

JUXTAPID^{MC} – Hypercholestérolémie familiale homozygote

JUILLET 2015

Marque de commerce : Juxtapid

Dénomination commune : Lomitapide (mésylate de)

Fabricant : Aegerion

Forme : Capsule

Teneurs : 5 mg, 10 mg et 20 mg

Avis de refus d'inscription – À moins que certaines conditions soient respectées

Recommandation

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Juxtapid^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo), à moins que la condition suivante soit respectée, et cela, dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé. Le cas échéant, une indication reconnue pour le paiement est proposée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre le coût de Juxtapid^{MC} acceptable en fonction de l'ensemble des critères prévus à la Loi.

Indication reconnue

L'indication reconnue pour le paiement du lomitapide serait la suivante :

- ◆ pour le traitement des adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) confirmée par génotypage ou par phénotypage :
 - lors d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité à au moins 2 hypolipémiants de classes différentes à doses optimales
et
 - en association avec un traitement d'aphérese des lipoprotéines de basse densité (LDL) à moins que l'accès à un centre d'aphérese soit particulièrement difficile.

Le phénotypage est défini par les trois éléments suivants :

- une concentration du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) de plus de 13 mmol/l avant le début d'un traitement;
- la présence de xanthomes avant l'âge de 10 ans;
- la présence chez les deux parents d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote confirmée.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

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

Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit une diminution d'au moins 20 % du C-LDL par rapport aux valeurs de base.

Les autorisations pour le lomitapide sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 60 mg.

À l'intention du public

L'hypercholestérolémie familiale homozygote est une maladie qui entraîne une augmentation importante du mauvais cholestérol dès la naissance. Cela a pour conséquence d'augmenter le risque de maladies cardiovasculaires. Sans traitement, les patients atteints de cette maladie risquent de décéder avant l'âge de 20 ans. Actuellement, au Québec, environ 30 personnes en sont atteintes.

Un régime alimentaire faible en graisses ainsi que la prise d'hypolipémiants sont actuellement le traitement standard. Lorsque ceux-ci ne sont plus assez efficaces, l'aphérèse est ajoutée. Il s'agit d'une méthode d'épuration du sang qui permet de filtrer le cholestérol. Cette procédure dure au moins 90 minutes et elle doit être répétée de une à quatre fois par mois car son efficacité, bien que rapide, dure peu de temps. Présentement, seul un hôpital de Québec offre ce traitement. Les déplacements fréquents et réguliers des patients causent de l'absentéisme à l'école et au travail.

Le mécanisme d'action de Juxtapid^{MC} diffère de celui des autres hypolipémiants. L'évaluation de sa valeur thérapeutique repose principalement sur une étude dont la qualité méthodologique est jugée acceptable dans un contexte de maladies métaboliques héréditaires rares. Les résultats de cette étude démontrent que le lomitapide diminue le mauvais cholestérol. Certaines personnes semblent avoir de meilleurs résultats que d'autres, mais il est pour le moment impossible d'identifier les caractéristiques de ces répondants.

Puisque le coût de traitement plafond proposé par le fabricant ne peut être considéré, le coût de traitement annuel avec Juxtapid^{MC} varie de 379 600 \$ à 1 119 600 \$ par personne. Bien que l'INESSS soit interpellé par le contexte particulier qui entoure l'évaluation de médicaments pour le traitement de maladies rares, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) ne peut être déterminé.

Puisque le fabricant demande un prix très élevé, sans être capable actuellement de fournir la preuve d'un rapport entre le coût et l'efficacité favorable, l'INESSS juge plus responsable que le fabricant contribue à la diminution du fardeau économique sur le système de santé.

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

ÉVALUATION

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le lomitapide est un hypolipémiant présentant un mode d'action distinct des autres hypolipémiants actuellement disponibles. Il s'agit d'un inhibiteur sélectif de la protéine microsomale de transfert des triglycérides. L'inhibition de cette protéine interfère notamment dans la synthèse hépatique des lipoprotéines de très basse densité (VLDL), entraînant une réduction des concentrations circulantes du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) dans le sang. Le lomitapide est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire faible en graisses et à d'autres médicaments hypolipidémiants, avec ou sans aphérese des lipoprotéines de basse densité (LDL), pour réduire le C-LDL chez les patients adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo). Plusieurs médicaments utilisés pour abaisser le pourcentage de cholestérol sont inscrits sur les listes de médicaments. Parmi ceux-ci, on compte notamment des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines), des fibrates et des agents séquestrants de l'acide biliaire. De plus, l'ézétimibe (Ezetrol^{MC}) est inscrit à la section des médicaments d'exception, selon certaines conditions.

À la suite du refus d'inscrire Juxtapid^{MC} sur les listes de médicaments, l'INESSS a offert au fabricant l'opportunité de soumettre une demande de réévaluation. C'est dans le cadre de cette démarche que la présente évaluation de Juxtapid^{MC} a été réalisée. À l'occasion de ces travaux, un groupe d'experts dont la pratique est axée sur le traitement des patients atteints de cette maladie a été formé.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'hypercholestérolémie familiale est une dyslipidémie héréditaire qui se caractérise par une élévation isolée de la concentration de C-LDL dans le sang. La forme homozygote (HFHo), qui consiste en une mutation identique sur chacun des deux allèles du gène du récepteur des LDL ou de deux mutations non identiques sur ces deux allèles, est une maladie génétique rare beaucoup plus grave que la forme hétérozygote, où un seul allèle est muté. La prévalence générale de l'homozygote des mutations du gène du récepteur des LDL est de 1 sur 1 million dans le monde, alors qu'au Québec, la prévalence est de 1 sur 275 000 (Vohl 1997). Actuellement, environ 30 patients ayant un diagnostic d'HFHo sont suivis dans les cliniques de maladies lipidiques du Québec.

En plus de la présence dès l'enfance de dépôts extravasculaires de cholestérol (xanthomes), les personnes atteintes d'HFHo présentent un risque accru de développer une athérosclérose prématurée et des manifestations cardiovasculaires, et ce, à un jeune âge puisqu'elles sont exposées à des concentrations sanguines de C-LDL très élevées dès la naissance. Des interventions telles qu'un pontage coronarien, une angioplastie coronaire, une endoprothèse coronaire et un remplacement valvulaire aortique sont souvent requises avant l'âge adulte. Le pronostic vital des personnes atteintes d'HFHo dépend de plusieurs facteurs, notamment les concentrations de C-LDL et la durée de l'exposition à un excès de C-LDL (Cuchel 2014). Plus le diagnostic est précoce et plus les interventions visant à abaisser les concentrations de C-LDL sont efficaces et additives, meilleure pourrait être la survie de ces patients.

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

La diète et les médicaments hypolipémiants sont la pierre angulaire du traitement de cette maladie. Les statines administrées à haute dose sont utilisées en première intention de traitement. En cas de non atteinte des valeurs cibles de C-LDL, un séquestrant de l'acide biliaire, un fibraté et l'ézétimibe sont ajoutés de façon séquentielle selon la réponse. Chez plusieurs Québécois atteints d'HFHo, les récepteurs LDL ont une activité nulle et par conséquent les statines sont très peu efficaces. L'aphérèse des LDL est une technique qui constitue un traitement de choix pour ces patients, chez qui les traitements pharmacologiques n'ont que peu d'effets (Bruckert 2014). Cette technique permet une réduction du C-LDL de l'ordre de 60 % conséquemment à une précipitation extracorporelle des particules LDL et à une filtration du précipita obtenu (Medical Advisory Secretariat 2007). Par contre, cette procédure nécessite au moins 90 minutes et doit être répétée de une à quatre fois par mois, selon un calendrier personnalisé. L'aphérèse est habituellement bien tolérée (Stefanutti 2015). Une légère hypotension ainsi que de la fatigue peuvent parfois se faire sentir après le traitement. Au Canada, l'aphérèse des LDL n'est recommandée que chez les adultes atteints d'HFHo (concentration de C-LDL supérieure à 13 mmol/l sans thérapie) et les enfants pesant plus de 15 kg et âgés de plus de 5 ans qui affichent des taux de C-LDL anormalement élevés (concentration supérieure à 7,8 mmol/l sans thérapie). Ces valeurs seuils dépendent d'autres facteurs de risque tels que la présence de maladie cardiovasculaire (Medical Advisory Secretariat). Malgré le recours à ces traitements, la plupart des patients n'atteignent pas les valeurs cibles reconnues pour réduire les accidents cardiovasculaires et la mortalité qui en découle.

Analyse des données

Lors de la précédente évaluation, la valeur thérapeutique du lomitapide pour le traitement de l'HFHo n'a pas été reconnue. Cette décision reposait sur les résultats de l'étude de Cuchel (janvier 2013) dont le devis est ouvert, non comparatif et d'une durée de 78 semaines. L'efficacité et l'innocuité du lomitapide en association avec d'autres médicaments hypolipémiants, avec ou sans aphaérèse des LDL, étaient évaluées chez 29 adultes atteints d'HFHo. Les résultats de cette étude, de faible niveau de preuve, montraient que le lomitapide améliore les concentrations de C-LDL dans le sang chez les patients traités avec une thérapie hypolipémiante optimisée. Toutefois, cette amélioration a été interprétée avec prudence en l'absence d'un groupe placebo et en raison d'une variabilité intra-individuelle et interindividuelle importante aux divers traitements. De plus, les bénéfices cliniques sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires ainsi que sur la qualité de vie des patients restaient à démontrer chez une population qui présente déjà, dans une grande majorité, des antécédents cardiovasculaires. Parmi les effets indésirables du lomitapide, les risques à long terme de l'accumulation des graisses hépatiques étaient inconnus et préoccupants. Bien que l'INESSS ait été interpellé par le contexte particulier qui entoure l'évaluation des médicaments pour le traitement de maladies rares, la faiblesse de la preuve disponible, l'absence de résultats sur des événements cliniques ainsi que les préoccupations sur l'innocuité n'avaient pas permis de reconnaître la valeur thérapeutique du lomitapide pour le traitement de l'HFHo.

Dans les présents travaux, un argumentaire soumis par le fabricant est considéré. De plus, les résultats de la prolongation de l'étude de Cuchel, présentés sous forme d'un résumé et d'une affiche (Cuchel novembre 2013) à l'American Heart Association Scientific Sessions sont retenus.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--

Préoccupations cliniques

Lors de la précédente évaluation, l'INESSS était préoccupé par plusieurs éléments. Le premier point concerne la signification clinique, chez cette population, de la réduction de C-LDL sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires ainsi que sur la qualité de vie des patients. Le fabricant soutient que bien qu'il ne soit pas possible de documenter les effets du lomitapide sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires, un grand nombre de données probantes ont clairement démontré les effets de la réduction des concentrations de C-LDL sur l'incidence de ces événements. Selon les experts, toute baisse de C-LDL est bénéfique chez les personnes atteintes d'une HFHo, car il existe un lien direct entre cette réduction et celle du risque cardiovasculaire. En effet, une réduction de la mortalité est observée chez ces personnes à la suite d'une réduction de C-LDL avec l'utilisation d'hypolipémiants, principalement des statines (Raal 2011). Par ailleurs, de nombreuses données probantes chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, notamment avec l'utilisation des statines, démontrent les bienfaits de la réduction du pourcentage de C-LDL sur l'incidence des événements cardiovasculaires (Baigent 2010). Il existe également dans cette population une association entre des concentrations de C-LDL diminuées en présence de certains polymorphismes génétiques et un risque réduit de coronaropathie (FERENCE 2012). Il est donc raisonnable de conclure que des réductions constantes et significatives sont susceptibles d'influencer favorablement les issues cardiovasculaires chez les patients souffrant d'une HFHo.

Le deuxième élément concerne la faisabilité d'une étude clinique à répartition aléatoire pour évaluer les risques cardiovasculaires. Le fabricant prétend que la tenue d'une telle étude n'est pas réaliste. De l'avis des experts consultés, il serait effectivement très difficile de procéder à une telle étude en raison de la rareté de la maladie. À la lumière de ces informations, la concentration de C-LDL est un paramètre intermédiaire jugé suffisant pour évaluer l'efficacité clinique d'un traitement de cette maladie.

Les effets indésirables du lomitapide constituent le dernier élément de préoccupation. Ceux-ci sont principalement de type gastro-intestinal et sont plus fréquents au début du traitement, pendant l'augmentation des doses. Bien que l'expérience clinique au Québec soit limitée, il semble que certains patients ne puissent tolérer une dose de 10 mg ou plus. Selon les données de la prolongation de Cuchel à 126 semaines, le profil d'effets indésirables est semblable à celui observé au cours des 78 premières semaines. Le taux de graisse hépatique (stéatose) est l'effet le plus préoccupant, celui-ci est demeuré stable à 6,5 % entre le début et la fin de la période de prolongation. Aucun incident hépatique n'a été relevé. Selon les experts, ces données démontrent qu'un suivi médical régulier est suffisant pour bien encadrer les risques d'hépatotoxicité. Par ailleurs, les résultats de cette prolongation démontrent un maintien de l'efficacité du lomitapide. En effet, une réduction de 46 % à la semaine 126 est observée sur le pourcentage de C-LDL, par rapport aux valeurs de base. Les experts jugent cette diminution cliniquement significative. Toutefois, on constate que l'effet tend à décroître légèrement avec le temps. Étant donné que des modifications aux autres traitements hypolipémiants et au calendrier des aphareses étaient possibles à partir de la 26^e semaine, il ne peut être conclu avec certitude que cette diminution est liée à une perte d'efficacité du lomitapide. Pour les personnes dont les valeurs de C-LDL étaient les plus basses, ces résultats se sont maintenus pendant la période de prolongation. Il est mentionné qu'un patient a pu cesser ses traitements d'aphérese. Selon les experts, ces données démontrent que l'efficacité clinique du lomitapide se maintient pendant un peu plus de 2 ans.

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

Besoin de santé

L'objectif de traitement chez les patients atteints d'HFHo est d'abaisser les concentrations de C-LDL dans le sang à des valeurs cibles reconnues, et ce, suffisamment tôt dans la vie afin de réduire les accidents cardiovasculaires et, par conséquent, la mortalité qui en découle. L'atteinte des valeurs cibles de C-LDL dès les premières années de vie permettrait aux patients de bénéficier d'une qualité de vie et d'une espérance de vie améliorées.

Actuellement, les patients atteints d'HFHo sont traités avec des hypolipémiants, principalement des statines, auxquels peuvent s'ajouter des traitements d'aphérèse dont l'efficacité est reconnue, mais dont l'effet est transitoire. Malgré ces traitements, la majorité des patients n'atteignent pas les valeurs cibles recommandées pour le C-LDL, soit ≤ 2 mmol/l (Anderson 2013). L'aphérèse peut être débutée à partir de l'âge de 5 ans, mais ce traitement demeure invasif, contraignant et difficilement accessible. Les statines sont débutées uniquement à partir de l'âge de 8 ans et leur efficacité est très relative. Pour ces raisons, de nouvelles avenues thérapeutiques avec des mécanismes d'action différents et pouvant être administrées dès la confirmation du diagnostic sont requises. Le lomitapide, avec son mécanisme d'action distinct de celui des autres hypolipémiants, s'avère un traitement complémentaire dont l'efficacité varie en fonction des différences interindividuelles. Pour l'instant, les données ne permettent pas d'identifier les caractéristiques des meilleurs répondants. Le lomitapide est indiqué uniquement à partir de l'âge de 18 ans et son profil d'innocuité hépatique doit faire l'objet d'une surveillance régulière de la part des cliniciens. Toutefois, selon les experts, il comblerait un besoin de santé chez la population adulte car ses avantages thérapeutiques dépassent les risques potentiels.

En conclusion, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique du lomitapide en association à des statines, avec ou sans traitement d'aphérèse, pour réduire le C-LDL chez les adultes atteints d'HFHo. Toutefois, le niveau de preuve est jugé faible car il est basé sur les résultats de l'étude de Cuchel dont le devis est ouvert, non comparatif et sans données sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires. Cependant, dans un contexte de maladie métabolique héréditaire rare, ce niveau de preuve est jugé acceptable. De plus, selon les experts, le pourcentage de C-LDL constitue un paramètre intermédiaire reconnu en raison de sa forte association avec la morbidité et la mortalité cardiovasculaires. Par conséquent, des données sur sa réduction sont jugées suffisantes pour évaluer l'efficacité clinique du lomitapide. Les résultats de la prolongation de l'étude de Cuchel démontrent que l'efficacité se maintient pendant un peu plus de 2 ans. Des données permettant d'identifier les meilleurs répondants à ce médicament seraient d'intérêt. Finalement, l'innocuité hépatique demeure une préoccupation, mais celle-ci fait l'objet d'une surveillance régulière de la part des cliniciens.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis que Juxtapid^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement d'appoint à un régime alimentaire faible en graisses et à d'autres médicaments hypolipidémifiants, avec ou sans aphérèse des LDL, pour réduire le C-LDL chez les patients adultes atteints d'HFHo.

Motifs de la position unanime

- La littérature montre une association forte entre le paramètre intermédiaire C-LDL et la morbidité et la mortalité cardiovasculaires chez les personnes atteintes d'HFHo.

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

Par conséquent, une étude clinique évaluant l'effet du lomitapide sur de telles données n'est pas exigée.

- Les données appuyant la reconnaissance de la valeur thérapeutique de ce médicament sont de niveau de preuve faible, mais jugé acceptable dans un contexte de maladie métabolique héréditaire rare.
- Les résultats de l'étude de Cuchel ont montré que le lomitapide, en association à d'autres hypolipémiants avec ou sans l'aphérèse, diminue en moyenne de 50 % les concentrations de C-LDL à 26 semaines de traitement. Cette diminution du taux de C-LDL est jugée cliniquement significative.
- Les données de prolongation à 126 semaines démontrent que le lomitapide, associé à une thérapie hypolipémiante optimisée, permet de maintenir la diminution du C-LDL.
- Les effets indésirables sont principalement de type gastro-intestinal. La stéatose hépatique est l'effet le plus préoccupant, c'est pourquoi elle fait l'objet d'une surveillance régulière de la part des cliniciens.
- Des données permettant de documenter l'effet du lomitapide sur la qualité de vie et d'identifier les meilleurs répondants à ce médicament seraient d'intérêt.

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

Le prix d'une capsule de lomitapide est de 1 040 \$, peu importe la teneur. Son coût de traitement, pour les doses d'entretien de 20 mg à 60 mg par jour, varie de 31 200 \$ à 93 600 \$ par mois. Selon une dose quotidienne de 40 mg, le coût de traitement annuel est de 759 200 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-conséquences non publiée. Le choix de ce devis repose sur le peu de données issues d'essais cliniques ainsi que sur la documentation scientifique limitée au regard des aspects économiques. Elle a pour objectif de mettre en parallèle les composantes économiques et cliniques du lomitapide en ajout au traitement standard avec celles du traitement standard seul. Ce dernier est constitué de statines, d'aphérèses ainsi que d'autres agents hypolipémiants. Au regard des éléments économiques, l'analyse montre que :

- Le coût de traitement annuel avec le lomitapide est de 379 600 \$ par patient. Il s'agit du coût plafond proposé par le fabricant. À ce coût s'ajoute celui des aphérèses, procédures dont la fréquence peut être réduite en fonction de la réponse au lomitapide. Le coût de traitement annuel total peut ainsi varier entre 379 600 \$ et 419 600 \$.
- Le coût de traitement annuel avec le traitement standard seul est estimé à 40 000 \$ pour les aphérèses administrées selon une fréquence bimensuelle.
- Le coût de traitement annuel avec les traitements médicamenteux hypolipémiants est similaire sans ou avec l'ajout du lomitapide.

Au regard des éléments cliniques, l'analyse montre que :

- Le lomitapide, en ajout au traitement standard, est associé à une réduction de 46 % de la concentration de cholestérol total et de 50 % de celle du C-LDL à 26 semaines (Cuchel janvier 2013).
- Le traitement standard employé seul engendre des diminutions de concentrations de C-LDL qui se situent entre 18 % et 27 % lorsque la comparaison est effectuée avec les concentrations observées avant la procédure d'aphérèse. Ces réductions sont plutôt de l'ordre de 52 % à 77 % quand elles sont mises en parallèles avec les valeurs de base.

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

Selon l'INESSS, les choix de l'analyse et du comparateur sont jugés pertinents. Toutefois, au regard des données cliniques disponibles (Cuchel janvier 2013), il ne retient pas l'hypothèse que le lomitapide est associé à un bénéfice probant sur la fréquence des aphérèses. De fait, alors qu'une modification du calendrier pouvait avoir lieu au-delà de la 26^e semaine chez les patients qui recevaient l'aphérèse, les concentrations de C-LDL ont progressivement commencé à augmenter. Ainsi, puisque l'effet à long terme de cette modification du calendrier n'est pas établi, l'analyse pharmacoéconomique réalisée par l'INESSS se base sur la prémisse conservatrice que le lomitapide n'apporte pas d'avantage à cet égard. C'est pourquoi il considère que le lomitapide s'ajoute, sans apporter de modification, au traitement standard constitué d'hypolipémiants à dose optimale ainsi que d'aphérèses, lorsque requises par l'état du patient. Par ailleurs, le coût de traitement plafond proposé par le fabricant ne peut être tenu en compte dans les évaluations de l'INESSS; les évaluations étant effectuées avec le prix de vente garanti soumis.

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

Analyse coût-conséquences réalisée par l'INESSS comparant le lomitapide en ajout au traitement standard à ce dernier seul pour la prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale homozygote

	Lomitapide + traitement standard	Traitement standard
Coûts mensuels des traitements Lomitapide Aphérèse (mensuelle à hebdomadaire)	31 200 \$ à 93 600 \$ ^a ≈2 700 \$ à 11 000 \$	s.o. ≈2 700 \$ à 11 000 \$
Administration concomitante Suppléments/vitamines Hypolipémiants (statines, niacine, etc.)	Requis ^b Doses optimales	Non requis Doses optimales
Suivi différentiel Innocuité hépatique	Imagerie par résonance magnétique du foie (accumulation lipidique) Enzymes hépatiques mesurées plus souvent	s.o. s.o.
Traitements concomitants	Ajustement de doses pour les statines et la warfarine	s.o.
Efficacité différentielle Paramètres à court terme ^c	↓ 50 % des concentrations de C-LDL	s.o.
Paramètres finaux à long terme	Indéterminée pour la morbidité et la mortalité cardiovasculaire	s.o.
Innocuité différentielle À court terme	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ des enzymes hépatiques^d • Effets gastro-intestinaux^e <ul style="list-style-type: none"> • Hépatotoxicité • Interactions médicamenteuses 	s.o.
À long terme	Indéterminé si les séquelles histologiques sont réversibles	s.o.
Qualité de vie Adhésion au traitement	Absence de données démontrant un avantage pour une des options de traitement	
Perte de productivité différentielle	Suivis plus fréquents	s.o.-

a L'intervalle de coûts présenté correspond à des doses quotidiennes de 20 mg à 60 mg et ne tient pas compte du coût de traitement plafond proposé par le fabricant.

b Administration quotidienne de vitamine E, d'acide linoléique, d'acide linoléique alpha, d'acide eicosapentaénoïque et d'acide docosahexaénoïque

c Pourcentage de diminution des concentrations lipidiques à la fin de la phase d'efficacité (26 semaines) comparativement aux valeurs de base, soit avant l'amorce du lomitapide (Cuchel janvier 2013). Il convient toutefois de noter que 5 des 23 patients n'ont pas reçu d'aphérèse.

d Selon l'étude de Cuchel (janvier 2013), en raison de l'augmentation des enzymes hépatiques, la dose de lomitapide a dû être modifiée temporairement chez 3 patients et de façon permanente chez 1 patient.

e Selon l'étude de Cuchel (janvier 2013), ces effets ont été rapportés chez 93 % des patients et ont mené à l'arrêt du traitement chez 3 d'entre eux, notamment pour cause de diarrhée.

s.o. Sans objet

Le coût mensuel de traitement avec le lomitapide est très élevé. Selon la dose médiane de 40 mg à la semaine 26 dans l'étude de Cuchel, il est de 62 400 \$; il peut toutefois varier entre 31 200 \$ et 93 600 \$ pour une administration quotidienne de 20 mg à 60 mg. À ce dernier s'ajoute celui des aphérèses, soit une procédure dont la nécessité et la fréquence varient en fonction des besoins du patient. Ensuite, selon les experts consultés, un ajustement à la baisse des traitements pharmacologiques concomitants ne devrait pas avoir lieu en présence du

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

lomitapide, à moins d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses qui le justifieraient. Finalement, des suppléments alimentaires doivent être consommés avec le lomitapide en raison de l'absorption limitée des nutriments liposolubles dans l'intestin grêle à cause de son mode d'action.

Au regard du profil d'innocuité, le lomitapide est associé à des effets indésirables qui surviennent principalement au début du traitement ainsi que pendant l'augmentation des doses. Des coûts en soins médicaux et en perte de productivité, ainsi qu'une diminution de la qualité de vie peuvent être engendrés, mais leur ampleur est difficilement estimable. Les effets jugés comme étant les plus importants sont les suivants :

- Accumulation hépatique des graisses : des données cliniques portent à croire que cet effet serait réversible à l'arrêt du traitement.
- Augmentation des concentrations sériques des enzymes hépatiques : au regard de la posologie du lomitapide, des modifications temporaires ou permanentes peuvent être requises afin de ramener les concentrations à des valeurs normales.
- Interactions médicamenteuses liées au cytochrome P450 3A4 : chez les patients polymédicamentés aux prises avec l'HFHo, elles peuvent survenir notamment avec certaines statines et avec la warfarine. Des ajustements de dose peuvent donc être requis, ainsi qu'une augmentation de la fréquence des suivis afin que le rapport international normalisé (RIN) associé à la warfarine soit maintenu dans l'intervalle thérapeutique.
- Effets gastro-intestinaux : notamment pour cause de diarrhée, ils ont vraisemblablement eu un effet limitant sur la titration des doses du lomitapide chez certains patients alors qu'ils ont mené à la cessation du traitement chez d'autres.

Lorsque les données cliniques de l'étude de Cuchel à 26 semaines sont analysées, il ressort que le lomitapide réduit les concentrations de C-LDL. Comme mentionné précédemment, l'effet de ces variations n'a par contre pas été mesuré au regard des paramètres cliniques de morbidité et de mortalité de cause cardiovasculaire. De plus, la qualité de vie des patients en présence du lomitapide ainsi que leur adhésion au traitement n'ont pas été évaluées. Sur cette base, aucun avantage ne peut être accordé avec certitude au lomitapide, à l'exception de celui sur le profil lipidique.

En conclusion, le lomitapide est un traitement très coûteux. Par ailleurs, en absence de données documentant l'effet de la baisse des C-LDL sur les événements cliniques, son efficacité ne peut être évaluée adéquatement. Pour ces raisons, l'INESSS est d'avis le lomitapide ne satisfait pas au critère économique, mais il ne peut se prononcer sur sa valeur pharmacoéconomique.

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

L'HFHo est une maladie lipidique héréditaire rare et grave qui est généralement associée à une forte élévation sérique de C-LDL tôt dans la vie. Une exposition à des niveaux élevés de C-LDL met les patients à risque élevé de maladie coronarienne à un jeune âge, ce qui limite considérablement leur espérance de vie. Bien que les caractéristiques cliniques et les traitements de l'HFHo aient fait l'objet d'études, les effets sociaux et socio-psychologiques de la maladie sont moins bien connus. Toutefois, certaines données indiquent que l'HFHo représente

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

un fardeau considérable pour les patients, non seulement en raison de manifestations physiques (xanthomes) peu esthétiques et des limitations causées par la maladie, mais aussi d'un certain nombre de facteurs psychosociaux ainsi que des conséquences des traitements sur la scolarisation et la stabilité de l'emploi. De plus, au Québec, les déplacements sont associés à des coûts pour le patient ou pour la société, notamment lorsque l'utilisation de l'avion gouvernemental est requise. Pour l'instant, un seul établissement hospitalier situé à Québec est un centre désigné pour ce type de traitement

Pour certains patients chez qui les valeurs cibles de C-LDL ne peuvent être atteintes avec les traitements habituels, le lomitapide pourrait être utile. En effet, ce médicament est un hypolipémiant ayant un nouveau mécanisme d'action qui complète bien celui des autres traitements. Les données disponibles montrent une efficacité clinique du lomitapide sur la diminution du C-LDL. Toutefois, il est difficile d'évaluer l'effet de ce traitement sur la qualité de vie des patients, car pour l'instant, ce paramètre n'a pas fait l'objet d'une évaluation. En effet, la littérature scientifique ne nous permet pas d'apprécier l'effet du lomitapide sur la population concernée. Cependant, les témoignages de patients et de cliniciens peuvent nous fournir un éclairage sur cette nouvelle option de traitement.

Analyse d'impact budgétaire

Pour l'évaluation de l'impact budgétaire, le fabricant a soumis une analyse basée sur des données épidémiologiques. Il est estimé qu'au Québec █ patients sont atteints d'HFHo et que, de ces derniers, █ % sont couverts par le régime public. Le fabricant anticipe que █ % de ces patients recevraient le lomitapide █. À la suite de la première année de traitement, █ % des patients cesseraient l'utilisation du lomitapide; █ surviendrait au-delà de cette période. Le coût de traitement quotidien est fixé à 1 040 \$, lequel se base sur une proposition d'atténuation du fardeau économique.

Impact budgétaire net de l'inscription de Juxtapid^{MC} dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			█ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			█ \$
INESSS ^b	RAMQ	3 875 364 \$	5 090 658 \$	5 964 312 \$	14 930 334 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			7 471 194 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			21 085 020 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon l'INESSS, la majorité des hypothèses présentées par le fabricant ne peuvent être retenues. Les éléments et constats suivants ont plutôt été considérés :

- Les patients actuellement aux prises avec l'HFHo seraient plus nombreux (n = 29) mais, de ces derniers, ceux âgés de moins de 18 ans seraient exclus en raison de l'indication reconnue de Santé Canada.
- La proportion de patients couverts par le régime public est revue à la hausse (60 %). Ceci s'explique notamment par une interférence à la capacité de travailler associée au fardeau de la maladie.

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

- Les parts de marché sont jugées surestimées, ce qui s'explique entre autres par le fait que certains patients participent présentement à une étude clinique portant sur un autre traitement. Elles varieraient plutôt de 50 % à 67 % au cours des trois premières années.
- La dose quotidienne retenue pour le calcul du coût de traitement est de 40 mg, soit la dose se rapprochant davantage de celle observée dans l'étude de Cuchel (janvier 2013). Puisque le coût de traitement plafond proposé par le fabricant ne peut être considéré, le coût du lomitapide est estimé à 2 080 \$ par jour par patient.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 15 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les 3 premières années suivant l'inscription du lomitapide à la section des médicaments d'exception. Ces estimations correspondent à 6, 8 et 9 personnes traitées au cours de chacune des 3 premières années. Lorsque la dose quotidienne considérée est inférieure (20 mg ou moins), les coûts totaux sont estimés à 7,5 M\$ alors que lorsque les parts de marché retenues sont supérieures (atteignant 90 % à la troisième année), les coûts sont plutôt de l'ordre de 21 M\$.

Perspective du clinicien

L'HFHo est une maladie grave qui sans traitement menace la qualité de vie et la survie des patients avant que ceux-ci n'atteignent leur deuxième décennie. Il est important de traiter précocement et de façon intensive cette maladie métabolique héréditaire rare. Le médecin dispose de plusieurs options de traitement mais aucune, même utilisée en association, ne permet d'abaisser le pourcentage de C-LDL à une valeur normale, et ce, suffisamment tôt dans la vie.

L'efficacité du lomitapide pour réduire les concentrations de C-LDL chez les adultes atteints d'HFHo, lorsqu'il est associé à un régime alimentaire faible en graisses et à d'autres médicaments hypolipémiants, avec ou sans aphérese des LDL est documentée par l'étude de Cuchel et ses données de prolongation. L'ampleur du bénéfice observé sur la réduction des concentrations de C-LDL est jugé cliniquement significative. De plus, le profil d'innocuité du lomitapide est connu et pris en charge en clinique. Le mode d'action du lomitapide est distinct et complémentaire de celui des autres hypolipémiants. Cependant, il est indiqué uniquement chez l'adulte, ce qui limite son utilisation.

Les patients atteints d'HFHo vivent avec le fardeau d'une maladie rare. Face à eux, le clinicien est dans une situation difficile, car les options thérapeutiques sont limitées. L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position délicate des points de vue juridique, éthique et déontologique. Ces points de vue convergent lorsqu'il s'agit de discuter du consentement éclairé. La société nord américaine a tourné le dos à la vision paternaliste de la médecine, le respect de l'autonomie domine les préoccupations éthiques et juridiques. Ce contexte requérant un authentique consentement éclairé fait obligation au médecin de divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas les exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option même si celle-ci n'est pas inscrite aux listes de médicaments remboursés.

Le médecin se voit donc dans l'obligation d'exposer la décision ministérielle et ses motifs ainsi que l'existence de la mesure du patient d'exception. Le médecin peut être appelé à faire cette demande s'il juge qu'il s'agit d'une option de traitement médicalement appropriée et si le patient

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

le souhaite. La demande est alors étudiée par la RAMQ et la décision rendue est individualisée sur la base des conditions établies par règlement. Notons que contrairement à l'inscription à la liste, le règlement soustrait la décision à toute considération économique. Cette discordance pose une question d'équité.

Introduction aux perspectives patient et citoyen

Qu'entend-on exactement par « perspective patient » et « perspective citoyenne »? Le parallèle entre les deux perspectives permet de saisir la spécificité de chacune. La première vise à donner voix aux patients et à leurs proches et à rendre ainsi possible la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne sont pas saisis par les instruments méthodologiques utilisés couramment en recherche. La perspective patient donne à ceux-ci l'opportunité de faire valoir leurs intérêts et de soulever des questions importantes à leurs yeux. De cette façon, les patients peuvent introduire leurs préoccupations et leurs interprétations dans l'évaluation d'un médicament dont ils espèrent un bénéfice. Les éléments tirés de la perspective patient ont le potentiel d'influencer l'appréciation de tous les critères prévus à la Loi.

La perspective citoyenne suppose quant à elle l'adoption d'une perspective plus distanciée, mais plus globale. Bien que le citoyen puisse avoir une expérience de la maladie, chez lui ou chez ses proches, ce n'est pas en fonction des intérêts d'un groupe déterminé qu'il prend la parole. Il prête sa voix à la double préoccupation de l'équité dans l'accès et de la pérennité dans le temps. Il engage au réalisme économique et à l'empathie à l'égard de ceux qui pourraient s'estimer les laissés pour compte du système. La perspective citoyenne exige, en effet, de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'état se doit de promouvoir.

Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du contribuable, ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. Le citoyen est particulièrement attentif aux mesures qui rendent possible le débat démocratique : participation des concernés, diffusion de l'information quant aux sources utilisées dans l'évaluation et aux arguments motivant une recommandation, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal, le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre ensemble qui assume la diversité.

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues des patients ou des groupes de patients.

Les patients atteints d'HFHo sont confrontés à une maladie qui diminue leur espérance de vie. De plus, certains voient leur qualité de vie diminuée par les symptômes et par les maladies cardiovasculaires causées par l'HFHo. Plusieurs patients suivis dans des cliniques spécialisées ont mentionné être atteints d'une coronopathie modérée à grave. Certains d'entre eux ressentent des douleurs thoraciques d'intensité modérée à grave et présentent des dépôts adipeux disgracieux sous la peau. Les patients rapportent également des symptômes physiques et des conséquences psychologiques d'avoir à vivre avec une « bombe à retardement ».

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>

Les patients vivent avec les symptômes, les complications et les limitations qui résultent de l'HFHo, bien souvent depuis l'enfance. Ainsi, ils ont l'impression d'avoir passé leur vie dans les hôpitaux en plus d'avoir à prendre des médicaments non seulement pour abaisser leur pourcentage de C-LDL, mais également pour la prise en charge de leurs problèmes cardiaques. L'effet sur leur vie sociale est important en raison d'une stigmatisation dès l'enfance. L'absentéisme à l'école et au travail est fréquent à cause des rendez-vous médicaux, des traitements d'aphérèse et des diverses procédures chirurgicales. La majorité des patients doivent également se soumettre à des séances d'aphérèse, ce qui leur impose des contraintes de temps et perturbe leur vie scolaire, leur assiduité à l'emploi ainsi que leurs activités familiales et sociales. Ce traitement qui doit être reçu de une à quatre fois par mois peut nécessiter la pose d'une fistule, ce qui implique une hospitalisation de 24 heures. L'aphérèse peut être exigeante physiquement et certaines personnes ont besoin de 2 à 3 jours pour s'en remettre. La qualité de vie des proches aidants est également perturbée car tous subissent les contraintes du mode de vie imposé aux personnes atteintes d'HFHo.

Des patients n'ont pas confiance en leur traitement actuel pour contrôler de façon prévisible, durable et efficace le pourcentage de C-LDL. Rappelons qu'après chaque séance d'aphérèse, le pourcentage de C-LDL remonte pour atteindre, après 4 jours de traitement, 50 % de la valeur préprocédure (Kroon 1999). Les patients font face à la survenue possible d'événements cardiovasculaires et à une réduction de leur qualité de vie et de leur espérance de vie.

Les attentes des patients face à un nouveau médicament consistent à abaisser leur pourcentage de C-LDL à des valeurs proches de la normale ou, chez ceux qui ont recours à l'aphérèse des LDL, à en espacer la fréquence. Même la réduction de la fréquence des séances d'aphérèse d'une fois toutes les deux semaines à une fois toutes les trois ou quatre semaines a été perçue comme procurant des avantages considérables. Pour eux, l'arrivée d'un médicament qui leur permettrait d'éviter le recours à l'aphérèse ou simplement de diminuer sa fréquence est importante.

La plupart des patients ont déclaré être informés des effets indésirables possibles du lomitapide, mais estiment que ces effets ne sont pas plus préjudiciables que ce qu'ils doivent endurer actuellement. Enfin, ils reconnaissent que le lomitapide n'est pas un remède miracle et peut ne pas convenir à tout le monde.

Perspective du citoyen

L'analyse de la perspective citoyenne est difficile à réaliser, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament ou à chaque maladie. Il faut donc aborder les dossiers en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux.

C'est pour cette raison que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive ainsi que sur la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. Il faut insister sur le fait que la perspective citoyenne ne se veut pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants des citoyens, car ceux-ci ne sont pas suffisamment informés. C'est afin de pallier ce déficit d'information que les différentes approches de participation citoyenne développées au cours des dernières années ont en commun une phase informative avant de lancer la délibération citoyenne.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--

Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération, ce point de vue doit être reconstruit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et bien informé. Il y a ici une parenté avec le concept juridique de la personne raisonnable.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé est considérée comme une valeur importante et que les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. L'« accès raisonnable » signifie, en outre, la prise en compte des ressources disponibles, il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique. La réflexion citoyenne doit être alimentée par la présentation des gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. L'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais incontournable, de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être obtenu avec les mêmes ressources dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la solidité de la preuve qui appuient ses recommandations pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

À cet égard, prenant acte de cet a priori, l'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen, il serait raisonnable de convenir que le lomitapide représente une option clinique qui peut être jugée significative, puisqu'elle permet de réduire le taux de C-LDL. Rappelons que la durée d'exposition et le niveau de C-LDL sont deux facteurs qui déterminent le risque d'incidents cardiovasculaires graves. Cependant, dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il serait donc nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique. Par ailleurs, le recours à la mesure du patient d'exception a pour conséquence d'imposer le paiement intégral du coût du lomitapide au régime général d'assurance-médicaments alors que la négociation d'une entente permettrait d'en limiter le coût.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du CSEMI sont majoritairement d'avis que le lomitapide ne représente pas une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur les listes de médicaments, à moins que la condition suivante soit respectée :

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre son coût acceptable en fonction de l'ensemble des critères prévus à la loi, en raison des constats suivants :

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

- L'évaluation de son efficacité n'a pas été possible en raison de l'absence de données documentant l'effet de la baisse des C-LDL sur les événements cliniques.
- Un traitement avec ce médicament est très coûteux (759 200 \$ par année pour une dose quotidienne de 40 mg).

De plus, seule une indication reconnue s'avère un choix raisonnable et responsable, et cela dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

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

Motifs de la position majoritaire

- La littérature montre une association forte entre le paramètre intermédiaire C-LDL et la morbidité et la mortalité cardiovasculaires chez les personnes atteintes d'une HFHo.
- Les données appuyant la reconnaissance de la valeur thérapeutique de ce médicament sont de niveau de preuve faible, mais jugé acceptable dans un contexte de maladie métabolique héréditaire rare.
- Les résultats de l'étude de Cuchel ont montré que le lomitapide, en association à d'autres hypolipémiants avec ou sans aphérèse, diminue les concentrations de C-LDL jusqu'à 126 semaines. Les données de la prolongation de l'étude de Cuchel démontrent un maintien de l'effet clinique à 126 semaines.
- Les effets indésirables sont principalement de type gastro-intestinal. La stéatose hépatique est l'effet indésirable le plus préoccupant, c'est pourquoi elle fait l'objet d'une surveillance régulière de la part des spécialistes.
- L'HFHo représente un fardeau considérable pour les patients, non seulement en raison de l'importante morbidité et mortalité cardiovasculaires, mais également des manifestations physiques peu esthétiques et des limitations sociales causées par la maladie.
- Le coût du traitement annuel par patient du lomitapide est très élevé, étant de 759 200 \$ par année pour une dose quotidienne de 40 mg.
- Du point de vue pharmacoéconomique, en absence de données documentant l'effet de la baisse des C-LDL sur les événements cliniques, l'efficacité du lomitapide ne peut être évaluée adéquatement.
- Des coûts additionnels d'environ 15 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription du lomitapide à la section des médicaments d'exception.
- Seule une mesure d'atténuation du fardeau économique permettrait de rendre son coût acceptable en fonction de l'ensemble des critères prévus à la Loi.

Motifs de la position minoritaire

- Bien qu'une association forte entre le paramètre intermédiaire C-LDL et la morbidité et mortalité cardiovasculaires semble reconnue, les bénéfices cliniques du lomitapide sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires ainsi que sur la qualité de vie restent à démontrer chez une clientèle présentant déjà, dans une grande majorité des cas, des antécédents cardiovasculaires.

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

- Les données appuyant la reconnaissance de la valeur thérapeutique de ce médicament sont jugées de niveau de preuve faible.
- Le coût du traitement annuel du lomitapide par patient est très élevé et la faiblesse des données cliniques fait en sorte que l'efficacité du lomitapide ne peut être évaluée.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA et coll.** 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2013;29(2):151-67.
- **Baigent C, Blackwell L, Emberson J et coll.** Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670-81.
- **Bruckert E.** Recommendations for the management of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: Overview of a new European Atherosclerosis Society consensus statement. *Arteriosclerosis* 2014; suppl 15 :26-32.
- **Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H et coll.** Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* janvier 2013;381(9860):1055-66.
- **Cuchel M, Blom DJ, Aversa MR et coll.** Sustained LDL-C Lowering and Stable Hepatic Fat Levels in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia Treated With the Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor, Lomitapide: Results of an Ongoing Long-Term Extension Study. American Heart Association Scientific Session. Dallas, Texas, USA;November16–20,2013.
- **Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN et coll.** Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal* 2014;35:2146–57.
- **Ference BA, Yoo W, Alesh I et coll.** Effect of Long-Term Exposure to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Beginning Early in Life on the Risk of Coronary Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(25):2631-9.
- **Kroon AA, Demacker PN, Kleinveld HA et coll.** The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Effects on chemical composition and LDL-oxidizability. *Atherosclerosis* 1999;147:105-13.
- **Medical Advisory Secretariat.** Low-Density Lipoprotein Apheresis. An Evidence-Based Analysis. Ontario Health Technology Assessment Series 2007;7(5):101p.
- **Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR et coll.** Reduction in Mortality in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia Associated With Advances in Lipid-Lowering Therapy. *Circulation* 2011;124(20):2202-7.
- **Stefanutti C, Thompson GR.** Lipoprotein Apheresis in the Management of Familial Hypercholesterolaemia: Historical Perspective and Recent Advances. *Curr Atheroscler Rep* 2015;17(1):465-76.
- **Vohl MC, Moorjani S, Roy M.** Geographic distribution of French-Canadian low-density lipoprotein receptor gene mutations in the Province of Quebec. *Clin Genet* 1997;52:1-6.

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

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