

## **GIVLAARI<sup>MC</sup>**

### ***Porphyrie hépatique aigüe***

#### **Avis transmis au ministre en novembre 2021**

**Marque de commerce :** Givlaari

**Dénomination commune :** Givosiran

**Fabricant :** Alnylam

**Forme :** Solution pour injection sous-cutanée

**Teneur :** 189 mg/ml

#### **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'inscrire Givlaari<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de la porphyrie hépatique aigüe (PHA), si les conditions suivantes sont respectées.

##### **Conditions**

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

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

- ◆ pour le traitement prophylactique de la porphyrie hépatique aigüe (PHA) chez les personnes :
  - ayant un diagnostic de porphyrie aigüe intermittente (PAI), porphyrie par déficit en acide delta-aminolévulinique déshydratase (PDA), coproporphyrine héréditaire (CPH) ou porphyrie variegata (PV), avec mutation pathogénique confirmée ou en présence de paramètres biochimiques et cliniques cohérents;  
et
  - présentant des taux urinaires de porphobilinogène (PBG) et d'acide delta aminolévulinique (delta-ALA) au moins quatre fois plus élevés que les limites supérieures à la normale (LSN) ou présentant un taux urinaire de delta-ALA au moins quatre fois plus élevé que la LSN si ces personnes sont atteintes de PDA;  
et
  - ayant eu au moins 4 crises de porphyrie dans les 12 derniers mois qui ont mené à une hospitalisation, une consultation médicale d'urgence ou l'administration d'hémine par voie intraveineuse malgré l'évitement des facteurs précipitants.

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).

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir la preuve d'une réduction du nombre ou de la sévérité des crises, telle qu'une réduction des hospitalisations, de l'utilisation de l'hémine par voie intraveineuse ou des manifestations cliniques.

La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

Les autorisations sont accordées à raison d'une dose maximale de 2,5 mg/kg une fois par mois.

## Évaluation

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le givosiran est un petit acide ribonucléique interférent synthétique (pARNi) qui se lie à l'ARN messager codant pour l'enzyme aminolévulinate synthase 1 (ALAS1) et entraîne sa dégradation dans le foie. Son action permet de diminuer les taux circulants de deux intermédiaires de l'hème, l'acide delta-aminolévulinique (delta-ALA) et le porphobilinogène (PBG), qui sont associés aux survenues de crises et aux manifestations cliniques de la PHA. Il est indiqué « pour le traitement de la porphyrie hépatique aiguë (PHA) chez les adultes ».

### CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Givlaari<sup>MC</sup> par l'INESSS.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

#### Contexte de la maladie

La PHA est un groupe de maladies génétiques rares dont l'incidence de la forme symptomatique serait de 1 à 5 cas par 100 000 personnes à l'échelle mondiale (The Porphyrrias Consortium, European Porphyria Network 2021). Aucune donnée épidémiologique canadienne ou québécoise n'a pu être répertoriée. Cette maladie affecte plus fréquemment les femmes (entre 70 et 90 %), l'âge d'apparition se situe habituellement entre 20 et 40 ans et les symptômes surviennent pour la première fois le plus souvent à la puberté, après les premières menstruations (Anderson 2006, Bonkovsky 2014, Marsden 2015, Neeleman 2018, Schmitt 2018, Gouya 2020, Roblin 2020).

Les porphyries ont toutes en commun le dysfonctionnement partiel de l'une des enzymes impliquées dans la synthèse de l'hème. Peu importe le type de porphyrie, les signes et symptômes présents avec la maladie résultent de l'accumulation anormale des précurseurs intermédiaires de l'hème. Dans le cas de la PHA, les précurseurs qui s'accumulent sont le PBG et le delta-ALA, qui sont considérés comme neurotoxiques et responsables des crises neuroviscérales observées. Il importe de mentionner que plusieurs patients ayant une mutation enzymatique n'ont pas de manifestations cliniques ni d'élévations biochimiques des précurseurs des porphyrines et que certains patients demeurent asymptomatiques malgré un taux élevé de ces derniers.

Pour les patients symptomatiques, les signes et symptômes sont nombreux et varient d'un patient à un autre. Ils peuvent être plus ou moins sévères et inclure des symptômes abdominaux, psychiatriques, neurologiques ou cardiovasculaires. La triade dite classique pour la PHA comprend une douleur

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).

abdominale, des atteintes du système nerveux central et une neuropathie périphérique. Les signes et symptômes de PHA apparaissent graduellement sur plusieurs jours, parfois sous la forme d'un syndrome prodromique. Ils culminent en une crise qui durera plusieurs jours et pourra nécessiter une hospitalisation en soins intensifs. Avec l'amélioration des connaissances et les soins médicaux appropriés, ces crises sont actuellement rarement fatales (Stewart 2012), mais lorsqu'elles sont sévères ou non traitées, elles peuvent laisser des séquelles neurologiques irréversibles et donner lieu à des signes et symptômes chroniques invalidants.

La vaste majorité des patients atteints de PHA subira une ou quelques attaques au cours de leur vie; seule une proportion plus faible de patients (entre 3 et 8 %) aura toutefois plusieurs attaques, soit trois à quatre attaques ou plus par an (Gouya, Balwani 2017). Chez les patients présentant des crises fréquentes, plus de la moitié aura, en dehors des épisodes de crises, des manifestations chroniques quasi quotidiennes de la maladie, y compris la douleur neuropathique, l'anxiété, la fatigue et les nausées (Gouya). À long terme, les patients présentent des risques accrus d'insuffisance rénale, d'hypertension et de cancer hépatocellulaire (Andersson 1996, Andant 1998, Stewart). Ils ont une qualité de vie amoindrie, particulièrement en cas de crises récurrentes (Naik 2020), et leur maladie a des impacts socioéconomiques importants (Millward 2001).

En cas de suspicion d'une PHA, des tests urinaires seront effectués pour mesurer les taux de delta-ALA et de PBG, ce dernier augmentant substantiellement pendant les crises de porphyries, mais pas dans d'autres conditions médicales (Mehta 2020). Ce test est donc considéré comme spécifique et sensible pour l'identification de PHA dans la plupart des circonstances. Un diagnostic de PHA est considéré, plus spécifiquement des sous-types porphyrie aigüe intermittente (PAI), coproporphyrine héréditaire (CPH) ou porphyrie variegata (PV), lorsque les taux de PBG sont quatre fois plus élevés que la limite supérieure normale (LSN). À noter que pour la forme porphyrie par déficit en acide delta-aminolévulinique déshydratase (PDA), les taux urinaires de PBG sont habituellement normaux et ce sont ceux du delta-ALA qui seront plus élevés que la normale (Anderson 2021). Quoique non requis pour établir le diagnostic, des tests génétiques peuvent être effectués par la suite pour confirmer un diagnostic suspecté d'après le tableau clinique et biochimique.

La prise en charge repose principalement sur l'évitement des nombreux facteurs précipitants. Pour le traitement des crises, seule l'hémine par injection intraveineuse (IV, Panhématin<sup>MC</sup>) est homologuée pour « atténuer les crises récurrentes de porphyrie aiguë intermittente ayant un lien temporel avec le cycle menstruel chez les femmes qui y sont prédisposées, lorsqu'on observe ou qu'on soupçonne que le traitement initial par des glucides est inadéquat chez des patientes de 16 ans ou plus ». L'hémine pour injection est disponible par l'entremise d'Héma-Québec. En pratique, elle est toutefois utilisée généralement pour traiter les crises rapidement, même celles non liées aux menstruations (Anderson 2005, Balwani 2017, Stein 2013). De surcroît, bien que non homologuée pour cet usage, l'hémine peut également être utilisée dans une visée prophylactique chez des patients ayant des attaques fréquentes (Balwani 2017). Il existe toutefois peu de données probantes soutenant cette approche clinique (Anderson 2006, Marsden, Neeleman, Schmitt, Gouya). Outre l'hémine et le retrait des facteurs déclencheurs, plusieurs traitements sont utilisés en pratique clinique afin d'abroger la crise, l'administration IV de glucose par exemple, de soulager la symptomatologie variée associée à la PHA et de prévenir les complications de la maladie. Finalement, une transplantation hépatique peut être envisagée en dernier recours.

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).

## **Besoin de santé**

À ce jour, outre la transplantation de foie, il n'existe pas de traitement curatif de la PHA. L'évitement des facteurs précipitants peut toutefois prévenir les crises de porphyrie chez plusieurs patients. De plus, l'hémine IV est généralement un traitement efficace pour traiter les crises et il peut parfois être donné de façon prophylactique, bien que cet usage soit rarement effectué au Québec vu l'absence de données cliniques de grande envergure le soutenant. De plus, son utilisation fréquente comporte un risque d'effets indésirables sérieux, tels l'accumulation de fer et le risque de thrombose. Finalement, l'ensemble des traitements disponibles ne permet pas toujours de prévenir les crises douloureuses et les dommages graduels et irréversibles qui s'ensuivent. Ainsi, pour les patients atteints de crises récurrentes ou sévères, des traitements prophylactiques efficaces et bien tolérés qui diminuent de façon significative la fréquence des crises ainsi que les complications associées tout en améliorant la fonctionnalité et la qualité de vie des patients sont souhaitables.

## **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude ENVISION (Balwani) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié les données intermédiaires à 18 mois de la phase de prolongation de cet essai (Kuter 2020).

### Phase principale

L'étude ENVISION est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de six mois, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du givosiran à celles d'un placebo. Elle a été réalisée sur 94 patients ayant eu un diagnostic de PHA, dont 89 avaient une PAI. Pour être admis, les patients devaient être âgés de 12 ans ou plus, avoir un taux urinaire de delta-ALA ou de PBG élevé (au moins quatre fois la LSN) et avoir eu au moins deux crises composites de porphyrie documentées au cours des six derniers mois. Une crise composite est définie comme conduisant à une hospitalisation, à une visite médicale d'urgence ou à l'administration d'hémine IV au domicile. Pendant l'étude, les patients ne pouvaient recevoir un traitement prophylactique à l'hémine. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le type de PHA (PAI avec mutation identifiée ou autres types), l'utilisation antérieure d'hémine IV ou non et un taux annualisé d'attaques bas ou élevé dans les derniers 12 mois. Pour les patients en traitement prophylactique à l'hémine avant le début de l'étude, un taux annualisé d'attaques bas représentait moins de sept attaques par an et un taux élevé était associé à sept attaques par an ou plus. Pour les patients sans traitement prophylactique à l'hémine, la valeur de coupure était de 12 attaques par an. Les patients ont été répartis en deux groupes pour recevoir en traitement prophylactique un placebo ou le givosiran à 2,5 mg/kg, administrés par voie sous-cutanée une fois par mois, pendant six mois.

Le paramètre d'évaluation principal est le taux composite de crises annualisé (TCA) de porphyrie (y compris de crises nécessitant une hospitalisation, une visite médicale d'urgence ou l'administration IV d'hémine à domicile) chez les patients atteints de PAI pendant la période d'intervention de six mois. Afin d'ajuster pour la multiplicité des analyses, les paramètres secondaires clés ont été évalués selon une séquence hiérarchisée. Les principaux résultats ont été obtenus sur les patients atteints de PAI avec mutation génétique identifiée répartis de façon aléatoire et ayant reçu au moins une dose de givosiran ou de 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).
--

### Principaux résultats d'efficacité de l'étude ENVISION (Balwani 2020)

Paramètre d'efficacité <sup>a</sup>	Givosiran (n = 46)	Placebo (n = 43)	Différence (IC95 %) ou RTI valeur p
TCA moyen <sup>b</sup>	3,2	12,5	-9,3 <sup>c</sup> ; 0,26 <sup>d</sup> p < 0,001 <sup>e</sup>
Taux urinaire de delta-ALA <sup>f</sup>	4,0	23,2	-19,1 <sup>c</sup> p < 0,001 <sup>e</sup>
Taux urinaire de PBG <sup>f</sup>	12,9	49,1	-36,2 <sup>c</sup> p < 0,001 <sup>e</sup>
Nombre moyen de jours annualisé de traitement à l'hémine <sup>g</sup>	6,8	29,7	0,23 (0,11 à 0,45) <sup>h</sup> p < 0,001 <sup>e</sup>

Delta-ALA : Acide delta-aminolévulinique; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; PBG : Porphobilinogène; RTI : Rapport des taux d'incidence; TCA : Taux composite de crises annualisé.

a Paramètres évalués pour les patients atteints de PAI au cours de la phase à double insu de six mois.

b Le TCA moyen inclut les crises nécessitant une hospitalisation, une consultation médicale d'urgence ou l'administration intraveineuse d'hémine à domicile.

c Cette valeur est la différence.

d Cette valeur est un rapport des taux d'incidence.

e Le résultat obtenu est statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,049.

f Taux moyen exprimé en mmol/mol de créatinine selon la méthode des moindres carrés.

g Le nombre moyen de jours annualisé de traitement à l'hémine intraveineux.

h Cette valeur est un rapport des taux (IC95 %) pour la comparaison entre le givosiran et le placebo.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique, sans risque de biais élevé selon l'évaluation effectuée à l'aide de l'outil *Revised Cochrane risk-of-bias tool* (Sterne 2019).
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments jugés pertinents.
- L'étude inclut un nombre suffisant de patients, vu le calcul de taille d'échantillonnage et en considérant qu'il s'agit d'une maladie rare. De plus, il y a un très faible taux d'attrition.
- Le paramètre principal de l'étude est adéquat, car la prévention des crises de porphyrie est un aspect souhaité de la gestion de la maladie. Les paramètres secondaires évaluent également des éléments importants de la maladie, notamment les paramètres biochimiques, l'utilisation d'hémine pour traiter la crise, la douleur, la fatigue et la nausée, de même que la qualité de vie liée à la fonction physique pour les patients atteints de PAI, ainsi que le TCA pour tous les patients atteints de PHA. Toutefois, pour un certain nombre de mesures, les valeurs minimales cliniquement importantes ne sont pas connues pour cette population de patients atteints de PHA. Finalement, l'étude n'a pas évalué l'effet du traitement sur la douleur neuropathique ni sur les complications cardiovasculaires, rénales et hépatiques associées à la maladie, qui sont des paramètres cliniquement pertinents.
- Les caractéristiques des patients sont suffisamment détaillées et globalement bien équilibrées entre les groupes.
- La durée de la phase double insu de l'étude est acceptable pour juger de l'efficacité et de l'innocuité à court terme du traitement. Elle est toutefois insuffisante pour évaluer l'effet du traitement sur la prévention des attaques à long terme, ou pour démontrer un bénéfice du traitement sur les symptômes chroniques ainsi que sur la fonctionnalité et la qualité de vie des patients.

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

- La grande majorité des patients sont des femmes (89 %), ont environ 39 ans d'âge moyen, sont majoritairement caucasiens (78 %) et ont une PAI identifiée par mutation (95 %), ce qui reflète la population en pratique québécoise. Toutefois, il y a 40 % des patients qui ont utilisé l'hémine en prophylaxie et ils ont en médiane un TCA de 8, ce qui diffère de la pratique réelle. Ainsi, cette population semble être plus sévèrement atteinte que la population moyenne ayant une PHA au Québec. Selon les experts consultés, elle serait probablement plutôt représentative d'un petit sous-groupe de patients avec des crises récurrentes.
- Bien que l'étude fût ouverte aux patients âgés d'au moins 12 ans, aucun adolescent n'a été inclus, ce qui limite l'applicabilité des résultats à ce sous-groupe. D'ailleurs, le traitement est homologué au Canada seulement pour les adultes.
- L'analyse principale ne tient pas compte de tous les patients inclus, puisqu'elle a été effectuée seulement chez les sujets atteints de PAI. Bien qu'il s'agisse du sous-type de PHA le plus fréquent, cela pourrait limiter l'extrapolation des résultats aux autres sous-types. Toutefois, une analyse secondaire a été effectuée pour inclure le nombre restreint de patients atteints d'autres sous-types de PHA. De plus, les experts considèrent que, selon la compréhension actuelle de la pathophysiologie, les résultats obtenus avec le givosiran dans cette étude seraient applicables à tous les sous-types.

Les résultats de l'étude ENVISION démontrent que, comparativement à un placebo, un traitement au givosiran pendant six mois réduit le TCA moyen de 74 % chez les patients atteints de PAI, ce qui est considéré comme statistiquement et cliniquement significatif. Cette réduction a été observée dès le premier mois de traitement et s'est maintenue jusqu'à six mois. De plus, une différence en faveur du givosiran comparativement au placebo est observée pour chaque composante du TCA, y compris les crises nécessitant une hospitalisation et celles nécessitant une visite d'urgence, avec une diminution respective de 48 % et de 84 % dans le groupe givosiran, comparativement au groupe placebo. De surcroît, une amélioration statistiquement significative de 73 % du TCA moyen a été observée également chez tous les patients atteints de PHA inclus dans l'étude et traités par le givosiran comparativement au placebo. Finalement, 50 % des patients traités au givosiran n'ont eu aucune attaque de porphyrie, comparativement à 17 % des patients traités par le placebo.

L'amélioration clinique observée avec le givosiran est accompagnée d'une réduction statistiquement significative des taux urinaires médians de delta-ALA et de PBG, soit de 86 et 91 %, respectivement. Cette réduction des paramètres biochimiques est observée moins d'un mois après le début du traitement et se maintient jusqu'à six mois. De plus, le nombre moyen de jours annualisé d'utilisation d'hémine a diminué de 77 % dans le groupe givosiran, comparativement au groupe placebo. Parmi les patients atteints de PAI et selon les méthodes statistiques préspecifiées, le givosiran ne se démarque pas de façon statistiquement significative du placebo pour la variation de la pire douleur ressentie ou de la pire fatigue ressentie, mesurées à l'aide d'une échelle d'évaluation numérique. En raison de la séquence hiérarchisée, les différences entre le traitement au givosiran et le placebo pour les pires nausées et le résumé des éléments physiques du questionnaire court *ShortForm Health Survey* (SF-12) n'ont ainsi pas été testées pour leur signification statistique.

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).

En ce qui a trait à l'innocuité, dans le groupe givosiran, 90 % des patients ont rapporté au moins un effet indésirable comparativement à 80 % de ceux traités par le placebo. Parmi les plus fréquents dans le groupe givosiran par rapport au groupe placebo, il y a les réactions aux sites d'injection (25 % contre 0 %), les nausées (27 % contre 11 %), les maladies rénales chroniques (10 % contre 0 %), la réduction du taux de filtration glomérulaire estimé (DFGe) (6 % contre 0 %), les éruptions cutanées (6 % contre 0 %), les augmentations du taux de l'alanine aminotransférase (ALT) (8 % contre 2 %) et la fatigue (10 % contre 4 %). Le pourcentage d'effets indésirables sérieux était également plus important dans le groupe givosiran que dans le groupe placebo (21 % comparativement à 9 %). Parmi ceux-ci, deux patients du groupe givosiran ont eu une détérioration de leur maladie rénale chronique et un patient a dû abandonner le traitement à cause d'un taux d'ALT élevé (supérieur à huit fois la LSN), qui s'est résolu par la suite. Il importe de mentionner que 13 et 15 % des patients du groupe givosiran (comparativement à 2 et 7 % des patients du groupe placebo) ont eu respectivement un effet indésirable hépatique, y compris des taux d'ALT élevés, et un effet indésirable rénal, soit majoritairement des augmentations de la créatinine ou une réduction du DFGe. Ces effets étaient généralement d'intensité légère à modérée et transitoires, et il n'y a eu aucun décès pendant l'étude. Somme toute, l'innocuité du givosiran semble acceptable lorsqu'il est administré à court terme, bien qu'une surveillance des fonctions hépatique et rénale soit de mise.

#### Phase de prolongation non publiée

Les patients ayant terminé la période à double insu de six mois ont pu poursuivre un traitement en mode ouvert par le givosiran pendant 29 mois, à une dose de 1,25 ou 2,5 mg/kg selon des amendements du protocole; cette phase de prolongation chez les 93 patients admissibles est toujours en cours (Kuter 2020). En plus des éléments soulevés précédemment quant à la validité de l'étude, qui s'appliquent également à cette phase de prolongation, les éléments suivants s'ajoutent :

- Une phase ouverte et non contrôlée par placebo est justifiée et adéquate compte tenu de la durée de l'étude, de l'impact de la maladie sur les patients et des effets observés du traitement avec le givosiran comparativement au placebo dans la phase à double insu. Toutefois, le devis ouvert et l'absence de groupe en parallèle limitent l'interprétation des résultats obtenus.
- L'introduction en cours d'étude de plusieurs amendements modifiant la dose administrée de givosiran ajoute une incertitude aux résultats présentés, qui sont une combinaison des données obtenues avec les deux doses. Cela ne permet pas de bien comprendre l'effet à long terme du givosiran à la dose homologuée de 2,5 mg/kg.

Pour les patients traités de façon continue par le givosiran pendant 18 mois, une réduction soutenue du TCA, des paramètres biochimiques et de l'utilisation de l'hémine a été observée. Environ 60 % d'entre eux ont continué à n'avoir aucune crise pendant la phase ouverte et une amélioration soutenue de la fonctionnalité et de la qualité de vie a été observée. Pour les patients nouvellement traités par le givosiran, dans l'ensemble, des résultats semblables à ceux obtenus avec le givosiran pendant la phase à double insu ont été observés.

Le profil d'innocuité rapporté au cours de cette phase de prolongation est acceptable et semblable à celui préalablement décrit pour le givosiran. Aucun patient n'est décédé et aucun nouvel effet indésirable sérieux lié au traitement n'a été rapporté.

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).

### **Perspective du patient**

Dans le cadre de l'évaluation présente, l'INESSS a reçu une lettre de deux organismes de bienfaisance, l'Association canadienne de porphyrie et l'*American Porphyria Foundation*. Un sondage a été réalisé en 2021 auprès de 26 personnes et des témoignages de patients britanniques, américains et canadiens ayant notamment reçu un traitement au givosiran sont également inclus dans cette perspective.

Les patients considèrent que la PHA est une maladie ayant un impact important sur leur vie et celle de leurs proches. Qu'ils souffrent de crises occasionnelles ou fréquentes, cette maladie affecte leur santé physique et mentale ainsi que leur statut socio-économique. Les symptômes qu'ils ressentent sont multiples et variables, et incluent notamment une douleur abdominale intense, des nausées, une fatigue importante, des faiblesses musculaires ainsi que des atteintes nerveuses qui peuvent mener à la perte de fonction d'un organe ou d'un membre. Compte tenu du fait que les retards de diagnostic sont fréquents, les patients atteints de PHA présentent souvent des symptômes chroniques liés aux complications dues à leur maladie ou au délai d'administration de soins et traitements appropriés.

Parmi les interventions les plus fréquemment recommandées pour le traitement des crises de PHA ou la prophylaxie, les patients mentionnent l'évitement des facteurs précipitants, les surcharges de glucose et l'hémine en perfusion. À ces mesures peuvent s'ajouter également les traitements de la douleur, de l'anxiété et de la dépression. Malgré une certaine efficacité à calmer les crises une fois qu'elles surviennent, les répondants soulignent qu'ils continuent à subir de nombreuses crises, même avec des traitements prophylactiques à l'hémine. Selon eux, un traitement idéal devrait leur permettre de mieux contrôler les crises, prévenir les complications à long terme de leur maladie, être facilement accessible et administré sans accès veineux, hors milieu hospitalier et ne pas engendrer lui-même de complications à long terme.

D'après les témoignages fournis, les patients traités au givosiran ont vu une amélioration profonde de leur condition, notamment en termes de réduction des crises, de prise de médicament anti-douleur, ainsi qu'en termes d'amélioration de la fonction gastrique, de leur santé physique et mentale générale et de leur état de fatigue. Cela s'est traduit par un impact positif sur leur capacité à travailler ou étudier, sur leur vie sociale et sur leurs proches. Certains ont mentionné avoir retrouvé leur vie.

### **Perspective du clinicien**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés ainsi que du rapport de la consultation pancanadienne menée par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) auquel l'INESSS a eu accès.

La PHA est une maladie génétique rare qui demeure sous-diagnostiquée au Québec. Selon les experts consultés, il y aurait présentement moins de 20 patients connus et suivis par des spécialistes pour cette condition. De plus, comme elle a une présentation très variable et qu'il n'existe pas de données propres au Québec, il est difficile de déterminer avec certitude quelles sont les caractéristiques et l'évolution naturelle de la maladie des patients atteints. Il est connu que la sévérité de la maladie et la fréquence des crises ne sont pas corrélées et que la proportion de patients ayant plusieurs crises récurrentes est somme toute faible. Les experts estiment d'ailleurs qu'en ce moment, moins de six patients auraient quatre crises ou plus annuellement. On reconnaît également que cette maladie impose un lourd fardeau aux patients

<p>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).</p>
---

atteints, affectant non seulement leur santé physique, mais également leur santé mentale, leur qualité de vie et leur statut socio-économique, et ce, sans égard à la fréquence ou sévérité des crises.

Lorsque la maladie est prise en charge rapidement et adéquatement, le risque de mortalité liée aux crises est faible et le pronostic est considéré comme bon par les experts consultés. L'accent est mis sur la prévention des crises par le contrôle des facteurs précipitants qui sont nombreux, l'objectif principal pour cette maladie étant d'en diminuer la fréquence. Lorsqu'une crise survient, les traitements habituels se centrent sur le retrait des agents causals, une charge glucidique et l'administration d'hémine par voie IV en milieu hospitalier, traitements généralement efficaces selon les experts consultés. En dehors des crises, l'évitement des facteurs précipitants demeure la pierre angulaire de la prise en charge en pratique courante au Québec. Enfin, on traitera généralement adéquatement les symptômes neurologiques et psychiatriques résiduels par les médicaments usuels.

Selon les experts consultés, la majorité des patients atteints de PHA présentent une fréquence peu élevée de crises et sont bien contrôlés avec les modalités de traitement présentement à leur disposition. Toutefois, certains patients présentent des crises fréquentes ou sévères qui peuvent laisser des séquelles importantes ou nécessiter une prise en charge hospitalière ou une administration accrue d'hémine. Quoique l'hémine IV puisse être utilisée en prophylaxie dans ces sous-populations de patients, il ne s'agit pas d'un usage homologué par Santé Canada et soutenu par des données probantes. De plus, son utilisation comporte certains risques, notamment la surcharge de fer, et requiert un accès veineux central et une administration en milieu hospitalier. Ainsi, il existe un besoin de santé non comblé pour cette petite population de patients.

Le givosiran constitue le premier traitement homologué pour la prévention des attaques de PHA et, selon les experts, serait une option de traitement pour les patients présentant des crises fréquentes lorsque la prévention par l'évitement des facteurs précipitants n'est pas suffisante. Bien que le sous-type de porphyrie le plus fréquemment rencontré au Québec soit la PAI et que la quasi-totalité des patients de l'étude appréciée (Balwani) soient atteints de cette forme, les experts considèrent que, selon la compréhension actuelle de la pathophysiologie de la PHA, les résultats obtenus avec le givosiran dans cette étude seraient applicables à tous les sous-types. De plus, compte tenu de la variabilité de présentation de la maladie d'un patient à l'autre et chez un même patient, et considérant l'impact sur la qualité de vie et la fonctionnalité que peut avoir parfois une seule crise sévère, certains cliniciens estiment qu'il est difficile de définir le nombre minimal de crises requis avant d'envisager le givosiran, puisque quelques patients pourraient bénéficier du traitement même en présence de moins de quatre crises par an. Cependant, les données de l'étude ENVISION n'informent que sur les risques et bénéfices du givosiran tels qu'observés chez une population subissant plusieurs crises, soit deux crises ou plus au cours des six mois précédant le début de l'étude. Il devient alors difficile de spéculer sur ces éléments chez une population moins affectée, ayant une fréquence de crises inférieure ou plus irrégulière. Par ailleurs, l'évaluation des crises sur une année est plus à même de documenter de façon juste la récurrence de ces dernières.

En plus de la sévérité des crises, l'impact sur la qualité de vie de même que la présence de comorbidités ou de contre-indications ou d'intolérance à l'hémine constituent des aspects cliniques additionnels importants à considérer. Les experts s'attendent à ce qu'une réponse au traitement se traduise par une réduction des crises, des hospitalisations et de l'utilisation d'hémine. En outre, selon eux, compte tenu

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).

des connaissances actuelles sur la maladie, il est plausible que les bénéfices cliniques se maintiennent à long terme et se traduisent par une amélioration de la qualité de vie, de la fonctionnalité et de la productivité des patients. La réponse à la médication devrait être évaluée d'une à deux fois par année et le traitement discontinué en cas d'absence de réponse, d'effets indésirables ou encore à l'approche de la ménopause chez des patientes avec une maladie stable.

Enfin, les experts mentionnent que l'établissement du diagnostic, la prise en charge du patient ainsi que la prescription du traitement sont habituellement multidisciplinaires, impliquant notamment des neurologues, hématologistes et généticiens. Par ailleurs, l'administration du givosiran est réservée aux professionnels de la santé.

### **Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique**

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- La PHA est une maladie génétique rare dont la présentation clinique est hétérogène et pour laquelle aucun traitement curatif n'est disponible. L'évitement de certains facteurs précipitants permet de prévenir les crises de porphyrie pour plusieurs patients et, en cas de crises, il existe des traitements efficaces, dont l'hémine IV. Ce traitement peut parfois être donné de façon prophylactique, bien que cet usage ne soit pas appuyé par des études de grande envergure, et un risque d'effets indésirables non négligeables est présent. Finalement, le traitement non spécifique des symptômes résiduels suivant une crise, telle la douleur, est généralement suffisant.
- Certains patients ont des crises fréquentes ou sévères gardent des séquelles malgré une approche préventive et thérapeutique adéquate. Il existe donc un besoin non comblé important pour ce sous-groupe de patients.
- L'étude ENVISION est une étude de bonne qualité méthodologique qui comporte certaines limites, dont sa courte durée.
- Les données cliniques démontrent qu'un traitement de six mois au givosiran comparativement au placebo diminue le TCA d'environ 75 %, les taux urinaires de PBG et de delta-ALA de 91 et 86 % respectivement, de même que l'utilisation d'hémine IV de 77 % chez des patients avec un diagnostic de PAI et au moins deux crises dans les six derniers mois. Les experts consultés jugent que ces améliorations sont cliniquement importantes. Toutefois, l'étude n'a pas permis d'évaluer l'effet du traitement sur la douleur neuropathique ainsi que les complications cardiovasculaires et hépatiques. De plus, l'étude n'a pas démontré d'amélioration significative de la douleur, la nausée, la fonctionnalité et la qualité de vie des patients.
- Les données intermédiaires à 18 mois de la phase ouverte de prolongation montrent, dans l'ensemble, des améliorations soutenues dans le temps avec le givosiran en ce qui concerne la fréquence des crises, les taux de delta-ALA et de PBG, outre la réduction de l'utilisation d'hémine IV. De plus, cette analyse suggère une amélioration de la qualité de vie des patients. Ces données sont toutefois jugées insuffisantes pour statuer sur les bénéfices du traitement à long terme vu la nature du devis.
- Malgré les risques hépatiques et rénaux, le profil à court terme est jugé acceptable. Une incertitude demeure quant à l'innocuité à long terme, le traitement pouvant être utilisé vraisemblablement au-delà de 18 mois en pratique.

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 givosiran répond partiellement aux attentes que les patients ont mentionnées, soit un meilleur contrôle des crises, une facilité d'accès, une administration du traitement sans accès veineux ou faite en milieu hospitalier et un traitement n'engendrant pas lui-même de complications. Avec les données disponibles, il n'est pas possible de connaître son efficacité et son innocuité à long terme ou s'il permet de prévenir les complications à long terme de la maladie.
- Selon les cliniciens consultés, les bénéfices escomptés avec le traitement au givosiran pour cette population de patients (soit ceux ayant un diagnostic établi et qui sont atteints d'au moins quatre crises par an) sont jugés supérieurs aux risques à court terme. De plus, selon eux, le givosiran a le potentiel d'améliorer la fonctionnalité et la qualité de vie des patients au-delà de ce qui est possible avec les traitements actuels. Toutefois, le peu d'information quant à l'évolution naturelle de la maladie et l'hétérogénéité de sa présentation ne permettent pas de déterminer facilement quels patients bénéficieront le plus de ce traitement à long terme.

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

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de givosiran est reconnue pour le traitement prophylactique de la porphyrie hépatique aigüe (PHA) chez l'adulte.

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

- Les données évaluées permettent de reconnaître que le givosiran est efficace et sécuritaire à court terme.
- Une étude de bonne qualité démontre que le givosiran est plus efficace que le placebo pour diminuer le taux composite de crises annualisé moyen chez les patients atteints de PHA et présentant au moins deux crises sur une période de six mois. Le givosiran est également plus efficace que le placebo pour diminuer les taux urinaires de porphobilinogène et d'acide delta aminolévulinique et le nombre moyen de jours annualisé d'utilisation d'hémine administrée par voie intraveineuse. Bien que l'étude n'ait pas démontré de bénéfice du traitement sur les symptômes chroniques, la fonctionnalité et la qualité de vie des patients, les membres sont d'avis que l'effet du traitement est cliniquement important.
- Le profil d'innocuité à court terme du givosiran est somme toute acceptable.
- Le givosiran représente une nouvelle option de traitement pour les patients ayant des crises récurrentes, soit au moins quatre crises dans les 12 derniers mois, et pourrait combler en partie un grand besoin de santé. Bien qu'un besoin d'élargir l'accès à certains patients ayant des crises moins fréquentes, mais sévères, ait été exprimé par les cliniciens, les membres estiment que les données soumises ne permettent pas de justifier une telle approche. Ils insistent également sur la pertinence de poursuivre l'évitement des facteurs précipitants et le maintien des traitements actuels pour la prise en charge des crises aigües, peu importe l'utilisation du givosiran ou non.

#### **JUSTESSE DU PRIX**

Le prix de vente garanti d'une fiole contenant 189 mg de givosiran est de 64 454,30 \$. À la posologie mensuelle de 2,5 mg/kg, le coût de traitement annuel d'une personne ayant un poids corporel de moins de 76 kg est de 773 452 \$. Au-delà de ce poids, deux fioles sont requises pour obtenir la dose

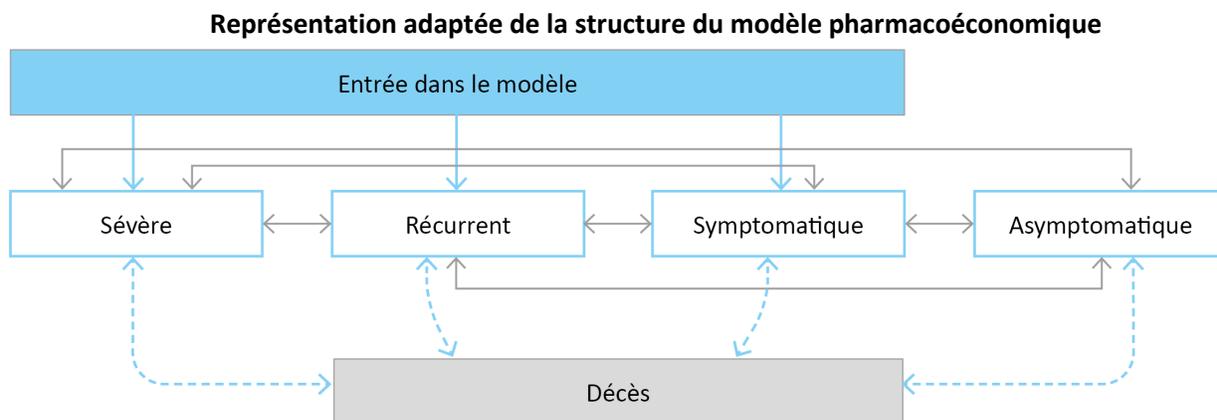
Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection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

recommandée; le coût annuel est dans ce cas de 1 546 903 \$. Ces coûts tiennent compte des pertes en médicament.

#### RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût utilité incrémental (RCUI) du givosiran comparativement aux meilleurs soins de soutien, pour le traitement prophylactique de la PHA. Cette analyse :

- se base sur le modèle de Markov à cinq états de santé, illustré par la figure ci-dessous :



Les paramètres suivants ont été considérés pour chaque état de santé : TCA et prévalence des symptômes chroniques.  
TCA : Taux de crise annualisé; PHA : porphyries hépatiques aiguës

- porte sur un horizon temporel de 59 ans, soit un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients, scindé en cycles de 6 mois;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude ENVISION. L'efficacité du givosiran observée entre le 12<sup>e</sup> et le 18<sup>e</sup> mois de l'étude clinique (correspondant aux six derniers mois) est ensuite reproduite à chaque cycle jusqu'à la cinquième année et, au-delà, les patients sont maintenus dans l'état de santé atteint. Pour les patients ayant reçu le placebo, ils sont maintenus dans leur état dès le 2<sup>e</sup> cycle du modèle (soit après le 6<sup>e</sup> mois);
- retient une valeur d'utilité propre à chacun des quatre états de santé de la maladie, obtenue à partir d'un construit qui tient compte de plusieurs paramètres. Brièvement, une valeur d'utilité dérivée de la documentation scientifique est considérée, valeur correspondant à celle de la population générale (Guertin 2018). À celle-ci est appliqué un premier décrétement d'utilité lié à une crise (Gouya) ainsi qu'un second lié aux manifestations chroniques à long terme (douleurs, manifestations neurologiques et symptômes psychiatriques) (Ara, Brazier 2011, McDermott 2006, Sullivan 2011). Puisque le nombre moyen de crises et l'intensité des manifestations chroniques varient en fonction de l'état de santé, plus l'intensité de la maladie évolue vers l'état sévère, plus l'ampleur du décrétement augmente. Par ailleurs, une désutilité pour les aidants naturels a été considérée pour chacun des états de santé; elles sont issues d'une étude sur la sclérose en plaques (Acaster 2013), sur la base que la sclérose en plaques est elle aussi une maladie chronique, souvent associée avec une hausse de la dépendance vis-à-vis d'autrui pour les activités quotidiennes et avec un besoin croissant de soins à domicile;

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).

- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments ainsi que ceux associés aux visites médicales d'urgence et aux hospitalisations. Ces deux derniers sont majoritairement influencés par le coût du traitement aigu des crises, à savoir de l'hémine intraveineuse. À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects en perte de productivité des patients ainsi que des proches aidants.

Selon l'approche probabiliste du fabricant, le givosiran constitue une stratégie [REDACTED] comparativement aux meilleurs soins de soutien; il permet un [REDACTED] années de vie pondérées par la qualité (QALY) pour un coût [REDACTED] \$. Celui-ci reste [REDACTED] dans toutes les analyses de sensibilité effectuées. Par ailleurs, la probabilité que le RCUI moyen soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné est respectivement de [REDACTED] et [REDACTED] %.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. En effet, la structure du modèle représente bien, par ses états de santé, l'évolution naturelle de la maladie, les événements pertinents pouvant affecter la qualité de vie des patients ainsi que son traitement actuel. Il a cependant relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et a effectué des analyses avec les modifications suivantes :

- Profil des patients inclus dans l'analyse : L'analyse proposée par le fabricant porte sur les données de l'étude ENVISION, laquelle inclut des patients ayant eu au moins deux crises composites de porphyrie documentées au cours des six derniers mois. Cependant, lorsque le nombre de crises modélisé est rapporté sur une base annuelle, cela fait qu'environ [REDACTED] % des patients ont présenté moins de quatre crises dans l'année précédant le début de leur traitement. Pour respecter la population pour laquelle une valeur thérapeutique a été reconnue par l'INESSS, ce sous-groupe de patient a été retiré de cette analyse.
- Efficacité : La méthodologie employée par le fabricant afin d'extrapoler les données d'efficacité du givosiran au-delà des 18 mois de l'étude ENVISION fait qu'au cours des 3,5 années suivantes, certains patients continuent de s'améliorer quant au nombre de crises qu'ils subissent. En l'absence de données cliniques appuyant cette hypothèse, et au vu des courbes qui semblent tendre vers une absence d'amélioration statistiquement et cliniquement significative dans les 18 mois de traitement, l'INESSS a plutôt considéré que la fréquence annuelle des crises serait stabilisée au-delà de cette période.
- Valeurs d'utilité : Celles proposées par le fabricant pour les quatre états de santé sont des construits qui découlent chacune de l'intégration de plusieurs décrets d'utilité obtenus à partir de publications variées. À cette méthodologie de nature incertaine s'ajoute le fait que les décrets liés aux manifestations chroniques ont été recueillis auprès des patients ayant différentes atteintes sous-jacentes, autres que la PHA. Au cours de l'étude ENVISION, uniquement durant la phase en double aveugle, le questionnaire *EuroQoL Group 5-Dimension* (EQ-5D) a permis de recueillir les données auprès des patients, permettant d'estimer les valeurs d'utilité; elles ont ensuite été triées en fonction du nombre de crises qu'ils subissaient annuellement. L'Institut est conscient du haut degré d'incertitude entourant ces données, notamment compte tenu du faible échantillon pour chacun des états de santé, de la courte durée de l'analyse et de la faible prévalence des manifestations chroniques. Par ailleurs, les valeurs indiquent que la qualité de vie des patients dont l'atteinte est « sévère » serait supérieure à celle des patients dont l'atteinte est « récurrente ». Or, cette valorisation entre en contradiction avec la conceptualisation de la maladie. Malgré ces éléments, l'INESSS a préféré retenir ces données issues d'ENVISION, en appliquant une modification

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).

afin que la valeur soit identique entre les deux états de santé précités pour assurer une meilleure validité externe du modèle. Il a toutefois testé en analyse de sensibilité les valeurs mises de l'avant par le fabricant.

■ Coûts :

- Coût du traitement : Le fabricant a considéré dans son analyse que tous les patients recevraient une fiole de givosiran par mois. Or, puisque la posologie du traitement dépend du poids, l'INESSS estime qu'une deuxième fiole serait nécessaire dans certains cas. Selon ses calculs, 1,23 fiole serait nécessaire, en moyenne, par patient.
- Temps en traitement : À partir des données d'ENVISION, sur 18 mois, le fabricant projette la proportion de patients en traitement sur l'horizon temporel de son modèle (51 ans). À l'issue de celui-ci, selon cette hypothèse, environ ■ % des patients en vie sont toujours en traitement. Cependant, bien que la grande majorité ait abandonné leur traitement au fil du temps, ils continuent de profiter de ses bienfaits en demeurant dans le même état de santé. Or, non seulement il n'y a pas de données permettant de statuer que l'efficacité du givosiran se maintient à long terme, mais la preuve est encore plus mince quant au fait que son effet se poursuit à long terme en l'absence de son administration. L'INESSS a donc retenu une projection jugée plus plausible du temps avant l'abandon, qui suppose plutôt que 84 % des patients seraient toujours en traitement jusqu'au moment de leur décès.
- Proportion de patients hospitalisés lors d'une crise : Le fabricant s'appuie sur l'étude d'Elder (2013), réalisée auprès de patients européens aux prises avec la PHA, pour établir que la grande majorité des crises nécessiteraient une hospitalisation de quelques jours. Les autres crises seraient plutôt prises en charge par une visite médicale d'urgence. Dans le modèle, cette hypothèse s'applique à tous les patients, peu importe le traitement reçu. Or, les données d'ENVISION suggèrent plutôt que les taux d'hospitalisation diffèreraient et seraient plus faibles que la valeur proposée par le fabricant. Par ailleurs, bien que le nombre total de crises par patient soit inférieur avec le givosiran, ses bénéfices sont surtout observés au regard des crises menant à une visite médicale d'urgence. Cela fait que la proportion de celles nécessitant une hospitalisation s'en voit accrue (■ % pour le givosiran et ■ % pour les meilleurs soins de soutien). À défaut de pouvoir intégrer une donnée différente selon le groupe de patients, car non simplement modifiable dans le modèle soumis, une valeur intermédiaire unique de ■ % a été retenue par l'INESSS. Notons toutefois que la reconnaissance d'un taux d'hospitalisation plus élevé avec le givosiran viendrait affecter encore plus défavorablement le RCUI;
- Ménopause : En dépit du manque de données probantes, un consensus médical qui se dégage actuellement veut que la modification de l'équilibre hormonal qui découle de la ménopause réduirait naturellement la fréquence annuelle des crises. Selon les hypothèses du fabricant, les femmes qui seraient déjà asymptomatiques en atteignant la ménopause, grâce notamment à l'effet du traitement, cesseraient toutes le givosiran. Selon les experts consultés par l'INESSS, en l'absence de nouvelles données, le givosiran continuerait d'être administré. Ainsi, il a maintenu toutes les patientes en traitement après la survenue de la ménopause. De surcroît, la structure du modèle ne permet pas de représenter adéquatement l'effet de la ménopause sur l'évolution de la maladie, puisqu'une amélioration spontanée de l'état de santé de certaines patientes aurait dû être prise en considération. Cette modification aurait réduit l'ampleur du bénéfice clinique total offert par le givosiran et, ainsi, augmenté le RCUI.

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).

- Horizon temporel : Le devenir à très long terme des patients en traitement actif ou sans traitement n'est pas bien documenté, en particulier la durée de l'effet du traitement et l'action de la ménopause sur le devenir des patientes. Ainsi, bien qu'un horizon temporel plus court réduise la capacité du modèle à capter tous les bénéfices cliniques différentiels et les coûts de la comparaison, l'INESSS a exploré une analyse au sein de laquelle l'horizon temporel est réduit à 10 ans.

L'INESSS constate deux limites additionnelles importantes portant sur le modèle pharmacoeconomique :

- Fréquence de base des crises dans la population traitée : La validité externe des résultats est compromise par le fait que la cohorte de patients admissibles au givosiran est présumée subir en moyenne ■ crises par an. Or, les cliniciens consultés estiment plutôt que les facteurs déclencheurs sont bien contrôlés pour la grande majorité des patients, donc, qu'il est très rare d'observer des patients exprimant autant de crises par année. La réduction de la fréquence de base des crises aurait pour effet de diminuer de façon très importante le nombre de crises qui sont annuellement évitées par le givosiran, et ainsi d'augmenter le RCUI;
- Diminution relative des crises par le givosiran : Au regard de la validité externe, selon les calculs réalisés par l'INESSS, le modèle économique génère une diminution d'environ 92 % de toutes les crises subies après 18 mois avec le givosiran comparativement aux meilleurs soins de soutien. Cette valeur semble élevée au regard de celle observée après la même période dans ENVISION (73 %).

Pour répondre à ces deux limites, l'INESSS propose une analyse alternative. Dans celle-ci, la fréquence moyenne maximale des crises pouvant être subie par un patient au cours d'une année est fixée à 4 en redéfinissant les catégories de sévérité d'atteintes. Ces analyses font que le nombre moyen de crises évitées avec le givosiran est bien inférieur, ce qui vient réduire les bénéfices cliniques de même que les économies liées à une utilisation réduite d'hémine en traitement aigu des crises, d'où des RCUI beaucoup plus élevés.

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 givosiran aux meilleurs soins de soutien pour le traitement prophylactique de la porphyrie hépatique aigüe

	$\Delta$ AVG	$\Delta$ QALY	$\Delta$ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
<b>FABRICANT</b>				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE)				
<b>INESSS</b>				
PRINCIPALES ANALYSES DÉTERMINISTES UNIVARIÉES <sup>b</sup>				
1. Profil des patients inclus dans l'analyse	0,00	16,17	-16 986 120	Dominant <sup>a</sup>
2. Efficacité	0,00	12,53	-9 531 905	Dominant <sup>a</sup>
3. Valeurs d'utilité	0,00	10,27	-12 226 571	Dominant <sup>a</sup>
4. Coûts	0,00	13,93	8 356 653	607 672
5. Horizon temporel	0,00	3,98	302 372	76 059
6. Hémine <sup>c</sup>	0,00	13,96	-8 247 161	Dominant <sup>a</sup>
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)				
1+2+3+4+5	0,00	3,28	2 050 135	625 925
ANALYSE DE SENSIBILITÉ : SCÉNARIO INFÉRIEUR				
1+2+4	0,00	14,23	5 449 818	383 093
ANALYSE DE SENSIBILITÉ : SCÉNARIO SUPÉRIEUR				
1+2+3+4+5+6	0,00	3,28	8 852 548	870 908
SCÉNARIO ALTERNATIF <sup>d</sup>				
1+2+3+4+5	0,00	2,76	6 268 090	2 269 288

$\Delta$ AVG : Différence d'années de vie gagnées;  $\Delta$ Coût : Différence de coût;  $\Delta$ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a Traitement qui génère plus de QALY et qui est moins coûteux que son comparateur.

b D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant, notamment quant à la proportion d'hommes et de femmes et au poids moyen.

c Les cliniciens consultés par l'INESSS ont rapporté que, bien qu'une administration de quatre fioles d'hémine puisse avoir lieu pour traiter une crise lorsqu'un patient est hospitalisé, comme le suppose le fabricant, certains en requièrent moins. Par conséquent, dans cette analyse, l'INESSS a exploré le fait que trois fioles sont administrées.

d Pour cette analyse alternative, l'INESSS a limité le nombre annuel de crises qu'un patient peut avoir à un maximum de quatre, en moyenne.

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 625 925 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, il varie de 383 093 à 870 908 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité que le ratio soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est nulle. Selon le scénario alternatif réalisé, lequel intègre un nombre inférieur de crises pouvant être subies par les patients aux prises avec une PHA, le RCUI moyen s'élève au-delà de 2,3 M\$/QALY gagné. Bien que ce dernier puisse être incertain, d'après l'opinion d'experts, afin d'établir le nombre moyen maximal annuel, il ne peut être écarté.

Pour obtenir un RCUI de 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné, il faut présumer une réduction respective du prix de vente garanti, d'environ :

- 24 % et 22 % pour le scénario de base;
- 79 % et 77 % pour le scénario alternatif.

#### **CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES**

La PHA est caractérisée par une série de crises de fréquence et de sévérité variables suivies de périodes de rémission. L'invalidité associée à la PHA peut être importante pour certains patients et avoir des répercussions appréciables sur leur autonomie, leur qualité de vie et leur productivité. La prévention des crises s'effectue surtout par l'évitement des facteurs précipitants, ce qui impose une certaine discipline et limite les activités de la vie quotidienne. Malgré une discipline rigoureuse, un faible nombre de patients (estimé à moins de six patients au Québec) continue à subir des crises récurrentes qui pourraient nécessiter fréquemment des traitements intraveineux à l'hémine en milieu hospitalier. Cela peut nécessiter de recourir à plusieurs ressources et engendrer des complications non négligeables pour le patient, notamment l'accumulation de fer.

Chez des patients ayant des crises récurrentes fréquentes, le givosiran diminue à court terme le risque de crises et l'utilisation de l'hémine IV de façon importante, tout en présentant un profil d'innocuité jugé acceptable. Toutefois, on ne sait pas si ses effets cliniques se maintiennent sur plusieurs années, s'il pourrait réduire les complications de la maladie à long terme ou améliorer la qualité de vie et la fonctionnalité des patients. Les bénéfices cliniques que procure le givosiran portent à croire qu'il aurait le potentiel de réduire l'utilisation des ressources liées à la prise en charge de la PHA. Une réduction des crises et des hospitalisations devrait concourir à une diminution de l'absentéisme, ce qui pourrait permettre aux patients et à leurs proches aidants de poursuivre leurs activités personnelles, académiques ou professionnelles.

#### **Test diagnostique compagnon**

Afin de diagnostiquer adéquatement cette maladie, des dosages urinaires de delta-ALA et de PBG doivent être effectués. Ces tests figurent au [Répertoire des procédures suprarégionales de biologie médicale](#) et les experts ne s'attendent pas à une augmentation significative de leur utilisation après l'inscription du givosiran sur les listes des médicaments. Des tests génétiques peuvent également être faits en complément, mais ils ne sont pas essentiels au diagnostic. Ils sont effectués hors Québec et les experts ne s'attendent pas non plus à une augmentation de leur demande.

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).

## Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'ajout du givosiran sur les listes des médicaments pour le traitement prophylactique de la PHA chez les adultes. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques estimées à partir d'écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Paramètre	Valeurs (valeurs alternatives)	
	Fabricant	INESSS
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>		
Population du Québec	2021 : 8 611 275 2022 : 8 646 919 2023 : 8 682 709	s. o.
Prévalence de la PHA	0,00101 %	s. o.
Incidence de la PHA (cas/1 000 000 personnes-années)	1,03	s. o.
Taux de diagnostic de la PHA	█ %	s. o.
Proportion des cas incidents nécessitant une hospitalisation	█ %	s. o.
Proportion de personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments	█ %	100 %
Nombre annuel cumulatif de personnes nouvellement admissibles au traitement (sur 3 ans)	█, █ et █	6, 6 et 6
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>		
Parts de marché du givosiran (sur 3 ans)	█, █ et █ %	90, 90 et 90 %
Principale provenance de ces parts de marché	En ajout aux MSS	En ajout aux MSS
<b>COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT</b>		
Intégration des patients dans l'analyse	Dès le premier mois de l'année	Au cours des 3 premiers mois de la première année
Coût moyen annuel par personne traitée au givosiran (sur 3 ans)	Année 1 : █ \$ Année 2 : █ \$ Année 3 : █ \$	Année 1 : 900 658 \$ Année 2 : 857 517 \$ Année 3 : 831 589 \$

MSS : Meilleurs soins de soutien; PHA : Porphyrie hépatique aiguë; s. o. : Sans objet.

Selon le fabricant, le traitement de █ patients par le givosiran engendrerait une incidence budgétaire sur trois ans de █ \$ pour la RAMQ. Celle-ci ne considère que le coût lié à l'utilisation du givosiran. En outre, à cela s'ajouterait, selon une perspective du système de santé et de services sociaux, une réduction des dépenses (█ \$) dans les trois années suivant l'inscription du givosiran. Celles-ci résulteraient d'une réduction du nombre de crises annuelles par patient, induisant une diminution des coûts de prise en charge après l'inscription du médicament.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant est adéquate. Elle permet de représenter adéquatement l'incidence budgétaire attendue à la lumière des hypothèses formulées. Néanmoins, à partir des informations recueillies auprès des banques de données à la disposition de l'Institut ainsi que de l'avis de cliniciens, il est plutôt estimé que six patients au Québec seraient actuellement admissibles au givosiran, sur la base de l'indication reconnue pour le paiement attendue. Également, les parts de marché ont été rehaussées par rapport à l'analyse du fabricant, pour s'établir à

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).

90 % annuellement selon l’avis des experts consultés, au regard du bénéfice clinique apporté par le traitement et du besoin de santé. Notons que ces derniers estiment que le fait d’avoir des crises de PHA est difficilement compatible avec l’activité professionnelle. Ainsi, en l’absence de meilleures informations sur l’assurance des patients (*via* le régime public d’assurance maladie, RPAM, ou par une assurance privée), l’INESSS a considéré que tous étaient pris en charge par le RPAM. Toutefois, il est conscient que cette hypothèse est conservatrice, d’autant plus que le bénéfice clinique généré par le givosiran pourrait concourir à ramener les patients sur le marché de l’emploi. Sur la base de ces éléments, il appert que cinq patients recevraient le traitement si celui-ci était inscrit sur les listes des médicaments. Concernant le traitement, il a été considéré que les patients le commenceraient tous au cours des trois premiers mois de l’analyse d’impact budgétaire, au vu de leur attente concernant le givosiran; la vitesse d’adoption sera donc très élevée. Pour déterminer son coût, l’INESSS s’est principalement servi de la courbe de temps en traitement retenue dans ses analyses pharmacoéconomiques et des courbes de poids corporel des patients.

Notons que pour l’analyse pharmacoéconomique, un scénario alternatif intégrant un nombre réduit de crises avait été produit par l’INESSS. Un tel scénario n’a d’incidence que sur les crises évitées et, donc, sur l’utilisation de l’hémine. À ce titre, le recours au givosiran est inchangé.

#### Impacts budgétaires de l’inscription de Givlaari<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement prophylactique de la porphyrie hépatique aigüe chez les adultes (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
RAMQ <sup>a,b</sup>	4 019 101 \$	3 046 080 \$	2 099 394 \$	9 164 575 \$
Nombre de personnes	5	5	5	5 <sup>c</sup>
<b>IMPACT NET<sup>d</sup></b>				
RAMQ	4 022 122 \$	3 048 370 \$	2 100 972 \$	9 171 464 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur <sup>e</sup>			5 248 482 \$
	Scénario supérieur <sup>f</sup>			10 496 693 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais de leur franchise et coassurance, tout comme les établissements de santé si l’usage du médicament est requis lors d’une hospitalisation.
- c Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur trois ans.
- d Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte d’un nombre de patients réduit à 4, et du fait que 75 % (au lieu de 100 %) d’entre eux sont couverts par le régime public d’assurance médicaments.
- f Les estimations sont réalisées en tenant compte d’un nombre de patients établi à 6.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l’INESSS, des coûts d’environ 9,2 M\$ pourraient s’ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l’inscription du givosiran sur les listes des médicaments pour le traitement prophylactique de la PHA chez les adultes. Ces estimations se basent sur l’hypothèse selon laquelle 5 patients seraient traités dès la première année.

En outre, en tenant compte des réductions de prix extrêmes (22 et 79 %) évoquées dans l’analyse pharmacoéconomique afin d’atteindre un RCU de 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné, l’incidence budgétaire serait réduite à, respectivement, 7 155 257 et 1 931 449 \$.

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).

### Perspective du système public de santé (à l'exclusion du givosiran)

En raison des crises évitées par une prophylaxie avec le givosiran, le nombre de fioles d'hémine acquises par les établissements de santé sera modifié. Pour établir cette réduction, l'INESSS a repris la proportion de crises qui sont prises en charge en hospitalisation ou en visite médicale d'urgence à partir des données cliniques à sa disposition (respectivement ■ et ■ % pour le givosiran ainsi que ■ et ■ % pour les meilleurs soins de soutien). De plus, il utilise l'hypothèse du fabricant selon laquelle il est nécessaire d'utiliser ■ fioles d'hémine pour la prise en charge d'une crise de PHA en tant que visite médicale d'urgence et ■ pour une hospitalisation. L'INESSS a obtenu le prix d'acquisition d'une fiole d'hémine (■ \$) auprès d'Héma-Québec.

Il convient toutefois de noter qu'une limite est relevée avec cette approche, celle-ci concernant le nombre maximal de crises par an. En considérant la population qui respecte l'indication reconnue pour le paiement proposée à la suite de l'évaluation de la valeur thérapeutique, laquelle stipule qu'un nombre minimal de 4 crises par année doit être observé à l'instauration du traitement au givosiran, le nombre moyen de crises qu'un patient subit a été repris de l'analyse pharmacoéconomique (13,4 crises par an). Or, pour les raisons mentionnées précédemment, cela représente un biais de validité externe de l'analyse. À l'instar de ce qui est proposé en pharmacoéconomie, l'INESSS a exploré dans un scénario alternatif l'effet de limiter à quatre le nombre maximal moyen de crises que les patients subissent annuellement.

### Impact budgétaire associé à l'usage d'hémine évité découlant de l'inscription de Givlaari<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de la porphyrie hépatique aigüe (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT NET</b>				
Nombre de fioles d'hémine évitées	134	134	134	402
MSSS (scénario principal)	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur <sup>a</sup>			■ \$
	Scénario supérieur <sup>b</sup>			■ \$
MSSS (scénario alternatif) <sup>c</sup>	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$

MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux.

- a Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un nombre de patients commençant un traitement au givosiran réduit à quatre (plutôt que cinq).
- b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un nombre de patients établi à six.
- c Analyse basée sur un nombre moyen maximal de crises établi à 4 par année, pour un total de 121 fioles d'hémine utilisées annuellement.

Selon l'analyse de l'INESSS, il est estimé que 402 fioles d'hémine sur 3 ans seraient épargnées pour le traitement des crises aigües. Cela représente ■ \$ d'économies. Toutefois, ces chiffres deviennent respectivement 121 fioles d'hémine et environ ■ \$, si le nombre moyen de crises est limité à 4 (scénario alternatif).

### PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

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).

### Valeur thérapeutique

- La PHA est une maladie ayant un impact important sur la vie des patients qui en souffrent, affectant leur santé physique et mentale ainsi que leur statut socio-économique. Les interventions et traitements disponibles ont une certaine efficacité à prévenir et calmer les crises une fois qu'elles surviennent. Malgré cela, certains patients continuent à subir de nombreuses crises.
- Il existe ainsi un besoin non comblé important pour un petit sous-groupe de patients.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur une seule étude de bonne qualité méthodologique (ENVISION), mais qui comporte certaines limites.
- Les résultats de cette étude ont montré une amélioration jugée cliniquement significative sur les aspects importants de la maladie avec un traitement de six mois au givosiran (comparativement au placebo) pour des patients ayant un diagnostic établi de PHA et ayant eu au moins deux crises dans les six derniers mois.
- Le profil d'innocuité à court terme est acceptable. Les bénéfices escomptés avec le traitement au givosiran pour la population à l'étude sont jugés supérieurs aux risques à court terme.
- Une incertitude demeure sur les bénéfices cliniques et l'innocuité à long terme du givosiran.
- Le peu d'information quant à l'évolution naturelle de la maladie et l'hétérogénéité de sa présentation ne permettent pas de déterminer quels patients bénéficieront le plus de ce traitement à long terme.

### Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le coût annuel de traitement par le givosiran est de 773 452 \$. Puisque la posologie repose sur le poids corporel, il double pour un patient pesant 76 kg ou plus.
- Selon les analyses de l'INESSS, le ratio pharmacoéconomique du givosiran pour le traitement prophylactique des crises de PHA est de 625 925 \$/QALY gagné. Les analyses de sensibilité inférieure et supérieure sont respectivement de 383 093 et 870 908 \$/QALY gagné. Par ailleurs, les probabilités que le RCUI soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné sont nulles.
- Un scénario alternatif a été réalisé dans l'optique d'amoindrir l'atteinte à la validité externe de l'analyse, en se fondant sur un nombre réduit de crises pour les patients. Bien qu'il demeure incertain, se basant principalement sur l'opinion d'experts, il ne peut être écarté; son RCUI est de 2 269 288 \$/QALY gagné.
- L'INESSS estime que des baisses de prix d'environ 22 et 24 % dans le scénario de base et de 77 et 79 % dans le scénario alternatif sont nécessaires pour obtenir des RCUI à respectivement 100 000 et 50 000 \$/QALY gagné.

### Fardeau budgétaire

- L'inscription du givosiran entraînerait des coûts supplémentaires de l'ordre de 9,2 M\$ sur 3 ans, directement liés au traitement. Cela permettrait le traitement de 5 patients sur 3 ans.
- Une réduction des dépenses pour le système de soins d'environ ■ \$ est toutefois escomptée, cette dernière découlant de l'utilisation réduite du nombre de fioles d'hémine grâce à l'évitement des crises nécessitant une hospitalisation ou une visite à l'urgence avec le givosiran. Selon le scénario alternatif, lequel se base sur un nombre réduit de crises pour les patients commençant le traitement, la réduction des dépenses serait plutôt 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).

## Effets sur la santé de la population

- Pour les patients atteints de PHA, la maladie est caractérisée par une série de crises suivies de périodes de rémission, d'une durée et d'une sévérité variables. Des crises fréquentes et sévères augmentent les risques d'invalidité associée à la PHA, qui peut être importante pour certains patients et avoir des répercussions appréciables sur leur autonomie dans les activités de la vie quotidienne, leur qualité de vie et leur productivité. Les bénéfices cliniques observés avec un traitement à court terme par le givosiran portent à croire qu'il aurait le potentiel de réduire l'utilisation des ressources liées à la prise en charge de la PHA, notamment par la réduction des crises et des hospitalisations. Cela devrait concourir à diminuer l'absentéisme et pourrait permettre aux patients et à leurs proches aidants de poursuivre leurs activités personnelles, académiques ou professionnelles.

### 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'inscrire le givosiran sur les listes des médicaments pour le traitement de la porphyrie hépatique aigüe (PHA) chez l'adulte.

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

#### Motifs de la position unanime

- Le givosiran est plus efficace que le placebo pour diminuer le taux composite de crises annualisé moyen (y compris des crises nécessitant une hospitalisation, une visite médicale d'urgence ou l'administration intraveineuse d'hémine à domicile) de façon significative à court terme.
- Le profil d'innocuité sur une courte durée de traitement est jugé acceptable.
- Il est plausible que les bénéfices cliniques se maintiennent à long terme et se traduisent par une amélioration de la qualité de vie, de la fonctionnalité et de la productivité des patients, mais des données sont requises pour le confirmer.
- Le givosiran représente une nouvelle option pour les patients atteints de PHA ayant eu au moins quatre crises dans les 12 derniers mois et pourrait combler en partie un grand besoin de santé.
- Ce traitement comporte un coût important et récurrent par patient, avoisinant les 775 000 \$ par année. Ce coût dépendant du poids des patients, il peut doubler pour plusieurs d'entre eux.
- Comparativement aux meilleurs soins de soutien, les ratios coût-utilité incrémentaux du givosiran sont jugés très élevés par les membres, ce qui en fait une option non efficiente. Ils estiment que les résultats obtenus sont bien au-delà de ceux acceptables et qu'une baisse de prix est nécessaire afin de tenir compte de l'ensemble des facteurs contribuant à l'incertitude clinique et économique à long terme. Compte tenu de l'incertitude mesurée au travers de l'analyse alternative, l'INESSS estime qu'une baisse de prix de près de 80 % ne peut être écartée.

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).

- Malgré une réduction attendue de l'usage de l'hémine en établissements de santé, le remboursement du givosiran engendrerait des coûts significatifs sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années, et ce, pour le traitement d'un très petit nombre de patients.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du givosiran pour le traitement de la porphyrie hépatique aiguë constituerait une décision responsable, juste et équitable si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Acaster S, Perard R, Chauhan D, et coll.** A forgotten aspect of the NICE reference case: an observational study of the health related quality of life impact on caregivers of people with multiple sclerosis. *BMC Health Serv Res* 2013; 13: 346.
- **Andant C, Puy H, Faivre J, et coll.** Acute hepatic porphyrias and primary liver cancer. *N Eng J Med* 1998; 338(25):1853-4.
- **Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, et coll.** Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med* 2005;142(6):439-50.
- **Anderson KE, Bonkovsky HL, Bloomer JR, et coll.** Reconstitution of hematin for IV injection. *Ann Intern Med* 2006;144:537-38.
- **Anderson KE, Lobo R, Salazar D, et coll.** Biochemical diagnosis of acute hepatic porphyria: updated expert recommendations for primary care physicians. *Am J Med Sci* 2021;362(2):113-21.
- **Andersson C, Bjersing L, Lithner F.** The epidemiology of hepatocellular carcinoma in patients with acute intermittent. *J Intern Med* 1996;240(4):195-201.
- **Ara R, Brazier JE.** Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. *Value Health* 2011;14(4):539-45.
- **Balwani M, Wang B, Anderson KE et coll.** Acute hepatic porphyrias: recommendations for evaluation and long term management. *Hepatology* 2017; 66: 1314-1322.
- **Balwani M, Sardh E, Ventura P, et coll.** Phase 3 trial of RNAi therapeutic givosiran for acute intermittent porphyria. *N Engl J Med* 2020; 382: 2289-301.
- **Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, et coll.** Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. *Am J Med* 2014;127(12):1233-41.
- **Elder G, Harper P, Badminton M, et coll.** The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(5):849-57.
- **European Porphyria Network.** The porphyrias. Contenu révisé en août 2021. [En ligne. Page consultée le 17 septembre 2021]. Disponible à : <https://porphyria.eu/content/porphyrias>
- **Gouya L, Ventura P, Balwani M, et coll.** EXPLORE: a prospective, multinational, natural history study of patients with acute hepatic porphyria with recurrent attacks. *Hepatology* 2020;71(5):1546-58.
- **Guertin JR, Feeny D, Tarride JE.** Age- and sex-specific Canadian utility norms, based on the 2013-2014 Canadian Community Health Survey. *CMAJ.* 2018;190(6): E155-E161.
- **Kuter D, Keel S, Parker C, et coll.** Eighteen-month interim analysis of efficacy and safety of givosiran, an RNAi therapeutic for acute hepatic porphyria, in the ENVISION open label extension. Présenté lors de la 62<sup>e</sup> réunion annuelle de la Société américaine d'hématologie (American Society of Hematology, ASH) 2020, 5–8 décembre 2020. *Blood* 2020; 136: 13.
- **Marsden JT, Guppy S, Stein P, et coll.** Audit of the Use of Regular Haem Arginate Infusions in Patients with Acute Porphyria to Prevent Recurrent Symptoms. *JIMD Rep.* 2015; 22: 57-65.
- **McDermott AM, Toelle TR, Rowbotham DJ, et coll.** The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. *Eur J Pain.* 2006;10(2):127-35.
- **Metha RG, Penry VB, Bonkovsky HL.** *Practical Neurology* 2020;19(6):37-41.

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).

- **Millward LM, Kelly P, Deacon A, et coll** Self-rated psychosocial consequences and quality of life in the acute porphyrias. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24(7):733-47.
- **Naik H, Overbey JR, Montgomery GH, et coll.** Evaluating the patient-reported outcomes measurement information system scales in acute intermittent porphyria. *Genet Med.* 2020 Mar;22(3):590-97.
- **Neeleman RA, Wagenmakers MAEM, Koole-Lesuis RH, et coll.** Medical and financial burden of acute intermittent porphyria. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(5):809-17.
- **Roblin S, Meninger S, Murray S, et coll.** A166 Analysis of symptoms, diagnostic patterns, and Canadian provider perspective of acute hepatic porphyria. *J Can Assoc Gastroenterol* 2020;3(Suppl 1):31-2.
- **Schmitt C, Lenglet H, Yu A, et coll.** Recurrent attacks of acute hepatic porphyria: major role of the chronic inflammatory response in the liver. *J Intern Med.* 2018;284(1):78-91.
- **Stein P, Badminton M, Barth J, et coll.** Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. *Ann Clin Biochem.* 2013;50(Pt 3):217-23.
- **Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et coll.** RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- **Stewart MF.** Review of hepatocellular cancer, hypertension and renal impairment as late complications of acute porphyria and recommendations for patient follow-up. *J Clin Pathol* 2012; 65: 976–80.
- **Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V.** Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making.* 2011;31(6):800-4.
- **The Porphyrias Consortium.** Disorder definitions. [En ligne. Page consultée le 17 septembre 2021]. Disponible à : <https://www.rarediseasesnetwork.org/cms/porphyrias/Healthcare-Professionals/Disorder-Definitions>

*Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.*

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).