Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

VYNDAQEL[MC] – Cardiomyopathie causée par une amyloïdose à transthyrétine

Avis transmis à la ministre en mars 2020

Marque de commerce : Vyndaqel
Dénomination commune : Tafamidis
Fabricant : Pfizer
Forme : Capsule
Teneur : 20 mg

Refus d'inscription

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 à la ministre de ne pas inscrire Vyndaqel[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement des adultes atteints d'une cardiomyopathie causée par une amyloïdose à transthyrétine (ATTR-CM).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le tafamidis est un stabilisateur spécifique de la transthyrétine (TTR). Il se fixe avec une forte affinité aux sites de liaison à la thyroxine de la protéine TTR. Il stabilise les tétramères de TTR et ralentit la dissociation en monomères de cette protéine, étape cinétiquement limitante dans le processus pathologique de l'ATTR-CM. Le tafamidis, administré par voie orale, est indiqué pour « le traitement des adultes atteints d'une cardiomyopathie causée par une amyloïdose à transthyrétine (ATTR-CM), sénile ou héréditaire, afin de réduire la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations liées aux manifestations cardiovasculaires ». Il s'agit de la première évaluation de Vyndaqel[MC] par l'INESSS; celle-ci a débuté avant l'octroi de son avis de conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'amyloïdose à transthyrétine (ATTR) est causée par des problèmes de la protéine TTR. Cette protéine est produite principalement dans le foie. Elle transporte la vitamine A ainsi que d'autres substances dans l'organisme. L'altération de la structure de la TTR déstabilise la protéine TTR tétramérique, ce qui entraîne un repliement de la protéine qui forme des fibrilles et des plaques amyloïdes dans les organes et les tissus de l'organisme. Les dépôts amyloïdes peuvent s'accumuler autour du cœur, des nerfs et d'autres parties du corps, ce qui les empêche de fonctionner normalement. Plus spécifiquement, la cardiomyopathie associée à cette pathologie est un trouble progressif débilitant, caractérisé par le dépôt de fibrilles de TTR au niveau du myocarde, ce qui provoque une perturbation progressive de la capacité du cœur à pomper efficacement le sang. Les dépôts dans les ventricules cardiaques conduisent

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 un dysfonctionnement diastolique évoluant vers une insuffisance cardiaque, et, ultimement, à la mort prématurée.

Il existe deux formes distinctes d'ATTR-CM. La première est l'ATTR-CM sénile, qui n'est pas liée à une mutation génétique, et la seconde est l'ATTR-CM héréditaire, causée par une mutation du gène TTR. La prévalence exacte de l'ATTR-CM est inconnue au Québec. La prévalence de la forme sénile serait environ 20 fois plus élevée que celle de la forme héréditaire. En effet, les estimations de prévalence de l'ATTR-CM au Québec sont d'environ 340 personnes et 7 800 personnes pour les formes héréditaires et séniles, respectivement. Il est à noter que ces estimations sont corroborées par Grogan (2017). Finalement, selon ces estimations, la prévalence d'ATTR-CM dépasse largement la borne de la définition de maladie rare, définie comme une maladie touchant moins de 1 personne sur 2 000 (RQMO 2019). En effet, pour les deux formes d'ATTR-CM combinées, environ 1 cas par 1 000 personnes est estimé.

L'ATTR-CM héréditaire est transmise par mode autosomal dominant pouvant affecter plusieurs générations d'une famille. L'ATTR-CM est généralement une maladie d'apparition tardive, avec la survenue des premiers symptômes cardiaques, le plus souvent après l'âge de 60 ans. Il est à noter que la forme héréditaire touche parfois des patients de façon plus précoce, avec des symptômes qui peuvent être observés dès la quarantaine. La forme sénile semble affecter largement plus d'hommes que de femmes. En outre, l'ATTR-CM sénile affecte principalement le cœur, alors que l'ATTR héréditaire peut affecter le cœur isolément ou également affecter plusieurs organes. En effet, les différentes mutations du gène TTR peuvent être associées à des phénotypes variés de la maladie allant d'une pathologie avec une atteinte essentiellement neurologique à un phénotype mixte neurologique et cardiaque, ainsi qu'un phénotype exclusivement cardiaque. Il existe plus d'une centaine de mutations connues du gène TTR et il est attendu que certaines demeurent encore inconnues à ce jour. La mutation V122I est la mutation du gène TTR la plus courante associée à une cardiomyopathie. Celle-ci touche la population d'origine africaine, avec une estimation de la prévalence de 3,5 %, et est associée à une pénétrance d'environ 10 % (Buxbaum 2017). Il est à noter que la corrélation entre les différentes mutations du gène TTR et le phénotype n'est pas clairement établie. Néanmoins, selon Lane (2019), la survie médiane des patients est corrélée avec la forme d'ATTR-CM. La survie médiane chez les patients avec la forme héréditaire spécifique V122I est de 31 mois, de 57 mois chez les patients atteints de la forme sénile et de 69 mois chez les patients atteints de la forme héréditaire associée aux autres mutations que la V122I. Les décès sont causés principalement par une insuffisance cardiaque congestive, un infarctus du myocarde ou une arythmie cardiaque.

Traitement de la maladie

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement qui guérit la maladie. Les traitements de soutien reposent principalement sur la prise en charge des symptômes d'insuffisance cardiaque, notamment la gestion du volume liquidien à l'aide de diurétiques, et d'arythmie cardiaque. Il est à noter que certains médicaments couramment employés pour contrôler de tels symptômes sont parfois contre-indiqués ou doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'ATTR-CM. Par exemple, l'effet inotrope négatif des bêta-bloquants peut conduire à un choc cardiogénique, les bloqueurs des canaux calciques non-dihydropyridine et la digoxine peuvent exacerber l'insuffisance cardiaque en se liant aux fibrilles amyloïdes, et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ainsi que les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine peuvent causer de l'hypotension symptomatique. Dépendamment de la forme d'ATTR-CM et des atteintes spécifiques du patient, une transplantation cardiaque isolée ou une

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).

association de greffes hépatique et cardiaque peuvent être envisagées. Cette pratique serait toutefois peu fréquente au Canada, notamment en raison de l'âge des patients atteints, souvent trop avancé pour être candidat à une greffe, du risque chirurgical important, du besoin d'immunosuppresseurs à vie et de la rareté des organes.

Besoin de santé

Les symptômes cardiaques de l'ATTR-CM incluent notamment l'insuffisance cardiaque, la dyspnée, la fatigue, l'hypotension orthostatique, les syncopes et les arythmies cardiaques, dont la fibrillation auriculaire. Mise à part la prise en charge des symptômes d'insuffisance cardiaque par l'administration de diurétiques, la seule avenue de traitement actuelle pour les patients atteints de l'ATTR-CM est la transplantation du cœur ou la transplantation du foie, qui sont associées à des contraintes et à des risques de complications importants. Les principaux objectifs du traitement de l'ATTR-CM incluent notamment le maintien de la capacité fonctionnelle, la prévention ou l'arrêt de la progression de la maladie, ainsi que la réduction de la mortalité. L'objectif ultime d'un traitement de l'ATTR-CM serait un traitement curatif qui permette de stopper les dépôts amyloïdes et d'éliminer les dépôts de fibrilles déjà présents. Néanmoins, considérant qu'actuellement, aucun traitement modificateur de l'évolution de maladie n'est disponible et qu'il s'agit d'une maladie mortelle associée à des comorbidités, un traitement qui ralentit la progression de la maladie, qui améliore la qualité de vie des patients et qui augmente la survie pourrait contribuer à combler le besoin de santé chez les patients atteints d'ATTR-CM. Ainsi, il existe un besoin de santé important non comblé pour un traitement efficace et bien toléré chez les patients atteints d'ATTR-CM.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, celle de Maurer (2018), qui rapporte les résultats de l'étude ATTR-ACT, a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude ATTR-ACT est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du tafamidis chez des patients atteints d'une cardiomyopathie causée par une ATTR-CM. Cette étude a été réalisée sur 441 adultes atteints de la forme sénile ou héréditaire. Le diagnostic était confirmé par une analyse génétique chez les patients atteints de la forme héréditaire et par immunohistochimie, scintigraphie ou spectrométrie de masse chez les patients atteints de la forme sénile. La confirmation du diagnostic incluait également la présence de dépôts amyloïdes dans les biopsies ainsi que la validation d'un épaississement de la paroi septale interventriculaire en fin de diastole supérieure à 12 mm par échographie cardiaque. Par ailleurs, les patients devaient présenter des antécédents médicaux d'insuffisance cardiaque incluant une hospitalisation antérieure liée à l'insuffisance cardiaque ou des manifestations cliniques d'insuffisance cardiaque ayant nécessité un traitement par diurétique. De plus, les sujets devaient présenter un taux de NT-proBNP supérieur ou égal à 600 pg/ml et avoir un score au test de marche en six minutes (*Six Minute Walk Test,* 6MWT) supérieur à 100 mètres. Les patients avec une insuffisance cardiaque de classe IV de la *New York Heart Association* (NYHA), ou une amyloïdose à chaînes légères, ainsi que ceux avec des antécédents de transplantation du cœur ou du foie, notamment, ont été exclus. Les patients ont été répartis selon un ratio 2:1:2 pour recevoir 80 mg de tafamidis, 20 mg de tafamidis ou un placebo, une fois par jour par voie orale pendant 30 mois.

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 paramètre d'évaluation principal est la comparaison entre les groupes traités combinés et le groupe placebo, basée sur une analyse hiérarchique d'un critère composite incluant la mortalité de toutes causes et la fréquence des hospitalisations liées aux manifestations cardiovasculaires sur une période de 30 mois, selon la méthode de Finkelstein-Schoenfeld. Le contrôle de l'erreur de type I pour la multiplicité des analyses est réalisé par un classement hiérarchique des paramètres secondaires principaux, avec une signification statistique pour un test bilatéral fixée à une valeur p inférieure ou égale à 0,05. Les principaux résultats sur l'efficacité, selon l'analyse sur la population en intention de traitement (ITT), 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 de l'étude ATTR-ACT (Maurer 2018, FDA 2018-A, FDA 2018-B, ClinicalTrials.gov 2019)

Paramètre d'évaluation[a]	Tafamidis (20 mg et 80 mg combinés) n = 264	Placebo n = 177	*Win Ratio*[b], Différence[c] ou RRI[d] (IC95 %) Valeur p
Mortalité de toutes causes et fréquence des hospitalisations liées aux manifestations cardiovasculaires à 30 mois[e]	n. a.	n. a.	1,70[b] (1,26 à 2,29) p = <0,001
Variation du score 6MWT[f,g,] (mètre)	-54,87[h]	-130,55[h]	75,68[c] (57,56 à 93,80) p = <0,001
Variation du score KCCQ-OS[g,i] (point)	-7,16[h]	-20,81[h]	13,65[c] (9,48 à 17,83) p = <0,001
Mortalité cardiovasculaire à 30 mois (%)	24,2	35,6	0,69[d] (0,49 à 0,98) P = 0,038
Mortalité toutes-causes à 30 mois (%)	29,5	42,9	0,70[d] (0,51 à 0,96) p = 0,026
Fréquence moyenne des hospitalisations liées aux manifestations cardiovasculaires (nombre par patient/année)	0,48	0,70	0,68[d] (0,56 à 0,81) p = <0,001

6MWT : *Six Minutes Walk Test*; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; KCCQ-OS : *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary*; n. a. : Non applicable; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Le contrôle de l'erreur de type I pour la multiplicité des analyses est réalisé par un classement hiérarchique des paramètres secondaires principaux, avec une signification statistique pour un test bilatéral fixée à une valeur $p \leq 0,05$. L'ordre d'apparition des paramètres reflète cette hiérarchie.

b *Win Ratio :* Nombre de paires de patients victorieuses (« winners ») ayant reçu le tafamidis divisé par le nombre de paires de patients victorieuses ayant reçu le placebo. La hiérarchie est définie : 1) Si les deux patients sont décédés, le patient ayant survécu le plus longtemps est victorieux; 2) Si un patient est vivant et l'autre pas, le patient vivant est victorieux; 3) Si les deux patients sont en vie, le patient présentant le moins hospitalisations liées aux manifestations cardiovasculaires est victorieux.

c Différence de la moyenne des moindres carrés entre les groupes.

d Rapport des risques instantanés.

e Analyse hiérarchique du critère composite incluant la mortalité de toutes causes et la fréquence des hospitalisations liées aux manifestations cardiovasculaires selon la méthode de Finkelstein-Schoenfeld.

f Test qui mesure la distance qu'une personne est capable de parcourir pendant six minutes sur une surface dure et plane. Plus le score est faible, plus l'atteinte du patient est sévère.

g Paramètres secondaires principaux pour lesquels la variation est mesurée entre le début et le 30[e] mois de l'étude.

h Variation par rapport aux valeurs de base, exprimée selon la moyenne des moindres carrés.

i Questionnaire autoadministré par le patient pour évaluer les répercussions perçues de l'insuffisance cardiaque et du traitement de la maladie sur la vie des patients. Il s'agit d'un score composite incluant quatre domaines : la perception du patient des symptômes d'insuffisance cardiaque, les limitations physiques, les limitations sociales et l'impact des symptômes d'insuffisance cardiaque sur la qualité de vie du patient. Le score varie de 0 à 100 points. Un score plus élevé indique un meilleur état de santé.

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

- Il y a un paradoxe quant à la qualité méthodologique de cette étude. En effet, dans un contexte de maladie rare comme pour la forme héréditaire d'ATTR-CM, il s'agit d'une étude de bonne qualité méthodologique. Néanmoins, pour la forme sénile, qui n'est pas considérée comme une maladie rare, le devis méthodologique est de qualité acceptable, mais relativement faible dans un contexte d'étude de cardiologie.

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 regroupement de patients ayant reçu des doses différentes de tafamidis pour les analyses représente une limite importante et apporte beaucoup d'incertitude sur les résultats.
- Bien que le contexte de maladie rare lors de la rédaction du devis de cette étude imposait certaines contraintes, le regroupement de patients atteints des formes sénile et héréditaire d'ATTR-CM et de patients associés à différentes classes de la NYHA apporte de l'incertitude sur les résultats.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats. Les caractéristiques de base des patients de l'étude sont détaillées de façon acceptable. Néanmoins, la proportion de patients avec la mutation V122I, associée à un pronostic plus sombre, n'a pas été publiée. L'âge moyen des patients est d'environ 74 ans. Ces derniers sont majoritairement des hommes (environ 90 %).
- Les sujets sont généralement bien répartis entre les groupes. Toutefois, malgré une stratification pour la classe NYHA, une proportion plus importante de patients présentant une classe III de la NYHA se retrouvait dans le groupe placebo, comparativement au groupe tafamidis (35,6 % contre 29,5 %). Une différence est aussi présente concernant le délai depuis le diagnostic d'ATTR-CM, avec un délai moyen plus long pour le groupe placebo. Dans les deux cas, ces différences favorisent le traitement actif.
- La représentativité de la population à l'étude par rapport à la population à traiter au Québec est acceptable. Toutefois, la population de l'étude inclut une proportion plus importante de patients avec la forme héréditaire d'ATTR-CM par rapport à ce qui est attendu (environ 24 % contre environ 5 %). De plus, la population de l'étude inclut une plus grande proportion de patients de race noire par rapport à ce qui est attendu (environ 14 % contre environ 5 %). Il est à noter que la population de race noire est associée à une fréquence plus élevée de la mutation V122I.
- L'exclusion des patients présentant une classe IV de la NYHA empêche l'extrapolation des résultats à cette population.
- Le choix du placebo comme comparateur est adéquat puisqu'il n'y a aucun médicament inscrit sur les listes spécifiquement pour le traitement de l'ATTR-CM.
- La durée de l'étude est jugée adéquate.
- Globalement, le paramètre principal de l'étude est jugé acceptable. En effet, bien que la méthode de Finkelstein-Schoenfeld soit moins connue et peu utilisée, celle dont la hiérarchie priorise la survie est jugée adéquate. De plus, les paramètres secondaires principaux de 6MWT et de *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) sont jugés pertinents dans le contexte de la maladie.

Les résultats montrent une diminution de la mortalité de toutes causes chez les patients atteints d'ATTR-CM traités au tafamidis, comparativement au placebo. Cette différence est jugée cliniquement pertinente et significative. Il est à noter que cette distinction apparaît uniquement après un délai de traitement d'environ 18 mois. Ce délai a été jugé acceptable considérant qu'il s'agit d'une maladie d'accumulation et que le médicament agit comme stabilisateur. De plus, les résultats pour le paramètre 6MWT sont en faveur du tafamidis, avec une différence jugée cliniquement significative. Il en va de même pour le paramètre KCCQ qui évalue la qualité de vie des patients. Ainsi, la convergence générale en faveur du tafamidis des différents paramètres d'efficacité soutient l'efficacité du tafamidis. Il est à noter que la seule exception est le paramètre exploratoire évaluant les hospitalisations liées aux manifestations cardiovasculaires chez les patients avec une classe initiale III de la NYHA, dont les résultats sont en faveur du placebo; la proportion de patients hospitalisés pour une manifestation cardiovasculaire s'élevait à 76,9 % comparativement à 58,7 %, respectivement, dans le groupe tafamidis et le groupe placebo.

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).

Bien que le devis méthodologique ne permette pas de tirer des conclusions sur l'efficacité du tafamidis chez les patients atteints d'ATTR-CM associé à une insuffisance cardiaque de classe III de la NYHA, l'ampleur du bénéfice chez ces personnes semble plus modeste. En effet, la réduction du rapport des risques instantanés (RRI) pour la mortalité de toutes causes est plus faible, et inexistante pour la mortalité cardiovasculaire chez cette sous-population. Par ailleurs, le taux d'hospitalisations cardiovasculaires montre un effet délétère du tafamidis par rapport au placebo chez ces patients, avec une hausse statistiquement significative des hospitalisations. Ces éléments constituent une source importante d'incertitudes quant à l'appréciation de l'ampleur du bénéfice du tafamidis chez ces patients.

En outre, la structure de l'étude empêche de tirer des conclusions franches sur la dose optimale de tafamidis à utiliser. Les données actuellement disponibles ne permettent pas de distinguer l'efficacité de la dose de 20 mg par rapport à celle de la dose de 80 mg.

Profil d'innocuité

La fréquence des effets indésirables observés durant l'étude ATTR-ACT est similaire entre les groupes tafamidis 20 mg, tafamidis 80 mg et placebo. Il est à noter que le taux d'abandon lié aux effets indésirables dans les groupes traités au tafamidis (résultats combinés pour les deux doses) est d'environ 20 %, ce qui est surprenant, surtout considérant que le profil d'innocuité ne montre aucun signal d'effets indésirables importants. En effet, il ne semble pas y avoir de signaux alarmants quant à l'innocuité. En définitive, le tafamidis est bien toléré.

Perspective du clinicien

Pendant l'évaluation du tafamidis, l'INESSS a reçu une lettre de la part d'un médecin cardiologue. Les éléments principaux de cette lettre incluent notamment la mention de trois patients ayant reçu un diagnostic d'ATTR-CM qui attendent le remboursement du tafamidis, ainsi qu'une demande d'évaluer le tafamidis de façon prioritaire considérant l'issue fatale de la maladie et l'absence de traitement. De plus, dans le cadre de cette évaluation, une consultation pancanadienne de médecins spécialistes a été menée conjointement par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) et l'INESSS. L'information recueillie a permis d'en savoir plus, notamment sur la maladie, son pronostic et sa prise en charge.

Les cliniciens consultés ont mentionné que l'ATTR-CM sénile est une pathologie dont l'existence est connue depuis plusieurs années par la communauté médicale, mais que sa prévalence est sous-estimée. Cependant, considérant qu'il n'y avait pas de traitement curatif ni modificateur de la maladie, les professionnels de la santé n'étaient pas portés à faire un dépistage intensif de cette maladie jusqu'à maintenant. Advenant l'inscription d'un médicament modificateur de l'évolution de la maladie, il est attendu que le taux de diagnostic de cette maladie augmente. Malgré l'incertitude sur la prévalence exacte de l'ATTR-CM au Québec, les cliniciens ont confirmé que la forme sénile d'ATTR-CM n'est pas une maladie rare. Finalement, advenant l'inscription du tafamidis sur les listes, il est attendu que celui-ci devienne le traitement de première intention et modifie la prise en charge des patients atteints d'ATTR-CM. En effet, il s'agirait du premier traitement modificateur de l'évolution de la maladie. Bien que plusieurs thérapies récentes aient été évaluées ou soient en cours de développement, il est à noter

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).

qu'actuellement, aucune étude ne soutient l'utilisation de combinaison de thérapies pour le traitement de l'ATTR.

Perspective du patient
Pendant l'évaluation de tafamidis, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou de groupe de 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 du tafamidis est démontrée pour le traitement des adultes atteints d'une cardiomyopathie causée par une amyloïdose à transthyrétine (ATTR-CM).

Motifs de la position majoritaire

- Le tafamidis est plus efficace que le placebo pour réduire la mortalité de toutes causes, la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations liées aux manifestations cardiovasculaires chez les adultes atteints d'ATTR-CM. La différence avec le placebo est jugée cliniquement significative. De plus, le tafamidis est plus efficace que le placebo pour ralentir la détérioration fonctionnelle, ainsi que pour ralentir la détérioration de la qualité de vie. La différence avec le placebo pour ces deux paramètres est cliniquement significative.
- Le tafamidis est bien toléré.
- L'ampleur du besoin de santé pour le traitement de l'ATTR-CM est importante. Le tafamidis répond aux principaux besoins de santé des patients atteints de cette maladie, considérant que son efficacité est cliniquement significative et que le niveau d'incertitude de la preuve est jugé acceptable.

Motifs de la position minoritaire

- Compte tenu des estimations de prévalence de la forme sénile d'ATTR-CM, une étude au devis méthodologique plus robuste aurait été requise.
- Les données analysées ne permettent pas de voir le bénéfice de la dose de 80 mg par rapport à celle de 20 mg. Toutefois, des inquiétudes sont soulevées concernant l'innocuité découlant de l'exposition à une dose 4 fois plus élevée, à long terme, dans un contexte de vie réelle.
- Bien qu'il s'agisse d'analyses exploratoires, les résultats chez les patients ayant une insuffisance cardiaque de classe III de la *New York Heart Association* (NYHA) semblent montrer un effet délétère du tafamidis par rapport au placebo pour le taux d'hospitalisations liées aux manifestations cardiovasculaires. De plus, la capacité du tafamidis à réduire la mortalité cardiovasculaire semble nulle chez ces patients. Ces résultats apportent beaucoup d'incertitude quant à l'efficacité et à l'innocuité du tafamidis chez cette population spécifique.

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

Le prix de vente garanti d'une capsule de 20 mg de tafamidis est de [redacted] $. En considérant la posologie quotidienne indiquée de 80 mg, soit 4 capsules de 20 mg, son coût annuel de traitement est de [redacted] $.

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).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental du tafamidis comparativement au placebo pour le traitement des adultes atteints d'une ATTR-CM. Cette analyse a été réalisée en traitant séparément deux sous-populations selon le stade d'insuffisance cardiaque des patients à l'entrée dans l'étude ATTR-ACT, soit une classe I ou II de la NYHA d'une part, et une classe III de la NYHA d'autre part. Les résultats de ces deux sous-populations ont ensuite été combinés et pondérés selon leur proportion respective. Cette approche est justifiée, selon le fabricant, par le fait que la répartition des classes III de la NYHA, notamment, n'était pas bien équilibrée entre les groupes tafamidis et placebo dans l'étude ATTR-ACT et que cela pouvait introduire un biais dans l'analyse des résultats.

Toutefois, en considérant la stratification des résultats de l'étude selon la classe NYHA initiale et l'absence d'interaction entre l'effet sur la survie du traitement et l'appartenance à un de ces stades, l'INESSS a demandé au fabricant de lui soumettre un modèle qui ne considère qu'une seule population globale. Cette nouvelle analyse :

- se base sur un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie selon sept états de santé : quatre états reflétant les différents stades possibles selon la classification fonctionnelle NYHA, deux états liés à la survie après la greffe et enfin, le décès;
- est réalisée selon un horizon temporel de 30 ans, ce qui représente un horizon à vie pour tous les patients;
- s'appuie notamment sur les données cliniques de l'étude ATTR-ACT, plus particulièrement celles du groupe traité au tafamidis 80 mg;
- inclut des valeurs d'utilité provenant d'une analyse *post-hoc* basée sur les données obtenues avec le questionnaire *EuroQol Group 5-Dimension* (EQ-5D) chez les participants de l'étude ATTR-ACT;
- est réalisée selon une perspective d'un système public de santé et de services sociaux dans laquelle sont considérés les coûts directs des traitements, du suivi médical, de la prise en charge de la maladie (selon le stade NYHA), de la gestion de ses effets indésirables, de la greffe cardiaque ainsi que des soins de fin de vie.

Son ratio coût-utilité incrémental s'établit à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] %. À titre informatif, le résultat de l'analyse initiale soumise par le fabricant, qui considérait deux sous-populations combinées et pondérées selon leur proportion respective issue de l'étude ATTR-ACT, s'établit à [redacted] $/QALY gagné.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Des éléments qui ont un impact sur l'estimation du ratio coût-utilité incrémental ont été relevés et, parmi les modifications apportées, notons les suivantes :

- Efficacité du tafamidis après 30 mois : À partir des données de mortalité de toutes causes obtenues à 30 mois dans l'étude ATTR-ACT, le fabricant extrapole sur un horizon temporel à vie la survie des patients. Selon ces hypothèses, la proportion de patients en vie à cinq ans serait de [redacted] %, contre environ [redacted] % chez les patients recevant le placebo. Compte tenu du manque de données à long terme, malgré des données de suivi non publiées encourageantes consultées, une grande incertitude demeure quant à la survie à long terme des patients traités par le tafamidis. Selon l'avis d'experts, le choix d'une extrapolation plus conservatrice serait préférable, comme 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).

distribution Gompertz, générant une survie à cinq ans de 39 %. En analyse de sensibilité, une survie plus faible, soit de 30 % à cinq ans, a été explorée.

- Amélioration sur la classification NYHA : La probabilité pour un patient de passer d'une classe fonctionnelle NYHA à une autre provient des données individuelles de l'étude ATTR-ACT. Considérant le mécanisme d'action du produit, c'est-à-dire de permettre une stabilisation des niveaux de TTR et ainsi de ralentir la progression de la maladie, il a été jugé peu probable de voir des patients améliorer leur classe NYHA. De plus, aucune donnée probante n'est disponible pour appuyer l'hypothèse d'un tel effet. Ainsi, lorsqu'une amélioration est observée, une stabilisation du stade NYHA est plutôt appliquée par l'INESSS.
- Greffe cardiaque : Le fabricant considère, en s'appuyant sur les données de l'étude ATTR-ACT, qu'une certaine proportion de patients seraient admissibles à une greffe cardiaque, et cela, qu'ils aient reçu le tafamidis ou non. Toutefois, selon les experts consultés, compte tenu de l'âge des patients (75 ans à l'entrée du modèle) et de la présence probable d'autres comorbidités, il est peu plausible que ces patients se voient proposer une greffe cardiaque en pratique. Cette possibilité a donc été retirée du modèle par l'INESSS.
- Valeur d'utilité selon le traitement reçu : Pour un même état de santé donné, les patients traités avec le tafamidis voient leur valeur d'utilité différer de celles obtenues chez les patients recevant le placebo. Cette hypothèse se base sur une analyse *post-hoc* effectuée à partir des données EQ-5D de l'étude ATTR-ACT. Considérant que les données de l'étude clinique ne permettent pas de savoir si ces données se distinguent bien selon le traitement reçu, une même valeur d'utilité par stade NYHA a été considérée pour les deux traitements.
- Durée de traitement : Sur la base des données observées dans l'étude ATTR-ACT, le fabricant émet différentes hypothèses afin d'estimer la proportion de personnes en vie qui recevraient le traitement en continu tout au long de l'horizon temporel du modèle. Selon ses hypothèses, [redacted] % des patients en vie à 5 ans recevraient toujours le produit, proportion passant à [redacted] % à 10 ans. Compte tenu des conditions expérimentales de l'étude et du besoin de santé important dans cette maladie, les experts consultés sont d'avis que ces hypothèses devraient plutôt être révisées à la hausse. En s'appuyant sur cet avis, l'INESSS a jugé une distribution log-logistique plus plausible, laquelle fait qu'il y aurait plutôt 45 % des patients toujours en traitement à 10 ans.

Une limite à l'analyse a de plus été relevée. Le modèle considère qu'un patient qui reçoit un traitement au tafamidis continuerait à le recevoir malgré l'atteinte de la classe IV de la NYHA. Or, étant donné que ces patients étaient exclus des études, l'indication de paiement proposée par l'INESSS ne permettrait pas à un patient qui a atteint ce score de continuer à recevoir ce traitement. L'effet de cette limite sur les résultats est toutefois incertain.

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 le tafamidis au placebo pour le traitement des patients atteints de cardiomyopathie causée par une amyloïdose à transthyrétine

Perspective MSSS	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a]				
1. Efficacité du tafamidis après 30 mois				
a. Distribution Gompertz (survie à 5 ans : 39 %)	1,57	1,26	604 460	481 126
b. Ajustement empirique (survie à 5 ans : 30 %)	1,23	1,00	561 750	560 896
2. Amélioration sur la classification NYHA	3,56	2,70	757 925	280 280
3. Greffe cardiaque	3,53	2,68	778 654	290 995
4. Valeurs d'utilité selon le traitement reçu	3,55	2,61	758 262	290 032
5. Durée de traitement	3,55	2,70	779 589	288 578
SCÉNARIO DE BASE				
1a+2+3+4+5	1,41	1,06	615 314	581 187
BORNE INFÉRIEURE				
1a+2+3+5	1,59	1,21	608 114	548 760
BORNE SUPÉRIEURE				
1b+2+3+4+5	1,08	0,83	571 614	690 529
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de 0 % que le ratio soit ≤ 100 000 $/QALY gagné.			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Système public de santé et services sociaux; NYHA : *New York Heart Association*; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

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

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental le plus vraisemblable est de 581 187 $/QALY gagné. Notons qu'en considérant ce scénario de base, le coût moyen non actualisé du tafamidis par patient serait de 635 309 $, et ce, pour 1,5 année de vie gagnée par rapport à ceux qui ont reçu le placebo. Par ailleurs, selon les analyses de sensibilité effectuées, le ratio coût-utilité incrémental pourrait varier de 548 760 à 690 529 $/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)

Il est attendu que l'inscription de traitements qui ciblent l'évolution de l'ATTR-CM aura un impact significatif sur l'ensemble des soins entourant la maladie, y compris les effets sur le dépistage des patients, la sensibilisation des cliniciens et la diffusion de l'information sur la maladie, ce qui pourrait modifier la manière dont les patients sont pris en charge. En effet, pour un grand nombre de patients atteints d'insuffisance cardiaque, l'ATTR-CM fera désormais partie du diagnostic différentiel. En ce sens, advenant l'inscription d'un tel traitement sur les listes, il est attendu que la prévalence de cas diagnostiqués augmente.

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).

Enjeux liés aux tests pour la détection de l'ATTR-CM.

Compte tenu de l'accroissement attendu de la sensibilité des médecins à l'ATTR-CM, sous-jacent à l'inscription de traitements qui ciblent l'évolution de l'ATTR-CM, une pression sur le système de soins est anticipée. Celle-ci touche notamment l'analyse mutationnelle du gène et la scintigraphie. La scintigraphie osseuse employée pour le diagnostic de l'ATTR-CM nécessite l'utilisation d'un radiopharmaceutique différent de celui habituellement utilisé dans les établissements du Québec. Il s'agit du Tc99m-pyrophosphate. Il est à noter que l'approvisionnement de ce radiopharmaceutique peut comporter certaines difficultés, notamment des enjeux de conservation durant le transport, ainsi que des stocks globaux limités. Ces difficultés pourraient être problématiques, particulièrement advenant une hausse considérable de demandes pour ce test.

L'analyse mutationnelle du gène TTR n'est pas inscrite dans le Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) et aucun laboratoire n'est désigné pour offrir le test. Il est toutefois à noter que l'Institut de cardiologie de Montréal peut effectuer un séquençage du gène. Selon les données médico-administratives du MSSS, certains échantillons ont été analysés hors Québec dans la période 2017-2018. Le nombre d'analyses à prévoir advenant l'inscription du médicament sur les listes pourrait devenir substantiel. L'analyse mutationnelle du gène TTR s'avère utile dans l'évaluation du pronostic de la maladie et dans le dépistage de l'ATTR-CM chez les autres membres de la famille.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant, visant le remboursement du tafamidis pour le traitement des adultes atteints d'une ATTR-CM. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi que des postulats découlant de l'avis d'experts. 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
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de personnes âgées de 60 ans ou plus assurées par le régime public d'assurance médicaments	s. o.	1 805 247
Nombre de personnes âgées de 18 ans ou plus assurées par le régime public d'assurance médicaments	3 373 879	s. o.
ATTR-CM DE FORME HÉRÉDITAIRE		
Proportion de personnes de descendance africaine	[redacted] %	4,75 %
Taux de prévalence de la mutation V122I chez les personnes de descendance africaine	[redacted] %	3,43 %
Proportion de personnes de descendance africaine âgées de plus de 60 ans	[redacted] %	s. o.
Taux de pénétrance de la mutation V122I	[redacted] %	7 %
Facteur de correction pour les autres mutations[a]	[redacted]	2,21
Taux de diagnostic (sur 3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	20 %, 30 % et 40 %
Proportion de personnes ayant une classe NYHA IV[b]	s. o.	15 %
Nombre de personnes à traiter (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	77, 116 et 154
ATTR-CM DE FORME SÉNILE		
Taux de prévalence de l'insuffisance cardiaque chez les plus de 60 ans	s. o.	7,3 %
Taux de prévalence de l'insuffisance cardiaque	[redacted] %	s. o.
Proportion avec fraction d'éjection préservée	[redacted] %	44 %
Taux de prévalence de l'ATTR-CM de forme sénile	[redacted] %	13 %
Taux de diagnostic (sur 3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	5 %, 15 % et 25 %
Proportion de personnes ayant une classe NYHA IV[b]	s. o.	15 %
Nombre de personnes à traiter (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	320, 959 et 1 598
POPULATION TOTALE ADMISSIBLE		
Nombre de personnes à traiter (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	397, 1 075 et 1 753
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du tafamidis (sur 3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	90 %, 90 % et 90 %
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût moyen de traitement par patient[c]		
Année 1	[redacted] $	172 218 $
Année 2	[redacted] $	139 639 $
Année 3	[redacted] $	107 430 $

ATTR-CM : Cardiomyopathie causée par une amyloïdose à transthyrétine; NYHA : *New York Heart Association*; s. o. : Sans objet.

a Il correspond à l'ajustement que l'on doit considérer compte tenu du fait que la mutation V122I représenterait, selon le fabricant, [redacted] % de l'ensemble des mutations observées causant la forme héréditaire de la maladie (45 % selon l'INESSS).

b Dans l'analyse du fabricant, les patients progressant en classe NYHA IV poursuivent le traitement. L'analyse de l'INESSS considère que seuls les patients de stade NYHA I, II et III seraient admissibles au tafamidis.

c Il inclut le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Ce coût inclut également les données de survie, de persistance au traitement et d'observance provenant de l'étude ATTR-ACT.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de [redacted] patients, un impact budgétaire net sur trois ans de [redacted] $ est estimé sur le budget de la RAMQ.

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).

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié un ensemble de valeurs et celles présentées ci-après ont le plus d'effet sur les résultats :

- Prévalence de l'insuffisance cardiaque : Selon le fabricant, en se basant sur des données épidémiologiques de Santé Canada et au moyen d'une pondération selon l'âge et le sexe, la prévalence de l'insuffisance cardiaque au Québec serait d'environ [redacted] %. L'INESSS a quant à lui retenu le rapport de surveillance de l'insuffisance cardiaque au Québec de l'INSPQ (Massamba 2019) pour estimer la prévalence chez les patients de 60 ans ou plus. Au moyen d'une pondération selon l'âge, la prévalence chez ces patients a été estimée à 7,3 %. Cette modification augmente le nombre de patients admissibles au tafamidis.
- Proportion d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée : À partir de l'étude de Bhathia (2006) ainsi que d'Owan (2006), le fabricant estime que [redacted] % des cas d'insuffisance cardiaque ont une fraction d'éjection préservée. D'après l'étude d'Andersson (2014), ainsi que l'avis des experts consultés, une proportion de 44 % a été retenue par l'INESSS, car jugée plus représentative de la réalité au Québec. Cette modification augmente le nombre de patients admissibles au tafamidis et ainsi les coûts estimés.
- Prévalence de la forme sénile de la maladie chez les patients ayant une fraction d'éjection préservée : En se basant sur l'avis d'experts et au moyen d'une pondération selon le sexe, le fabricant estime à [redacted] % la prévalence de l'ATTR-CM sénile chez les patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Également selon les experts consultés et, de surcroît, d'après l'étude de Gonzalez-Lopez (2015), une prévalence de 13 % a été retenue par l'INESSS. Cette modification augmente les coûts estimés.
- Facteur de correction pour les autres mutations : Selon l'avis d'experts, la mutation V122I représenterait [redacted] % des mutations observées causant la forme héréditaire de la maladie. Un facteur d'ajustement de [redacted] est ainsi utilisé par le fabricant pour la prise en compte des autres mutations. D'après l'étude de Maurer (2016), cette mutation représenterait plutôt 45 % des cas; un facteur d'ajustement de 2,21 est alors retenu dans l'analyse de l'INESSS pour la prise en compte des autres mutations causant la maladie. Cette modification augmente les coûts estimés.
- Proportion de personnes ayant une classe NYHA IV : Le fabricant considère que les patients ayant une classe NYHA IV seraient admissibles à poursuivre le tafamidis. Or, l'indication de paiement retenue ne permet pas à ces patients d'amorcer ou de continuer à recevoir ce traitement. Selon les experts consultés, ces patients représenteraient environ 15 % des cas d'insuffisance cardiaque. Cette modification diminue les coûts estimés.

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).

Impacts budgétaires de l'inscription de Vyndaqel[MC] sur la *Liste des médicaments* pour le traitement des adultes atteints de cardiomyopathie causée par une amyloïdose à transthyrétine sénile ou héréditaire (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	61 308 836 $	102 029 915 $	185 303 154 $	348 641 905 $
Nombre de personnes	357	967	1 577	1 577[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	61 514 578 $	102 411 361 $	186 036 009 $	349 961 948 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[d]			319 134 277 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[e]			384 958 143 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle tous les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction des prises de parts de marché du tafamidis (70 %, 80 % et 90 %).
e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 10 % des taux de diagnostic.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 350 M$ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription du tafamidis. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 1 577 patients seraient traités au cours de ces années. Notons que le taux de diagnostic est un paramètre très sensible de l'analyse. Bien que les experts aient jugé réalistes les hypothèses émises sur le taux de diagnostic des deux formes de l'ATTR-CM, chaque hausse de 10 % du taux de diagnostic augmenterait l'impact budgétaire net d'environ 35 M$.

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

L'inscription du tafamidis, dont le coût de traitement est élevé, représente pour le système de santé québécois un coût d'opportunité annuel moyen estimé à 116,7 M$ pour le traitement de 967 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.

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).

Coût d'opportunité lié à l'inscription du tafamidis – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 116 653 983 $

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Pour le traitement des patients adultes atteints de cardiomyopathie causée par une amyloïdose à transthyrétine sénile ou héréditaire	120 635 $ en coût additionnel moyen par patient	967 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 $/heure	1 405 469 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 $/place	1 561 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $/lit	1 555 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 $/jour	484 041 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 de ne pas inscrire le tafamidis sur les listes des médicaments pour le traitement des adultes atteints d'une cardiomyopathie causée par une amyloïdose à transthyrétine (ATTR-CM).

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

Motifs de la position unanime

- Bien que le tafamidis soit plus efficace que le placebo pour réduire la mortalité de toute causes, la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations liées aux manifestations cardiovasculaires pour le traitement des adultes atteints d'ATTR-CM, les résultats sont associés à beaucoup d'incertitude. Cette dernière concerne particulièrement l'appréciation de la dose optimale ainsi que l'efficacité et l'innocuité du tafamidis chez les patients présentant une insuffisance cardiaque de classe III de la *New York Heart Association* (NYHA).
- Considérant l'absence de traitement ciblé actuellement disponible, et malgré l'incertitude de la preuve, le tafamidis pourrait contribuer à combler un besoin de santé important.
- Pour le traitement de cette maladie, qui touche actuellement un nombre substantiel et, de surcroît, sous-estimé de personnes avec la forme sénile de la maladie, le coût annuel du tafamidis est très élevé. Il est d'ailleurs jugé comme correspondant à celui d'un médicament pour le traitement d'une maladie rare, ce qui n'est pas le cas.
- Comparativement au placebo, le ratio coût-utilité incrémental du tafamidis est jugé très élevé, ce qui en fait une option non efficiente.
- Bien que la valeur thérapeutique du tafamidis soit reconnue, son inscription engendrerait sur le budget de la RAMQ des coûts très importants, de l'ordre de 350 M$ au cours des 3 prochaines années. Cela repose sur le fait que le coût de traitement est très élevé et qu'un

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).

nombre important de patients à traiter est attendu (1 577 patients).

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du tafamidis aux personnes atteintes d'ATTR-CM ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Chaque réduction de 1 % du prix du tafamidis diminue le ratio coût-utilité incrémental de 5 791 $/QALY et l'impact budgétaire net sur trois ans de 3 487 025 $. À titre indicatif, si le coût quotidien du tafamidis était diminué de 75 %, soit au prix d'une capsule de 20 mg, le ratio serait de 146 853 $/QALY gagné et l'impact net serait de 88,5 M$.
- Advenant une entente d'inscription pour le tafamidis, considérant que l'INESSS en a reconnu la valeur thérapeutique, l'indication reconnue proposée pour le traitement des adultes atteints d'ATTR-CM serait la suivante :
  - pour le traitement des adultes atteints d'une cardiomyopathie causée par une amyloïdose à transthyrétine (ATTR-CM).

    À l'instauration du traitement, la personne :
    - doit avoir un diagnostic confirmé par
      - une confirmation génétique de l'ATTR-CM;
        ou
      - une confirmation d'ATTR-CM par scintigraphie osseuse ou par biopsie cardiaque;

      et
    - doit présenter des antécédents médicaux d'insuffisance cardiaque incluant une hospitalisation antérieure ou des manifestations cliniques qui ont nécessité un traitement avec un diurétique;
      et
    - ne doit pas être atteinte d'insuffisance cardiaque de classe IV de la New York Heart Association (NYHA).

    Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 80 mg de tafamidis une fois par jour.

    La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois.

    Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin doit confirmer que la cardiomyopathie de son patient ne correspond pas à la classe IV de la NYHA. Le renouvellement ne sera pas autorisé en présence d'une cardiomyopathie de classe IV de la NYHA.

    Il est à noter que le tafamidis n'est pas autorisé en combinaison avec un autre médicament modificateur de la maladie utilisé dans le traitement de l'amyloïdose à transthyrétine.

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 RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Andersson C, Vasan RS.** Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. Heart Fail Clin. 2014;10(3):377-88.
- **Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et coll.** Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. New Engl J Med. 2006;355(3):260-9.
- **Buxbaum JN et Ruberg FL.** Transthyretin V122I (pV142I)* cardiac amyloidosis: an age-dependent autosomal dominant cardiomyopathy too common to be overlooked as a cause of significant heart disease in elderly African Americans. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics 2017;19(7):733-42.
- **ClinicalTrials.gov, Bethesda (MD): National Library of Medicine (US**). 3 avril 2019. Identifier NCT 01994889, Safety and Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Cardiomyopathy (ATTR-ACT), Study Results. En ligne. Page consultée le 26 novembre 2019] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01994889?cond=tafamidis&draw=2&rank=10
- **Food and Drug Administration (FDA)-A.** 2 novembre 2018**.** Clinical review(s), Vyndaquel™ & Vyndamax™. [En ligne. Page consultée le 26 novembre 2019] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211996Orig1s000,%20212161Orig1s000MedR.pdf
- **Food and Drug Administration (FDA)-B.** 2 novembre 2018. Statistical review(s), Vyndaquel™ & Vyndamax™. [En ligne. Page consultée le 26 novembre 2019] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211996Orig1s000,%20212161Orig1s000StatR.pdf
- **González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et coll**. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J 2015;36(38):2585-94.
- **Grogan M, d. Siepen FA, Carter JA, et coll.** Estimating population-level prevalence of wild-type and variant transthyretin amyloid cardiomyopathy. J Card Fail 2017;23(8):S73.
- **Jacobson DR, Alexander AA, Tagoe C, et coll.** Prevalence of the amyloidogenic transthyretin (TTR) V122I allele in 14 333 African-Americans. Amyloid 2015;22(3):171-174.
- **Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, et coll.** Natural history, quality of life, and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation 2019;140(1):16-26.
- **Massamba VK, Rochette L, Trépanier P-L, et coll. Institut national de santé publique du Québec. Bureau d'information et d'études en santé des populations.** Surveillance de l'insuffisance cardiaque au Québec: prévalence, incidence et mortalité de 2005-2006 à 2015-2016. Montréal : Institut national de santé publique du Québec; 2019.
- **Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et coll.** Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). J Am Coll Cardiol 2016;68(2):161-72.
- **Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et coll**. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. New Engl J Med 2018;379(11):1007-16.
- **Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et coll.** Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. New Engl J Med. 2006;355(3):251-9.
- **Quarta CC, Buxbaum JN, Shah AM, et coll.** The amyloidogenic V122I transthyretin variant in elderly black Americans. N Engl J Med 2015;372(1):21-9.
- **Regroupement Québécois des maladies orphelines.** 2019. Proposition de stratégie pour les maladies rares au Québec. [En ligne. Page consultée le 2 mars 2020] https://rqmo.org/wp-content/uploads/2019/02/Stratégie-Maladies-Rares-RQMO-fév-2019F.pdf
- **Statistique Canada**. Profil du recensement, Recensement de 2016, produit nº 98-316-X2016001 au catalogue de Statistique Canada. 2017. Ottawa. Québec [Province] et Canada [Pays] (tableau). https://www12.statcan.gc.ca/census-recensement/2016/dp-pd/prof/index.cfm?Lang=F (site consulté le 18 novembre 2019).

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).