, pour

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

le traitement de 19 999 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Ils représenteraient 437 307 heures de soins infirmiers à domicile, 486 places en hébergement en soins de longue durée, 484 lits en soins palliatifs et 150 608 jours de soins d'urgence. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

- Advenant une entente avec le fabricant permettant une réduction substantielle du fardeau économique, l'indication reconnue proposée pour la prévention des événements cardiovasculaires serait la suivante :
  - ◆ pour la prévention des événements cardiovasculaires, chez les patients :
    - ayant eu une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse;  
et
    - ayant un taux de cholestérol à lipoprotéines de faible densité (C-LDL)  $\geq 1,8$  mmol/l;  
et
    - dont le contrôle de la cholestérolémie n'est pas adéquat :
      - malgré 3 mois d'utilisation concomitante d'une statine à dose optimale et d'ézétimibe;  
ou
      - malgré 3 mois d'utilisation d'une statine à dose optimale ou d'ézétimibe en raison de contre-indication ou d'intolérance sérieuse à l'un ou l'autre de ces médicaments;  
ou
      - parce que ni une statine ni l'ézétimibe ne peuvent être utilisés en raison de contre-indication ou d'intolérance sérieuse.

L'essai de deux statines est exigé pour conclure à une intolérance aux statines.

La durée maximale de l'autorisation initiale est de 4 mois.

Lors des demandes de poursuite du traitement, le médecin doit fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique défini par :

- une diminution d'au moins 40 % de la concentration de C-LDL par rapport à la valeur précédant le début du traitement à l'évolocumab;  
ou
- l'atteinte de la cible des taux de C-LDL.

Les demandes subséquentes sont autorisées pour une durée maximale de 12 mois.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, et coll.** 2016 Canadian cardiovascular society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2016;32(11):1263-82.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

- **Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et coll.** Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
- **Cannon CP, Khan I, Klimchak AC, et coll.** Simulation of lipid-lowering therapy intensification in a population with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol* 2017;2:959-66.
- **Gencer B, Mach F, Murphy SA, et coll.** Evolocumab and cardiovascular outcomes in patients with recent myocardial infarction: Analysis from FOURIER. Affiche présentée à American Heart Association Annual Scientific Sessions de 2019, Philadelphie, PA.
- **Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et coll.** 2018  
AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285-350.
- **Matza LS, Stewart KD, Gandra SR, et coll.** Acute and chronic impact of cardiovascular events on health state utilities. *BMC Health Serv Res* 2015;15:173.
- **Murphy SA, Pedersen TR, Gasiong ZA, et coll.** Effects of the PCSK9 inhibitor evolocumab on total cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: a prespecified analysis from the FOURIER trial. *JAMA Cardiol* 2019;4(7):613-19.
- **National Institute for Health and Care Excellence.** Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease, NICE guidelines [CG181]. [En ligne. Page consultée le 22 juin 2020] <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG181>
- **Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et coll.** Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
- **Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, et coll.** Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: Analysis from FOURIER. *Circulation* 2018;138(8):756-66.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et coll. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).