

Réévaluation de Takhzyro<sup>MC</sup>  
(lanadélumab injectable)  
Angioedème héréditaire

Une production de l'Institut national  
d'excellence en santé  
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation des médicaments et des  
technologies à des fins de remboursement



# Réévaluation de Takhzyro<sup>MC</sup> (lanadélumab injectable)

Angioœdème héréditaire

## *Rédaction*

Richard Bisailon  
Léon Nshimyumukiza  
Carole Campion  
Andréa Senay

## *Coordination scientifique*

Sara Beha

## *Direction*

Sylvie Bouchard

Le présent rapport a été présenté au Comité scientifique permanent d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 21 mai 2020.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

## **Membres de l'équipe projet**

### **Auteurs principaux**

Richard Bisailon, Ph.D.  
Léon Nshimyumukiza, Ph.D.  
Carole Champion, Ph.D.  
Andréa Senay, Ph.D.

### **Repérage d'information scientifique**

Lysane St-Amour, M.B.S.I.

### **Soutien administratif**

Christine Lemire

### **Coordonnatrice scientifique**

Sara Beha, M. Sc.

### **Adjoint à la direction**

Yannick Auclair, Ph.D.

### **Directrice**

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

---

## **Équipe de l'édition**

Denis Santerre  
Hélène St-Hilaire  
Nathalie Vanier

### **Sous la coordination de**

Renée Latulippe, M.A.

### **Avec la collaboration de**

Josée De Angelis, révision linguistique  
Mark A. Wickens, traduction

---

## **Dépôt légal**

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN 978-2-550-87161-3 (PDF) INESSS

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Réévaluation de Takhzyro<sup>MC</sup> (lanadélumab injectable) : angioœdème héréditaire. Rédigé par Richard Bisailon, Léon Nshimyumukiza, Carole Champion et Andréa Senay. Québec, Qc : INESSS; 2020. 55 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

## **Comité consultatif sur les produits du système du sang**

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont :

**M<sup>me</sup> Suzanne Deschênes-Dion**, chargée clinique de sécurité transfusionnelle, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal – Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

**D<sup>re</sup> Marianne Lavoie**, hématologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec - Université Laval)

**D<sup>re</sup> Anne-Sophie Lemay**, hématologue, Centre de santé et de services sociaux de Trois-Rivières

**M<sup>me</sup> Marie-Pier Rioux**, chargée technique de sécurité transfusionnelle, CHU de Québec - Université Laval – Hôpital de l'Enfant-Jésus

**D<sup>r</sup> Benjamin Rioux-Massé**, hématologue, CHUM, Hôpital Notre-Dame

**D<sup>r</sup> Georges-Étienne Rivard**, hématologue-oncologue, CHU Sainte-Justine

**D<sup>r</sup> Hugo Chapdelaine**, allergologue-immunologiste, CHUM; directeur, clinique immunodéficiência primaire de l'adulte, Institut de recherches cliniques de Montréal

**D<sup>re</sup> Marylin Desjardins**, allergologue-immunologiste pédiatrique, Université McGill, CISSS de Lanaudière

**D<sup>r</sup> Benoît Laramée**, allergologue-immunologiste, Repentigny

Les docteurs Hugo Chapdelaine, Marylin Desjardins et Benoît Laramée ont également participé aux travaux du comité consultatif sur les produits du système du sang à titre d'invités.

## **Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI)**

### **Présidente**

**D<sup>re</sup> Sylviane Forget**, gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

### **Vice-président**

**M. Luc Poirier**, pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval

### **Membres**

**D<sup>r</sup> David Bloom**, psychiatre, Institut universitaire en santé mentale Douglas, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, professeur adjoint, Faculté de médecine, Université McGill

**D<sup>r</sup> Jacques Bouchard**, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale, Professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

**M<sup>me</sup> Justine Côté**, pharmacienne, Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

**M. Martin Darveau**, pharmacien, chef adjoint au Département de pharmacie, services pharmaceutiques – CHU de Québec – Université Laval

**M. Kristian Fillion**, professeur adjoint au Département de médecine et au Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail – Université McGill

**D<sup>r</sup> Vincent Gaudreau**, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

**M<sup>me</sup> Geneviève Giroux**, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

**D<sup>re</sup> Emily Gibson McDonald**, interniste, professeure adjointe au Département de médecine, Centre universitaire de santé McGill – Université McGill

**M<sup>me</sup> Béatrice Godard**, professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

**M. Bernard Keating**, professeur associé, Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval

**M. Yannick Mélançon Laître**, infirmier praticien spécialisé en soins de première ligne, CISSS de Lanaudière, GMF Berthier St-Jacques

**D<sup>r</sup> Jacques Morin**, gériatre, Chef du département de gériatrie, CHU de Québec – Université Laval

**D<sup>r</sup> Daniel Rizzo**, médecin de famille, MédiClinique de la Capitale, Urgence CHU de Québec – Université Laval, professeur agrégé de médecine, Université Laval

**D<sup>re</sup> Geneviève Soucy**, microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus et Hôpital du Saint-Sacrement)

### **Membres citoyens**

**M<sup>me</sup> Mélanie Gagnon**

**M. Claude Roy**

### **Autres contributions**

L'INESSS tient également à remercier l'association Angio-Œdème Hériditaire (AOH) Canada, pour leur contribution à la collecte de données de la perspective patient.

### **Déclaration d'intérêts**

Les intérêts déclarés dans cette section ont été évalués et divulgués à l'ensemble des membres du comité consultatif :

D<sup>r</sup> Benjamin Rioux-Massé est membre du consortium de la chaire de médecine transfusionnelle Fondation Héma-Québec-Bayer de l'Université de Montréal.

D<sup>r</sup> Hugo Chapdelaine a siégé à des comités consultatifs des compagnies Shire et CSL Behring, rôles pour lesquels il a reçu entre 0 et 5 000 \$. Il a également reçu un soutien financier de la compagnie Shire (0-5 000 \$) pour la création d'une formation accréditée.

D<sup>r</sup> Benoît Laramée a siégé à des comités consultatifs des compagnies Shire (2018) et CSL Behring (2018), rôles pour lesquels il a reçu au total entre 5 000 et 10 000 \$. Il a également siégé à des comités consultatifs des compagnies Novartis et Pediapharm, en plus de donner des conférences pour CSL Behring, Novartis, Pediapharm, Aralez Pharmaceuticals et ALK.

## **Responsabilité**

Le présent avis est produit par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) qui assume l'entière responsabilité de sa forme et de son contenu définitifs.




# TABLE DES MATIÈRES


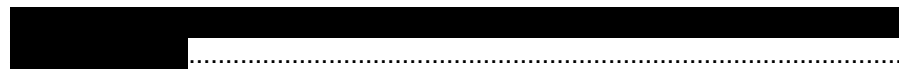
RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	VII
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	XIII
GLOSSAIRE.....	XIV
1. MANDAT.....	1
2. DÉMARCHES D'ÉVALUATION.....	3
2.1. Données issues de la littérature et du fabricant.....	3
2.2. Données issues du processus de consultation.....	3
2.3. Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts.....	3
3. BESOIN DE SANTÉ.....	4
3.1. Angioœdème héréditaire.....	4
3.1.1. Description de la maladie.....	4
3.1.2. Types d'AOH.....	4
3.1.3. Prise en charge thérapeutique de l'AOH.....	5
3.1.4. Fardeau de la maladie.....	6
3.1.5. Perspective des patients.....	6
3.2. Contexte québécois.....	7
3.2.1. Prévalence.....	7
3.2.2. Prise en charge thérapeutique.....	7
3.3. Besoins non comblés.....	8
3.3.1. Perspective des patients.....	8
3.3.2. Perspective des experts.....	9
4. DESCRIPTION DU PRODUIT TAKHZYRO <sup>MC</sup> (LANADÉLUMAB).....	10
4.1. Mode d'action.....	10
4.2. Autorisation de mise sur le marché.....	11
5. VOLET THÉRAPEUTIQUE.....	13
5.1. Résultats de la recherche documentaire.....	13
5.2. Efficacité du lanadélumab en prophylaxie à long terme.....	14
5.2.1. Taux mensuel moyen de crises d'AOH.....	14
5.2.2. Maintien de la réponse dans le temps.....	15
5.2.3. Critères de jugement secondaires et tertiaires.....	16
5.2.4. Appréciation de la qualité de la preuve.....	18
5.2.5. Guide de pratique clinique canadien.....	19
5.3. Innocuité.....	19
5.3.1. Événements indésirables.....	19
5.3.2. Résultats des tests de laboratoire.....	22
5.3.3. Immunogénicité.....	23

5.3.4. Données de pharmacovigilance .....	24
5.4. Qualité de vie .....	24
5.5. Compareurs.....	25
5.5.1. Mise à jour des études cliniques.....	25
5.6. Comparaison indirecte .....	26
5.6.1. Résultats .....	27
5.6.2. Appréciation de la comparaison indirecte.....	27
5.7. Perspective patient ayant utilisé le lanadélumab .....	28
6. APPRÉCIATION DE LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE .....	30
6.1. Besoins de santé.....	30
6.2. Bénéfice clinique .....	30
6.2.1. Efficacité .....	30
6.2.2. Innocuité .....	31
6.2.3. Impact sur la qualité de vie .....	32
6.3. Perspective des experts consultés.....	32
7. VOLET ÉCONOMIQUE.....	34
7.1. Revue de la littérature .....	34
7.1.1. Description des études retenues et résultats .....	34
7.1.2. Appréciation de la revue de la littérature .....	36
7.2. Modèle économique soumis à l'INESSS par le fabricant.....	37
7.2.1. Intrants cliniques et hypothèses .....	37
7.2.2. Intrants économiques.....	38
7.2.3. Résultats .....	38
7.2.4. Appréciation du modèle économique du fabricant .....	39
7.3. Modèle économique utilisé.....	39
7.3.1. Intrants .....	40
7.3.2. Résultats .....	41
7.3.3. Analyses de scénarios et analyses de sensibilité.....	41
7.4. Analyse d'impact budgétaire .....	42
7.4.1. Population cible et parts de marché .....	42
7.4.2. Résultats .....	43
7.4.3. Analyses de scénarios .....	43
8. DÉCISIONS D'AUTRES JURIDICTIONS .....	45
8.1. Recensement des autres agences d'évaluation des technologies en santé .....	45
9. RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS.....	48
RÉFÉRENCES .....	50

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Informations relatives à la demande d'évaluation du fabricant.....	2
Tableau 2	Caractéristiques cliniques et moléculaires des principaux types d'angioedème héréditaire .....	5
Tableau 3	Produits utilisés pour le traitement de l'angioedème héréditaire.....	6
Tableau 4	Traitements d'AOH de types 1 et 2 au Québec .....	8
Tableau 5	Indications reconnues par les agences réglementaires du Canada, des États-Unis, de l'Europe et de l'Australie .....	11
Tableau 6	Caractéristiques des études retenues pour le lanadélumab .....	13
Tableau 7	Taux mensuel moyen de crises d'AOH confirmées par l'investigateur .....	15
Tableau 8	Résultats des critères de jugement secondaires et tertiaires lors des études HELP-03, HELP-04 et ATUc.....	17
Tableau 9	Proportions de patients répondeurs et de jours sans symptômes d'angioedème lors des études HELP-03, HELP-04 et ATUc .....	18
Tableau 10	Manifestations des événements indésirables par type/catégorie au cours des études HELP-03 et HELP-04 .....	20
Tableau 11	Résultats de l'outil AE-QoL pour les études HELP-03 et HELP-04.....	25
Tableau 12	 .....	27
Tableau 13	Caractéristiques des modèles économiques sur le lanadélumab .....	35
Tableau 14	Distribution des comparateurs utilisés pour former le groupe composite des C1-INH dans la modélisation économique .....	37
Tableau 15	Résultats probabilistes de l'analyse coût-utilité pour la prophylaxie à long terme des crises d'AOH avec le lanadélumab en comparaison aux C1-INH .....	39
Tableau 16	Principales caractéristiques du modèle économique.....	40
Tableau 17	Résultats du scénario de base de l'analyse par minimisation de coûts .....	41
Tableau 18	Répartition des patients en fonction des traitements selon le scénario statu quo et le nouveau scénario avec l'ajout du lanadélumab .....	42
Tableau 19	Impact budgétaire de l'ajout du lanadélumab à la <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i> .....	43
Tableau 20	Constats, critères et décision de remboursement émis par les agences d'évaluation des technologies en santé au Canada, en Europe et en Australie .....	45

## LISTE DES FIGURES

Figure 1	Régulation de la voie de contact de la voie de coagulation .....	10
Figure 2	 .....	16
Figure 3	 .....	26
Figure 4	Modèle de Markov du fabricant .....	37



# RÉSUMÉ

## Mandat

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a procédé à la réévaluation du produit Takhzyro<sup>MC</sup> (lanadélumab), un anticorps monoclonal pour injection sous-cutanée toutes les 2 semaines (avec possibilité de réduire à 4 semaines), indiqué pour la prévention systématique des crises d'angioœdème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus. Takhzyro<sup>MC</sup> n'est pas destiné au traitement des crises d'AHO aiguës. Lors de la première évaluation, publiée en août 2019, l'INESSS recommandait de ne pas ajouter Takhzyro<sup>MC</sup> à la *Liste des produits du système du sang du Québec* puisque la valeur thérapeutique n'avait pas été reconnue, et ce, principalement pour les raisons suivantes :

- Les données probantes étaient encore trop immatures pour garantir l'innocuité à plus long terme d'un produit qui fait partie d'une nouvelle classe d'agents thérapeutiques dans le traitement de l'AHO.
- L'ampleur du gain clinique (efficacité) reste difficile à déterminer en l'absence d'étude de comparaison directe avec des produits activement utilisés dans la pratique clinique.

Le traitement alors prescrit était considéré comme efficace pour la grande majorité des patients atteints d'AHO de types 1 et 2. De plus, son usage historique dans la prise en charge de l'AHO suggérait un profil d'innocuité favorable.

## Démarche d'évaluation

Une revue des données issues de la littérature et de celles fournies par le fabricant a été réalisée afin de documenter l'efficacité, l'innocuité et l'efficience du lanadélumab. Des données expérientielles et contextuelles issues de la consultation d'experts sont présentées. La collecte de données permettant de capter la perspective des patients effectuée lors de la première évaluation a été bonifiée au moyen de questionnaires.

## Besoin de santé

L'angioœdème héréditaire est une maladie génétique autosomique dominante rare, typiquement causée par un déficit quantitatif (type 1) ou fonctionnel (type 2) de l'inhibiteur de la C1-estérase (C1-INH). Elle se caractérise par la survenue d'œdèmes non inflammatoires, transitoires et récidivants affectant les tissus du visage, des membres, des voies respiratoires supérieures, du système digestif ou du système urogénital. L'évolution de la maladie de l'AHO est douloureuse, imprédictible et potentiellement mortelle, et s'accompagne d'une diminution de la qualité de vie due à l'imprévisibilité des crises, leur fréquence et la détresse physique et émotionnelle. La prise en charge a pour objectif de prévenir ou de réduire la fréquence et la gravité des crises d'AHO et, ainsi, d'améliorer la qualité de vie. La prophylaxie à long terme est généralement proposée aux patients lorsque les traitements sur demande ne sont pas suffisants pour obtenir une qualité de vie adéquate. Les traitements disponibles au

Québec comprennent un concentré plasmatique de C1-INH (Berinert<sup>MC</sup>) inscrit à la *Liste des produits du système du sang du Québec* en thérapie de remplacement ainsi qu'un antagoniste de la voie kinine-kallicréine (Firazyr<sup>MC</sup>) inscrit aux *Listes de médicaments – Médicament d'exception*, pour le traitement des crises aiguës. Depuis février 2020, Haegarda<sup>MC</sup> est distribué dans certains centres du Québec et permet l'administration d'un concentré plasmatique de C1-INH par la voie sous-cutanée.

Au Québec, on estime qu'entre 120 et 150 personnes seraient atteintes d'AOH et qu'une centaine d'entre elles seraient diagnostiquées. Bien que la maladie soit généralement bien contrôlée, la prise en charge thérapeutique s'accompagne d'un fardeau important, qu'il s'agisse de l'administration du traitement (problèmes d'accès veineux), de la fréquence et de la durée des injections, ou encore du matériel à transporter par les patients durant leurs déplacements.

## Résultats

### Efficacité

- Les données disponibles montrent que la prophylaxie par le lanadélumab à la dose de 300 mg à toutes les 2 semaines a permis de réduire le taux mensuel de crises d'angioœdème au cours de 3 études cliniques : de 73 % à 87 % par rapport au placebo dans un essai clinique randomisé pivot de 26 semaines; de 82 % à 92 % par rapport au niveau de base dans la prolongation non contrôlée de l'étude de phase 3 et [REDACTED] % par rapport au niveau de base dans une étude de cohorte menée en France.
- Une exposition au lanadélumab d'environ 18 mois au cours de l'étude de prolongation, qui s'ajoute aux 26 semaines de traitement de l'étude pivot pour certains patients, suggère que l'efficacité du lanadélumab en prévention des crises d'angioœdème héréditaire peut se maintenir dans le temps. Le risque de biais est cependant élevé et l'étude de prolongation est toujours en cours.
- Cette efficacité a été similairement observée dans l'analyse d'autres paramètres, tels que le recours au traitement sur demande, le taux de crises d'intensité modérée ou élevée et le taux de crises avec morbidité élevée (diminution de 73 % à 87 % par rapport au placebo et de 91 % à 96 % par rapport au niveau de base). Finalement, une proportion importante de patients n'a rapporté aucune crise dans le cadre des différentes études (de 31 % à 44 %, excluant l'étude de cohorte française).
- Une analyse de comparaison indirecte soumise par le fabricant évaluant en parallèle l'efficacité du lanadélumab et celles des produits comparateurs [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]. Cette analyse n'a pas été retenue puisque le choix de modèles à effets fixes diminue la plausibilité des résultats de comparaison indirecte en ne permettant pas de prendre en considération l'hétérogénéité significative observée entre les études.

*Qualité de la preuve : faible*

## Innocuité

- La majorité des patients de l'étude pivot (91 %) et de la prolongation (95 %) ont rapporté des événements indésirables. Ces derniers étaient majoritairement d'intensité légère ou modérée et souvent liés à des réactions au site d'injection.
- Des réactions d'hypersensibilité, souvent légères et transitoires, ont affecté entre 3 % et 5 % des patients de l'étude pivot et de l'étude de prolongation, menant à un total de 3 retraits. Aucune réaction anaphylactique n'a été rapportée.
- Des taux maximums anormaux d'enzymes hépatiques, [REDACTED] [REDACTED] ont été observés au cours des études cliniques [REDACTED]. La fréquence de ces anomalies était comparable au placebo lors de l'étude pivot. [REDACTED] [REDACTED], plusieurs ont été associées à des comorbidités et [REDACTED] retraits d'étude sont survenus.
- [REDACTED] [REDACTED] L'impact de l'inhibition de la kallikréine plasmatique sur le test d'aPPT était attendu; [REDACTED] [REDACTED].
- Des anticorps anti-médicament ont été détectés chez 10 % à 12 % des patients. Ces anticorps ont été considérés comme neutralisants dans 2,4 % à 2,8 % des cas. Les titres étaient majoritairement faibles et, selon le fabricant, ces anticorps n'ont eu aucun impact sur l'efficacité ou l'innocuité du lanadélumab.
- Un premier rapport de pharmacovigilance soumis à l'EMA n'a pas mené à des modifications des conditions de commercialisation.

*Qualité de la preuve : faible*

## Qualité de vie

- Une amélioration cliniquement et statistiquement significative de la qualité de vie a été rapportée pour tous les domaines selon l'outil spécialisé AE-QoL, [REDACTED] [REDACTED], lors de l'étude pivot. Des analyses statistiques sont à venir pour l'étude de prolongation.
- Les quelques patients interrogés ayant expérimenté le lanadélumab dans le cadre d'une étude clinique ont rapporté que le traitement avait eu un impact positif sur leur qualité de vie. Selon eux, l'administration par voie sous-cutanée et la fréquence d'injection toutes les deux semaines représentent de gros avantages.

*Qualité de la preuve : très faible*

### Perspectives des experts

- Les experts consultés reconnaissent l'efficacité du lanadélumab dans la prévention des crises chez les patients atteints d'angioœdème héréditaire de types 1 et 2.
- Tous ont déploré la faiblesse des données disponibles et ont convenu qu'il était difficile de comparer l'ampleur de l'efficacité du lanadélumab à celles des autres traitements utilisés en prophylaxie en l'absence d'études comparatives.
- Considérant que les produits ont tous démontré une efficacité supérieure au placebo, les experts se sont entendus pour reconnaître au lanadélumab une efficacité non inférieure à celle des concentrés plasmatiques de C1-INH.
- Concernant l'innocuité, certains experts ont estimé que le profil du lanadélumab était rassurant, adéquat, présentait un niveau de risque raisonnable et n'avait pas de signaux d'alarme majeurs. D'autres ont rappelé que le produit est non physiologique et qu'un historique d'utilisation plus long permettrait de se sentir davantage en confiance. En comparaison, les dérivés plasmatiques de C1-INH offrent un plus grand recul, sont de nature physiologique, mais sont dérivés du sang de donneurs.
- Concernant l'impact sur la qualité de vie liée à la santé, certains experts ont déploré le choix comparatif (placebo), qui ne reflète pas la réalité clinique. D'autres experts ont accordé un avantage au lanadélumab par rapport à ses comparateurs en raison de la fréquence d'injection (2 semaines vs 3-4 jours), la voie d'administration (sous-cutanée vs intraveineuse) et le volume de produit (2 ml vs 9-15 ml). À efficacité et innocuité similaires, ces caractéristiques sont susceptibles d'avoir un impact important sur la qualité de vie des patients, particulièrement sur celle des jeunes patients.

### **Analyses économiques**

#### Analyse d'efficience

Au prix fourni par le fabricant et en considérant le poids moyen de la population québécoise, la prophylaxie à long terme de crises d'AOH avec le lanadélumab est une option thérapeutique moins efficiente que les C1-INH inscrits et distribués au Québec, soit Berinert<sup>MC</sup> (administration intraveineuse) et Haegarda<sup>MC</sup> (administration sous-cutanée).

#### Analyse d'impact budgétaire

Au prix fourni par le fabricant et en considérant le poids moyen de la population québécoise, l'ajout du lanadélumab à la *Liste des produits du système du sang du Québec* comme option de prophylaxie à long terme des crises d'AOH pourrait engendrer

une augmentation de coûts de l'ordre de 264 000 \$ à 659 000 \$ par année, pour un total de 1,4 M \$ sur un horizon temporel de 3 ans.

### **Délibération sur l'ensemble des critères**

Les membres du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du lanadélumab (Takhzyro<sup>MC</sup>) est démontrée pour la prévention systématique des crises d'angioœdème héréditaire chez les adultes et les adolescents. Conséquemment, les membres sont majoritairement d'avis qu'il est responsable, juste et équitable d'inscrire le lanadélumab (Takhzyro<sup>MC</sup>) sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* à condition qu'une atténuation du fardeau économique soit mise en place.

#### Motifs de la position majoritaire

- Dans une étude randomisée contrôlée réalisée sur des patients atteints d'AOH de types 1 et 2, le lanadélumab a été plus efficace que le placebo dans la prévention des crises. Une étude de prolongation suggère qu'un tel effet pourrait se maintenir jusqu'à 75 semaines.
- En l'absence d'études comparatives, l'efficacité du lanadélumab est considérée comme non inférieure à celle des concentrés plasmatiques de C1-INH utilisés dans la pratique clinique.
- Le lanadélumab représente une option thérapeutique supplémentaire dont les caractéristiques thérapeutiques telles que le volume et la fréquence d'injection par la voie sous-cutanée viendraient combler un besoin de santé.
- Le profil d'innocuité est acceptable. Les membres notent toutefois que certains éléments, comme le bilan hépatique ou le développement d'anticorps anti-médicament, sans être alarmants, devraient faire l'objet d'un suivi.
- Au prix fourni par le fabricant, la prophylaxie à long terme de crises d'AOH avec le lanadélumab est une option thérapeutique moins efficiente que ses comparateurs inscrits et distribués au Québec.
- Au prix soumis par le fabricant, l'impact budgétaire net d'une introduction sur le marché du lanadélumab entraînerait une augmentation des coûts alors que la valeur thérapeutique est jugée non incrémentale.

#### Motifs de la position minoritaire

- La faiblesse de la preuve présentée, dépourvue notamment d'étude comparative, empêche de statuer hors de tout doute sur le rapport bénéfice-risque du lanadélumab.
- Des critiques ont été formulées quant à la soumission de nouvelles données non publiées et qui n'ont pas fait l'objet d'une révision par les pairs.
- Le coût de la thérapie est élevé par rapport au besoin de santé qui est relativement bien comblé.

**Délibération sur l'ensemble des critères**

Les membres du Comité délibératif ont également exprimé la préoccupation suivante relativement à l'ajout de ce produit à la *Liste des produits du système du sang du Québec* :

Les membres sont préoccupés par l'ampleur des coûts liés à la prise en charge de ces patients. Ils se questionnent notamment sur la justesse du prix de ces produits et sur l'utilisation équitable des ressources qui en découle.

**Recommandation de l'INESSS - Takhzyro<sup>MC</sup>**

**Ajout** du produit **Takhzyro<sup>MC</sup>** à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour la prévention systématique des crises d'angioedème héréditaire chez l'ensemble des adultes et adolescents atteints d'AOH de types 1 et 2. Takhzyro<sup>MC</sup> n'est pas destiné au traitement des crises d'AOH aiguës.

**Condition**

Atténuation du fardeau économique.

# SUMMARY

## Reevaluation of Takhzyro™ (lanadelumab injection) Hereditary angioedema

### Mandate

The Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) reassessed Takhzyro® (lanadelumab), a monoclonal antibody for subcutaneous injection every 2 weeks (with the option of reducing the frequency to every 4 weeks) indicated for the routine prevention of attacks of hereditary angioedema (HAE) in adults and adolescents 12 years of age and older. Takhzyro™ is not intended for the treatment of acute HAE attacks. In the initial evaluation, published in August 2019, INESSS recommended that Takhzyro™ not be added to the *Liste des produits du système du sang du Québec* (blood products list) since its therapeutic value had not been recognized, primarily for the following reasons:

- The evidence was still too immature to guarantee the longer-term safety of a product that is in a new class of therapeutic agents for the treatment of HAE;
- The extent of the clinical gain (efficacy) is difficult to determine in the absence of studies involving a direct comparison with products actively used in clinical practice.

The standard treatment available at the time was considered efficacious for the vast majority of patients with type 1 or 2 HAE, and its past use in the management of HAE pointed to a favourable safety profile.

### Evaluation process

Literature data and data provided by the manufacturer were reviewed to document the efficacy, safety and economic aspects (cost effectiveness and budget impact) of lanadelumab. Experiential and contextual data from consultations with experts are presented. The data-gathering for capturing the patient perspective during the initial evaluation was supplemented with questionnaires.

### Health need

Hereditary angioedema is a rare autosomal dominant genetic disease typically caused by a quantitative (type 1) or functional (type 2) C1-esterase inhibitor (C1-INH) deficiency. It is characterized by recurrent, transient, noninflammatory edema of the tissues of the face, limbs, upper respiratory tract, digestive system or urogenital system. HAE follows a painful, unpredictable and potentially fatal course and is associated with a decrease in quality of life due to the unpredictability and frequency of the attacks and the accompanying emotional and physical distress. The goal of management is to prevent attacks or reduce their frequency and severity and thus improve the patient's quality of life. Long-term prophylaxis is generally proposed to patients when on-demand therapies

are insufficient for achieving an acceptable quality of life. The therapies available in Québec include a plasma-derived C1-INH concentrate (Berinert™) on the *Liste des produits du système du sang du Québec* as a replacement therapy and a kinin-kallikrein pathway antagonist (Firazyr™) on the *Listes de médicaments - médicament d'exception* for the treatment of acute attacks. Since February 2020, Haegarda™ a plasma-derived C1-INH concentrate for subcutaneous administration is available and distributed in Québec.

In Québec, it is estimated that between 120 and 150 people have HAE and that about a hundred of them are diagnosed. Although the disease is generally well controlled, its therapeutic management is quite burdensome because of the administration of the treatment (e.g. venous access problems), the frequency and duration of the injections, or even the equipment that patients must carry with them when travelling.

## Results

### Efficacy

- The available data show that prophylaxis with lanadelumab at a dose of 300 mg every 2 weeks reduced the monthly angioedema attack rate in three clinical studies: by 73% to 87% compared to placebo in a 26-week pivotal randomized clinical trial; by 82% to 92% relative to baseline in the uncontrolled extension of the Phase 3 study; and [REDACTED] % relative to baseline in a French cohort study.
- Exposure to lanadelumab for approximately 18 months during the extension study, in addition to the 26 weeks of treatment in the pivotal study for certain patients, suggests that lanadelumab's efficacy in preventing hereditary angioedema attacks can be maintained over time. However, the risk of bias is high, and the extension study is still ongoing.
- This efficacy was similarly observed in the analysis of other endpoints, such as the use of on-demand therapy, the rate of moderate to severe attacks, and the rate of high-morbidity attacks (a decrease of 73% to 87% compared to placebo and of 91% to 96% relative to baseline). Lastly, a significant proportion of the patients in the different studies did not report any attacks (31% to 44%, excluding the French cohort study).
- An indirect comparative analysis submitted by the manufacturer and evaluating the efficacy of lanadelumab in parallel with that of the comparators [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] This analysis was not included because the choice of fixed-effects models reduces the plausibility of the indirect comparison results in that these models ignore the significant heterogeneity observed between studies.

*Quality of evidence: low*

## Safety

- Most of the patients in the pivotal (91%) and extension (95%) studies have reported adverse events. Most of these adverse events were mild to moderate in severity and often injection site reactions.
- Hypersensitivity reactions, often mild and transient, have occurred in 3% to 5% of the patients in the pivotal and extension studies and have led to a total of 3 withdrawals. No anaphylactic reactions have been reported.
- Abnormal peak liver enzyme levels, [REDACTED] [REDACTED] have been observed in clinical studies ([REDACTED] [REDACTED]). The frequency of these abnormalities was comparable to placebo in the pivotal study. [REDACTED], several were associated with comorbidities, and there were [REDACTED] study withdrawals.
- [REDACTED] [REDACTED]. The impact of plasma kallikrein inhibition on aPTT testing was expected. [REDACTED] [REDACTED]
- Anti-drug antibodies were detected in 10% to 12% of patients. These antibodies were considered neutralizing in 2.4% to 2.8% of the cases. The titers were mostly low, and, according to the manufacturer, these antibodies had no impact on the efficacy or safety of lanadelumab.
- A first pharmacovigilance report submitted to the EMA did not lead to any changes in the conditions for marketing.

*Quality of evidence: low*

## Quality of life

- In the pivotal study, a clinically and statistically significant improvement in quality of life was reported for all the domains on the AE-QoL, a specialized instrument, [REDACTED]. Statistical analyses are forthcoming for the extension study.
- The few patients interviewed who had tried lanadelumab in a clinical study reported that the treatment had a positive impact on their quality of life. They felt that subcutaneous administration and an injection frequency of every 2 weeks were major advantages.

*Quality of evidence: very low*

### Experts' perspectives

- The experts consulted recognize the efficacy of lanadelumab in preventing attacks in patients with type 1 or 2 hereditary angioedema.
- All the experts deplored the weakness of the available data and agreed that, in the absence of comparative studies, it is difficult to compare the extent of lanadelumab's efficacy with that of other treatments used prophylactically.
- Given that all the products have all demonstrated superior efficacy to placebo, the experts agreed to recognize lanadelumab as having non-inferior efficacy to plasma-derived C1-INH concentrates.
- As for safety, some experts considered that lanadelumab's profile is reassuring and satisfactory, that it is characterized by a reasonable level of risk and that it does not raise any major concerns. Others mentioned that the product is non-physiological and that a longer history of use would help increase confidence. In comparison, there is longer experience with plasma-derived C1-INH, and it is physiological in nature. However, it is derived from blood donors.
- As regards the impact on health-related quality of life, some experts deplored the choice for comparison (placebo), which does not reflect clinical reality. Other experts ascribed an advantage to lanadelumab over its comparators because of the frequency of injection (2 weeks vs. 3-4 days), the route of administration (subcutaneous vs. intravenous) and the volume of product (2 ml vs. 9-15 ml). With similar efficacy and safety, these characteristics are likely to have a significant impact on the patients' quality of life, especially young ones.

### **Economic analyses**

#### Cost effectiveness analysis

At the price submitted by the manufacturer, and given the average weight of the Québec population, long-term prophylaxis of HAE attacks with lanadelumab is not a cost-effective treatment option compared to the C1-INHs listed and distributed in Québec, namely, Berinert™ (intravenous administration) and Haegarda™ (subcutaneous administration).

#### Budget impact analysis

At the price submitted by the manufacturer, and given the average weight of the Québec population, adding lanadelumab to the *Liste des produits du système du sang du Québec* as a long-term option for HAE attack prophylaxis could result in an increase in costs in the range of \$264,000 to \$659,000 per year, for a total of \$1.4 million over a 3-year period.

### **Deliberation on all the criteria**

The majority of members of the Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription are of the opinion that the therapeutic value of lanadelumab (Takhzyro™) has been demonstrated for the routine prevention of hereditary angioedema attacks in adults and adolescents. Consequently, the majority of the members are of the opinion that it is responsible, fair and equitable to enter lanadelumab (Takhzyro™) on the *Liste des produits du système du sang du Québec*, provided that a measure to mitigate the economic burden is put in place.

#### Reasons for the majority position

- In a randomized controlled study with patients with types 1 and 2 HAE, lanadelumab was more effective than placebo in preventing attacks. An extension study suggests that this effect could be maintained for up to 75 weeks.
- In the absence of comparative studies, the efficacy of lanadelumab is considered non-inferior to that of the plasma-derived C1-INH concentrates used in clinical practice.
- Lanadelumab is an additional treatment option whose therapeutic characteristics, such as the subcutaneous injection volume and frequency, would address a health need.
- The safety profile is acceptable. However, the members noted that certain elements, such as the liver profile and drug antibody development, while not alarming, should be monitored.
- At the price submitted by the manufacturer, long-term HAE attack prophylaxis with lanadelumab is not a cost-effective treatment option compared to its comparators listed and distributed in Québec.
- At the price submitted by the manufacturer, the net budget impact of introducing lanadelumab on the market would be an increase in costs, despite the therapeutic value being considered non-incremental.

#### Reasons for the minority position

- The weakness of the evidence presented, which is devoid, among other things, of comparative studies, makes it impossible to rule, beyond any doubt, on the risk-benefit ratio of lanadelumab.
- Criticism was expressed over the submission of new unpublished and non-peer-reviewed data.
- The cost of treatment is high relative to the health need, which is relatively well met.

The members of the deliberative committee also expressed the following concern about adding this product to the *Liste des produits du système du sang du Québec*:

**Deliberation on all the criteria**

The members are concerned about the high costs associated with managing these patients. In particular, they question the fairness of the price of these products and the equitableness of the use of the resources involved.

**INESSS's recommendation - Takhzyro™**

The **addition** of Takhzyro™ to the *Liste des produits du système du sang du Québec* for the routine prevention of hereditary angioedema attacks in all adults and adolescents with type 1 or 2 HAE. Takhzyro™ is not intended for the treatment of acute HAE attacks.

**Condition**

Mitigation of the economic burden.

## SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AAM	Anticorps anti-médicament
ACMTS/CADTH	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé/ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ALT	Alanine aminotransférase
AOH	Angioedème héréditaire
aPTT	Temps de céphaline activée
AST	Aspartate aminotransférase
C1-INH	Inhibiteur de la C1 estérase
ECR	Essai clinique randomisé
EI	Événement indésirable
EMA	European Medicines Agency
ETS	Évaluation des technologies en santé
FDA	Food and Drug Administration (États-Unis)
GEE	Équations d'estimation généralisées ( <i>generalized estimating equations</i> )
HAS	Haute Autorité de Santé (France)
ICER	Institute for Clinical and Economic Review (États-Unis)
IMC	Indice de masse corporelle
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Allemagne)
i.v.	Voie d'administration intraveineuse
kg	Kilogramme
m	Nombre d'événements
MCID	Différence minimale cliniquement importante ( <i>minimal clinically important difference</i> )
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramme
ml	Millilitre
n	Nombre de patients
n.d.	Non déterminé
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (Royaume-Uni)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australie)
PCT	Prophylaxie à court terme
PLT	Prophylaxie à long terme
QALY	Année de vie pondérée par la qualité ( <i>quality-adjusted life year</i> )
R-AMSTAR	Revised – Assessing methodological quality of systematic review
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RCUD	Ratio coût-utilité différentiel
s.c.	Voie d'administration sous-cutanée
s.o.	Sans objet
UI	Unité internationale

# GLOSSAIRE

## **Analyse coût-utilité**

Analyse économique qui permet de comparer des interventions avec des effets de nature différente en tenant compte de la qualité de vie et en utilisant une seule mesure, soit l'utilité [Crochard-Lacour et LeLorier, 2000].

## **Année de vie pondérée par la qualité (ou QALY)**

Mesure unique et complète de l'amélioration de la qualité de vie prenant en considération à la fois l'effet quantitatif (durée de vie) et l'effet qualitatif (qualité de vie) [Crochard-Lacour et LeLorier, 2000].

## **Anticorps anti-médicament**

Anticorps développés par le patient et dirigés contre un antigène thérapeutique. Dans certains cas, ces anticorps peuvent inactiver l'effet thérapeutique convoité [Jullien, 2012].

## **Œdème**

Infiltration séreuse de divers tissus, en particulier des tissus sous-cutanés et sous-muqueux, se révélant au niveau de la peau par un gonflement indolore gardant quelque temps l'empreinte du doigt<sup>1</sup>.

## **Prophylaxie**

Ensemble des moyens destinés à prévenir l'apparition, la propagation ou l'aggravation des maladies<sup>1</sup>.

## **Traitement « sur demande »**

Administration ponctuelle de traitements en réponse à l'apparition de symptômes liés à une maladie et visant à en freiner la progression. Dans le cas de l'angioœdème héréditaire, le traitement sur demande vise à empêcher la progression de l'œdème et accélérer son décours [Betschel *et al.*, 2014].

---

<sup>1</sup> Centre national de ressources textuelles et lexicales (CNRTL) [site Web]. Disponible à : <https://www.cnrtl.fr/definition/>.

# 1. MANDAT

Le fabricant Shire Pharma Canada ULC (Takeda) a déposé une nouvelle demande d'évaluation à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour le produit Takhzyro<sup>MC</sup> (lanadélumab) qui est indiqué pour la prévention systématique des crises d'angioœdème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents. Takhzyro<sup>MC</sup> n'est pas destiné au traitement des crises d'AOH aiguës.

Il s'agit d'une deuxième demande d'évaluation pour ce produit. Lors de la première évaluation, publiée en août 2019, l'INESSS recommandait de ne pas ajouter Takhzyro<sup>MC</sup> à la *Liste des produits du système du sang du Québec* puisque la valeur thérapeutique n'avait pas été reconnue, et ce, principalement pour les raisons suivantes [INESSS, 2019] :

- Les données probantes étaient encore trop immatures pour garantir l'innocuité à plus long terme d'un produit qui fait partie d'une nouvelle classe d'agents thérapeutiques dans le traitement de l'AOH.
- L'ampleur du gain clinique (efficacité) reste difficile à déterminer en l'absence d'étude de comparaison directe avec des produits activement utilisés dans la pratique clinique.

Le traitement alors prescrit était considéré comme efficace pour la grande majorité des patients atteints d'AOH de types 1 et 2. De plus, son usage historique dans la prise en charge de l'AOH suggérait un profil d'innocuité favorable. Dans ce contexte, les membres du comité ont préconisé la prudence. L'INESSS a donc procédé à la réévaluation de Takhzyro<sup>MC</sup> et transmettra ses recommandations au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) concernant son ajout potentiel à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Les comparateurs Cinryze<sup>MC</sup> et Haegarda<sup>MC</sup> ont déjà été évalués par l'INESSS<sup>2</sup> et sont actuellement inscrits à cette liste. Une mise à jour des études cliniques liées à ces deux produits sera brièvement abordée dans cet avis. Les informations relatives à la demande d'évaluation déposée par le fabricant sont présentées au tableau 1.

Les caractéristiques du produit telles que la composition, l'origine, l'indication et les contre-indications, la stabilité, l'entreposage, la reconstitution et la pharmacologie sont consultables dans la monographie officielle de produit fournie par le fabricant en date du 19 septembre 2018 [Shire Pharma, 2018]. Il est conseillé de consulter sa version la plus récente, sur le site Web du fabricant, pour bénéficier des dernières mises à jour.

---

<sup>2</sup> Évaluation d'un produit sanguin stable pour la mise à jour de la Liste des produits du système du sang du Québec [Haegarda<sup>MC</sup>], disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits\\_sanguins/Novembre\\_2018/INESSS\\_Avis\\_Haegarda.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits_sanguins/Novembre_2018/INESSS_Avis_Haegarda.pdf), et Cinryze<sup>MC</sup> – Concentré plasmatique humain de l'inhibiteur de la C1 estérase. Avis d'évaluation, disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits\\_sanguins/Decembre\\_2016/01-Cinryze.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits_sanguins/Decembre_2016/01-Cinryze.pdf).

**Tableau 1 Informations relatives à la demande d'évaluation du fabricant**

<b>Fabricant</b>	Shire Pharma Canada ULC, maintenant Takeda
<b>Marque de commerce</b>	Takhzyro <sup>MC</sup>
<b>Ingrédient actif</b>	Lanadélumab injectable, anticorps monoclonal humain recombinant (de type IgG1 / chaîne légère kappa)
<b>Excipients</b>	Acide citrique monohydraté, chlorure de sodium, eau pour injection, L-histidine, phosphate dibasique de sodium dihydraté, polysorbate 80
<b>Forme pharmaceutique</b>	Solution pour injection sous-cutanée
<b>Teneur</b>	300 mg / 2 ml
<b>Posologie</b>	300 mg toutes les 2 semaines; une administration de 300 mg toutes les 4 semaines est envisageable si l'AOH est bien maîtrisé (absence de crise durant 6 mois)
<b>Date d'émission de l'Avis de conformité par Santé Canada</b>	19 septembre 2018
<b>Indication reconnue par Santé Canada</b>	Pour la prévention systématique des crises d'angioedème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents. Takhzyro <sup>MC</sup> n'est pas destiné au traitement des crises d'AOH aiguës
<b>Indication demandée à l'INESSS</b>	Identique à celle actuellement reconnue par Santé Canada
<b>Liste pour laquelle la demande est faite</b>	<i>Liste des produits du système du sang du Québec</i>

Abréviations : AOH : Angioedème héréditaire; Ig : Immunoglobulines; mg : Milligramme; ml : Millilitre.

## 2. DÉMARCHES D'ÉVALUATION

### 2.1. Données issues de la littérature et du fabricant

- Mise à jour de la revue de la littérature parue après la première évaluation afin de compléter l'information soumise par le fabricant (annexe A);
- Évaluation de la qualité des études, extraction des données scientifiques et appréciation de la preuve (annexes B, C et D);
- Extraction des données concernant les comparateurs inscrits à la *Liste des produits du système du sang du Québec* et appréciation des analyses comparatives (annexe E);
- Développement par l'INESSS d'une analyse économique permettant d'évaluer l'efficacité du lanadélumab et son impact budgétaire (annexe F).

### 2.2. Données issues du processus de consultation

- Collecte de données contextuelles et expérientielles auprès des parties prenantes par l'entremise :
  - du groupe d'experts sur les produits du système du sang;
  - d'un sondage réalisé par AOH Canada (annexe G);
  - de questionnaires remplis par les patients reçus de la Clinique spécialisée en allergie de la Capitale;
  - d'entrevues téléphoniques réalisées par l'INESSS lors de la première évaluation.

### 2.3. Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété à l'aide d'une grille multicritère afin de guider le processus de consultation ainsi que le processus de délibération du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscriptions (CSEMI) en vue de l'élaboration de recommandations. Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités d'experts consultés et associations de patients impliqués ont déclaré leurs intérêts ou leurs rôles. Les conflits d'intérêts et de rôles, directs et indirects, sont divulgués dans les pages liminaires du présent avis, avec la liste des membres des comités. Les conflits d'intérêts et de rôles déclarés par les membres des comités ont été évalués. Une large majorité de personnes ayant participé au processus d'élaboration du présent avis n'ont pas déclaré de conflit d'intérêts ou de rôles relatifs à l'objet d'évaluation.

## 3. BESOIN DE SANTÉ

### 3.1. Angioœdème héréditaire

#### 3.1.1. Description de la maladie

L'angioœdème héréditaire (AOH) est une maladie génétique autosomique dominante dont la prévalence est estimée à 1 cas pour 50 000 personnes [Bork et Davis-Lorton, 2013; Bowen *et al.*, 2010; Agostoni et Cicardi, 1992]. L'évolution de la maladie est douloureuse, imprévisible et potentiellement mortelle. Les manifestations cliniques de l'AOH débutent habituellement vers l'âge de 11 ans et persistent toute la vie du patient [Bork *et al.*, 2006]. Cette maladie est caractérisée par la survenue d'œdèmes (ci-après appelés « crises ») non inflammatoires, transitoires et récidivants affectant les tissus sous-cutanés du visage, du tronc ou des membres ou les tissus sous-muqueux des voies respiratoires supérieures, du système digestif ou du système urogénital [Craig *et al.*, 2019]. Non traitées, ces crises peuvent durer de 3 à 7 jours.

La fréquence des crises est très variable chez les patients atteints d'AOH [Riedl *et al.*, 2017]. La grande majorité d'entre elles se manifestent aux extrémités et à l'abdomen. Ces dernières peuvent notamment s'accompagner de douleur aiguë, de nausée, de vomissement et parfois de diarrhée et de choc hypovolémique [Bork *et al.*, 2019]. Les crises laryngées sont moins fréquentes, mais potentiellement fatales, en particulier chez les patients qui n'ont pas encore été diagnostiqués [Bork *et al.*, 2012]. Près de la moitié des patients en subissent au moins une au cours de leur vie [Bork *et al.*, 2006; Agostoni et Cicardi, 1992]. Les événements déclencheurs des crises d'AOH sont variables et restent difficiles à déterminer. Il existe quelques déclencheurs connus, tels que le stress psychologique, la maladie ou les changements hormonaux; cependant, de nombreuses crises peuvent avoir lieu sans déclencheur spécifique [FDA, 2018a; Riedl *et al.*, 2017]. La gravité des crises est très variable et peut différer considérablement d'un patient à un autre, et ce, même au sein des membres d'une même famille [Riedl *et al.*, 2017].

#### 3.1.2. Types d'AOH

L'AOH est typiquement causé par un déficit (type 1) ou un dysfonctionnement (type 2) de l'inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH), mais peut également être le résultat d'autres dérèglements moléculaires. L'AOH de type C1-INH normal (auparavant appelé type 3), comme son nom l'indique, présente des niveaux plasmatiques et fonctionnels de C1-INH normaux, bien que les symptômes soient similaires aux types 1 et 2 [Banerji *et al.*, 2018a]. Le tableau 2 présente les types d'AOH ainsi que les résultats de laboratoires principaux qui permettent d'en préciser le diagnostic [Maurer *et al.*, 2018].

**Tableau 2 Caractéristiques cliniques et moléculaires des principaux types d'angioedème héréditaire**

TYPE	1	2	C1-INH NORMAL
Prévalence	~ 85 %	~ 15 %	Très rare
Concentration plasmatique de C1-INH*	Faible	Normale / élevée	Normale
Activité de C1-INH*	Faible	Faible	Normale
Mutation associée	> 450 répertoriées dans le gène SERPING1 et 20-25 % <i>de novo</i>		FXII, ANGPTI, PLG, autres

\* Voir Charest-Morin *et al.*, 2018, pour les intervalles de référence utilisés au Canada.

Le C1-INH appartient à la famille des inhibiteurs de protéase à sérine (serpine) et contrôle l'activation de plusieurs cascades, dont le système fibrinolytique, du complément, de contact et de la coagulation, comme illustrés en partie dans la section 4.1. Le diagnostic de l'AOH avec C1-INH normal est difficile puisqu'il n'existe aucun test direct pour l'identifier. Son étiologie fait d'ailleurs toujours l'objet d'études et quelques sous-types ont été définis [Zuraw, 2018].

### 3.1.3. Prise en charge thérapeutique de l'AOH

Le diagnostic initial peut être difficile à établir, l'AOH étant souvent confondu avec l'angioedème allergique ou avec l'appendicite en cas de crises abdominales [Otani *et al.*, 2017; Zanichelli *et al.*, 2016]. Plusieurs années peuvent s'écouler avant le diagnostic de la maladie et sa prise en charge adéquate [Banerji *et al.*, 2018a; FDA, 2018b]. Les conséquences d'un diagnostic erroné (traitement inapproprié, interventions et hospitalisations inutiles) peuvent être lourdes pour le patient et ses proches [FDA, 2018b].

La présentation clinique des crises d'AOH (inter- et intrapatient) est très variable et la prise en charge thérapeutique doit conséquemment être individualisée et itérative [Maurer *et al.*, 2018; Raguét, 2015; Zuraw *et al.*, 2013]. Les approches thérapeutiques incluent des traitements sur demande ainsi qu'une prophylaxie à court (PCT) ou à long terme (PLT), et ont pour objectif de prévenir ou de réduire la fréquence et la gravité des crises d'AOH et, ainsi, d'améliorer la qualité de vie des patients [Betschel *et al.*, 2014]. La PLT est généralement proposée lorsque les traitements sur demande ne sont pas suffisants pour obtenir une qualité de vie adéquate. La pertinence thérapeutique de cette approche peut être revue de manière ponctuelle. Les critères généralement considérés pour la prescription d'une PLT incluent les préférences du patient, la fréquence et l'intensité des crises, l'historique d'interventions chirurgicales ou d'hospitalisations et l'aptitude à s'administrer le traitement [Betschel *et al.*, 2014]. Par ailleurs, en plus de l'importance attribuée à un traitement individualisé, l'enseignement au patient constitue un volet primordial de la prise en charge. En effet, il est essentiel que le patient puisse reconnaître les crises et procéder à leur traitement précoce puisque l'efficacité des traitements en dépend [Lumry *et al.*, 2018]. Le patient doit également être formé pour procéder lui-même, ou avec l'aide d'un proche aidant, à l'administration (intraveineuse ou sous-cutanée) du traitement [Busse *et al.*, 2015]. L'autoadministration serait d'ailleurs associée à une amélioration de la qualité de vie par rapport à l'administration en milieu

hospitalier puisqu'elle permet de traiter les crises plus rapidement [Wang *et al.*, 2015; Levi *et al.*, 2006]. L'arsenal thérapeutique offert sur le marché pour le traitement de l'AOH de types 1 et 2 est présenté dans le tableau 3, avec les prises en charge pour lesquelles ils sont généralement utilisés.

**Tableau 3 Produits utilisés pour le traitement de l'angioœdème héréditaire**

TRAITEMENT (INGRÉDIENT ACTIF)	SUR DEMANDE	PROPHYLAXIE		VOIE D'ADMINISTRATION		
		COURT TERME	LONG TERME	I.V.	S.C.	ORAL
Plasma congelé	✓			✓		
Concentré de C1-INH dérivé du plasma recombinant humanisé	✓ ✓	✓	✓	✓ ✓	✓	
Inhibiteur de la kallikréine (ecallantide)	✓				✓	
Antagoniste du récepteur à la bradykinine (icatibant)	✓				✓	
Androgènes atténués (p. ex. danazol)		✓	✓			✓
Anti-fibrinolytiques (p. ex. acide tranexamique)		✓	✓			✓

Sigles et abréviations : C1-INH : Inhibiteur de la C1 estérase; I.V. : Intraveineux; S.C. : Sous-cutanée.

En ce qui concerne la prise en charge des patients avec AOH de type C1-INH normal, il n'y a pas suffisamment de données cliniques pour recommander ou non le recours à la PLT. Du point de vue du choix du produit, puisque l'AOH avec C1-INH normal est constitué de plusieurs sous-groupes différents, il est attendu qu'un traitement donné n'aura pas la même réponse clinique pour tous. Pour ces patients, le cheminement thérapeutique est empirique [Betschel *et al.*, 2014].

### 3.1.4. Fardeau de la maladie

L'imprévisibilité et la fréquence des crises de même que la détresse physique et émotionnelle qui les accompagne affectent la qualité de vie des patients et peuvent mener à des dépressions et des troubles anxieux [Riedl *et al.*, 2017]. La crainte du gonflement du larynx et le besoin d'accéder rapidement à des soins d'urgence imposent des restrictions aux patients et à leurs proches (travail, voyage, école, activités sociales) [FDA, 2018b; Riedl *et al.*, 2017]. Les progrès récents des traitements, plus efficaces et plus faciles à utiliser, ont permis de réduire ce fardeau sans toutefois l'enrayer [Banerji *et al.*, 2018a; Christiansen *et al.*, 2015].

### 3.1.5. Perspective des patients

Les patients consultés ont rapporté que le fardeau de la maladie se faisait sentir dès l'adolescence et certains pensaient d'ailleurs ne jamais terminer leur scolarité. Les changements hormonaux ont été mentionnés par les femmes comme étant un élément déclencheur majeur. Selon les données du sondage mené par AOH Canada, l'anxiété par rapport à l'imprévisibilité des crises est constante pour la majorité des sujets

interrogés, autant pour les patients porteurs de la maladie que pour les proches aidants. Un sentiment d'impuissance face au contrôle de la maladie est rapporté. Selon les patients qui ont des enfants également atteints d'AOH, ces derniers doivent demeurer très prudents dans leurs activités afin d'éviter les traumatismes. Certains parents consultés ont révélé qu'une dent de lait en voie de tomber pouvait engendrer une crise.

Dans l'ensemble, selon les données du sondage et des consultations, les patients ont rapporté ne pas avoir de difficulté pour accéder aux thérapies. Ils sont cependant d'avis que le diagnostic de l'AOH qui permet une prise en charge adéquate demeure un problème de taille. L'expérience thérapeutique avant l'arrivée de Berinert<sup>MC</sup> est relatée comme éprouvante par certains patients consultés, principalement à cause des effets indésirables importants associés à l'utilisation de dérivés hormonaux tels que le Danazol, le Windstrol<sup>MC</sup> et le Micronor<sup>MC</sup>. La majorité des patients consultés ont rapporté recourir maintenant au Berinert<sup>MC</sup> par voie intraveineuse pour la prévention (hors indication) et le traitement des crises. Certains ont cependant dû opter pour la voie sous-cutanée en raison de problèmes d'accès veineux (administration hors indication). Pour le traitement rapide de leurs crises aiguës, plusieurs patients ont mentionné qu'ils utilisaient le Firazy<sup>MC</sup>.

Pour la majorité des patients interrogés dans le sondage, le traitement est choisi en fonction des effets indésirables associés à la médication. Le deuxième facteur de choix est le mode d'administration (sous-cutané ou intraveineux).

## **3.2. Contexte québécois**

### **3.2.1. Prévalence**

Au Québec, les experts consultés estiment qu'entre 120 et 150 personnes seraient atteintes d'AOH et qu'une centaine d'entre elles seraient diagnostiquées. La majorité des patients sont suivis par des spécialistes localisés dans quelques centres des régions de Montréal, de Lanaudière et de Québec.

### **3.2.2. Prise en charge thérapeutique**

La prise en charge préconisée par les cliniciens du Québec prévoit un traitement en prophylaxie pour la plupart des patients, spécialement ceux qui n'arrivent pas à contrôler leur maladie avec des traitements sur demande. Cette approche permet de limiter le nombre de crises, de diminuer le risque d'une administration tardive et moins efficace du traitement et également de diminuer les risques de survenue d'une crise laryngée. Selon les experts consultés, de 60 % à 75 % des patients atteints d'AOH au Québec reçoivent un traitement en prophylaxie, lequel jusqu'à ce jour consistait majoritairement en un concentré plasmatique de C1-INH, Berinert<sup>MC</sup>, hors indication. Depuis février 2020, Haegarda<sup>MC</sup> est distribué dans certains centres du Québec, ce qui permet l'administration d'un concentré plasmatique de C1-INH par la voie sous-cutanée. Le recours aux agents anti-fibrinolytiques, surtout pour les patients adolescents, et aux androgènes atténués n'est pas très répandu.

Trois produits figurent sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* et un produit figure sur la liste des médicaments de la RAMQ pour la prise en charge de l'AOH de types 1 et 2. Leurs indications reconnues et leur usage courant selon la pratique des experts consultés sont présentés dans le tableau 4 [CSL Behring, 2020; Shire Human Genetic Therapies, 2020; CSL Behring, 2019; ViroPharma Biologics, 2015].

**Tableau 4 Traitements pour l'AOH de types 1 et 2 au Québec**

PRODUIT	MÉCANISME D'ACTION	LISTE	INDICATION SANTÉ CANADA	USAGE ACTUEL
<b>Cinryze<sup>MC</sup></b> Shire Pharma Canada	Remplacement C1-INH	PSSQ	Pour la prévention de routine des crises chez les adultes et les adolescents souffrant d'AOH	Non distribué
<b>Haegarda<sup>MC</sup></b> CSL Behring Canada	Remplacement C1-INH	PSSQ	Pour la prévention de routine des crises d'AOH chez les patients adolescents et adultes.	PLT : s.c. Offert pour les centres desservis par Montréal et Québec <sup>3</sup>
<b>Beriner<sup>MC</sup></b> CSL Behring Canada	Remplacement C1-INH	PSSQ	Pour le traitement des crises abdominales, faciales ou laryngées aiguës d'AOH d'intensité modérée ou grave	Crises aiguës : i.v. PCT : i.v. (hors indication) PLT : i.v. ou s.c. (hors indication)
<b>Firazy<sup>MC</sup></b> Shire Pharma Canada	Antagoniste du récepteur B2 de la bradykinine	RAMQ	Pour le traitement des crises aiguës d'AOH causées par un déficit de C1-INH chez les adultes*	Crises aiguës : s.c. 12 seringues par année

\* Dont le diagnostic d'AOH de type 1 ou 2 a été confirmé par un dosage antigénique ou fonctionnel de C1-INH inférieur aux valeurs normales; et ayant subi au moins une crise aiguë d'AOH confirmée médicalement.  
Abréviations : AOH : Angioœdème héréditaire; C1-INH : Inhibiteur de la C1 estérase; i.v. : Intraveineux; PCT : Prophylaxie à court terme; PLT : Prophylaxie à long terme; PSSQ : Produits du système du sang du Québec; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; s.c. : Sous-cutanée.

Notons que l'utilisation hors indication de Beriner<sup>MC</sup> en prévention des crises à long terme a également été observée dans d'autres pays, notamment en Allemagne [Bork *et al.*, 2019].

### 3.3. Besoins non comblés

Malgré l'arrivée de nouveaux produits sur le marché, il existe toujours des besoins non comblés en matière de traitements moins invasifs, ayant moins d'effets secondaires, améliorant la prévention des crises pour éventuellement aboutir à un traitement curatif [FDA, 2018b].

#### 3.3.1. Perspective des patients

Interrogés sur les besoins non comblés, les patients consultés ont d'emblée exprimé le désir d'avoir accès à un traitement dont l'administration et la fréquence seraient moins contraignantes, ce qui leur permettrait d'aspirer à une meilleure qualité de vie. Certains

<sup>3</sup> Héma-Québec. Circulaire HQ-20-006. Introduction du produit HAEGARDA®, inhibiteur de la C1 estérase sous-cutané (humain). Disponible à : <https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/media/francais/hopitaux/20-006.pdf>.

ont confié ne pas voyager en raison du matériel à transporter et des conditions de conservation de leurs produits. La nécessité d'une assistance lors de l'injection intraveineuse est rapportée par les patients consultés comme une contrainte et une charge émotionnelle pour leurs proches, en particulier lorsque la fréquence d'administration est de 2 à 3 fois par semaine. Les usagers de Haegarda<sup>MC</sup> ont, pour leur part, souligné certains inconvénients liés au traitement dont la douleur au site d'injection, le volume et le temps de préparation du produit à injecter, et pour certains, l'efficacité inférieure au Berinert<sup>MC</sup> intraveineux.

Les parents d'enfants atteints d'AOH ont pour leur part souligné le manque d'options de traitement pour leurs enfants. Ils ont par ailleurs confié être inquiets à l'idée d'administrer des produits à leurs enfants par la voie intraveineuse lorsqu'ils auront l'âge requis. Finalement, les patients atteints d'AOH avec C1-INH normal (type 3) ont également soulevé le manque d'options de traitements pour leur situation. Ces personnes demeurent toutefois conscientes des défis que pose la complexité de leur condition.

### **3.3.2. Perspective des experts**

Les experts consultés rapportent que la présentation et le contrôle de la maladie d'angioedème héréditaire varient fortement. La majorité des patients atteints d'AOH de types 1 et 2 parviennent à bien contrôler leurs symptômes à l'aide de concentrés plasmatiques de C1-INH en prophylaxie, avec un bénéfice certain sur la qualité de vie. Son administration requiert toutefois un bon accès veineux, ce qui peut se révéler problématique en cas d'injections répétées, de comorbidités ou même lors du vieillissement. À cet égard, Haegarda<sup>MC</sup>, un concentré plasmatique de C1-INH pour administration sous-cutanée, représente une option disponible depuis février 2020, mais requiert une dose deux à trois fois supérieure à celle pour administration intraveineuse afin d'atteindre une efficacité comparable. Les experts consultés sont d'avis que malgré cela, il existe un certain nombre de patients pour lesquels des doses importantes de C1-INH ne suffisent pas à bien contrôler les symptômes. D'autres sont également devenus intolérants à l'administration sous-cutanée de C1-INH en raison du volume important (9-15 ml) et de la fréquence élevée (2 à 3 fois par semaine) des injections. Certains experts ont ajouté que des patients adolescents admissibles à la prophylaxie préféreraient traiter les crises sur demande et ainsi éviter l'administration fréquente des traitements intraveineux. Somme toute, les experts ont maintenu que de nouvelles options thérapeutiques efficaces avec un mécanisme d'action distinct permettraient de traiter adéquatement un plus grand nombre de patients.

Des options supplémentaires efficaces avec un mécanisme d'action alternatif et dont l'administration est simple et moins fréquente permettraient de combler les lacunes des traitements actuels.

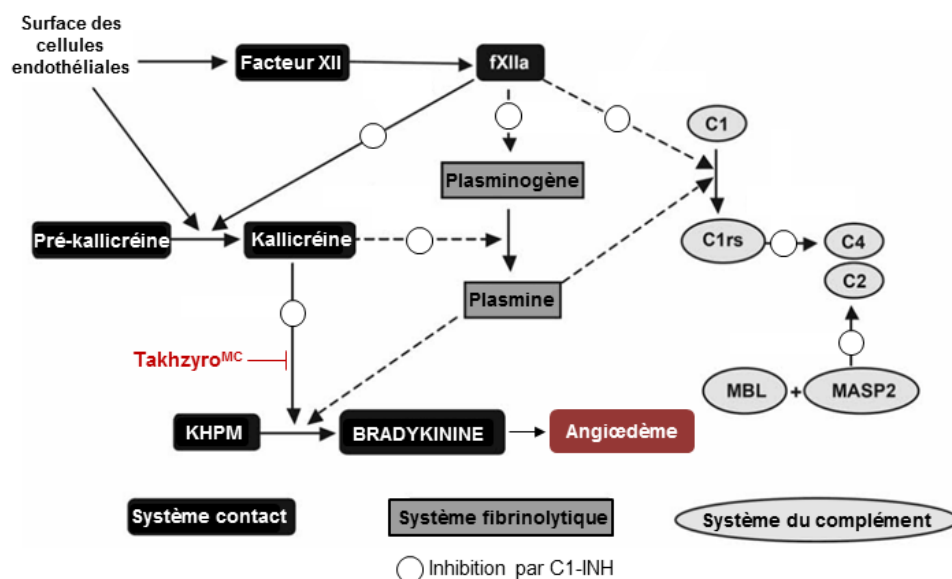
## 4. DESCRIPTION DU PRODUIT TAKHZYRO<sup>MC</sup> (LANADÉLUMAB)

### 4.1. Mode d'action

La formation des œdèmes caractéristiques de l'AOH de types 1 et 2<sup>4</sup> est causée par une activation de la voie de contact entraînant une production accrue de bradykinine, un puissant vasodilatateur qui augmente la perméabilité vasculaire. La bradykinine est générée à partir du kinogène de haut poids moléculaire qui est clivé par la kallibréine plasmatique, une réaction enzymatique régulée par la serpine C1-INH. L'intensification de l'activité de la kallibréine plasmatique chez les patients AOH déficients en C1-INH peut être corrigée par l'administration exogène de concentrés plasmatiques de C1-INH [Lumry *et al.*, 2013].

Le lanadélumab est un anticorps monoclonal humanisé (de type IgG1/ chaîne légère  $\kappa$ ) qui se lie et inhibe spécifiquement l'activité protéolytique de la kallibréine plasmatique [Kenniston *et al.*, 2014]. Il permet ainsi la prévention des crises d'angioœdème en limitant la production de bradykinine [Shire Pharma, 2018]. Ce mécanisme ainsi que le rôle central joué par le C1-INH dans cette cascade sont illustrés à la figure 1.

**Figure 1 Régulation de la voie de contact de la voie de coagulation**



Source : Modifiée de Bork et Davis-Lorton, 2013; fXIIa : Facteur XII activé; C1-INH : Inhibiteur de la C1 estérase; KHPM : Kinogène de haut poids moléculaire; MBL : *Mannose-binding lectin*; MASP2 : *Mannose-binding protein-associated serine protease 2*.

Le programme clinique du lanadélumab, listant notamment les études complétées et en cours, est disponible à l'annexe C.

<sup>4</sup> La formation des crises d'angioœdème chez les patients AOH dont les niveaux quantitatifs et fonctionnels de C1-INH sont normaux n'est pas encore complètement comprise.

## 4.2. Autorisation de mise sur le marché

Les agences réglementaires du Canada, des États-Unis, de l'Europe et de l'Australie, entre autres, ont approuvé la commercialisation du lanadélumab. Le tableau 5 présente les indications couvertes par ces décisions.

**Tableau 5 Indications reconnues par les agences réglementaires du Canada, des États-Unis, de l'Europe et de l'Australie**

AGENCE RÉGLEMENTAIRE	DATE D'APPROBATION	INDICATION
FDA* (États-Unis)	23 août 2018	En prophylaxie pour la prévention des crises d'angioœdème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 12 ans et plus.
Santé Canada†	19 septembre 2018	Pour la prévention systématique des crises d'angioœdème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents. Takhzyro <sup>MC</sup> n'est pas destiné au traitement des crises d'AOH aiguës.
EMA‡ (Europe)	18 octobre 2018	Pour la prévention de routine de crises récurrentes d'angioœdème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 12 ans et plus.
TGA§ (Australie)	24 janvier 2019	Pour la prévention de routine des crises récurrentes d'angioœdème héréditaire (avec une déficience ou une dysfonction de l'inhibiteur de la C1 estérase) chez les patients âgés de 12 ans et plus.

\* <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm618261.htm>. Traduit de l'anglais.

† <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-decision-reglementaire-detail.php?lang=fr&linkID=RDS00477>.

‡ [https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-takhzyro\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-takhzyro_en.pdf). Traduit de l'anglais.

§ <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-lanadelumab-200304.pdf>. Traduit de l'anglais.

Sigles et abréviations : EMA : European Medicines Agency; FDA : Food and Drug Administration; TGA : Therapeutic Goods Administration.

Dans l'ensemble, les rapports d'évaluations des agences réglementaires mentionnent que les résultats des deux études de phase 3 démontrent une efficacité significative du lanadélumab par rapport au placebo. Le profil bénéfice/risque du lanadélumab est jugé favorable et la convenance d'une administration moins fréquente (aux deux semaines vs 2 à 3 fois par semaine pour C1-INH) représente une amélioration marquée sur les thérapies existantes. Certains rapports considèrent toutefois que ni la dose optimale ni la fréquence d'injection n'a pu être établie puisque les études n'ont pas été conçues pour comparer les effets de traitement entre les différents dosages évalués.

Les avis mentionnent que le lanadélumab apparaît bien toléré et n'est pas associé à des événements indésirables sérieux à ce jour. Certains soulignent cependant un risque d'hypersensibilité lié au lanadélumab et des risques d'immunogénicité, de toxicité hépatique, de lésions musculaires et d'augmentation du temps de saignement. Le rapport de la TGA soulève notamment une préoccupation par rapport à ces risques lorsque le lanadélumab sera utilisé sur une population élargie.

Bien que l'expérience clinique des adolescents (12 à 18 ans) et des sujets âgés de 65 ans et plus reste limitée, les rapports jugent que les résultats d'innocuité sont cohérents avec la population totale et que le lanadélumab semble être bien toléré dans ces populations.

Parmi ces quatre agences, TGA est la seule qui recommande que l'indication soit limitée aux patients avec C1-INH déficient ou dysfonctionnel (types 1 et 2). Leur décision est basée sur l'incertitude à propos de la pathophysiologie de l'AOH pour les sujets avec des niveaux de C1-INH normaux, sur le manque de données d'efficacité du lanadélumab pour cette population et de leur exclusion de l'étude pivot et des guides de pratique clinique sur l'AOH.

## 5. VOLET THÉRAPEUTIQUE

La recommandation de non-inscription lors de la première évaluation était basée sur les données de la publication de l'étude pivot randomisée de phase 3 HELP-03 [Banerji *et al.*, 2018b] et sur des données intermédiaires de l'étude de prolongation HELP-04 dont la durée de suivi moyenne était de 8,2 mois. Dans le cadre des présents travaux, l'INESSS a réexaminé les données de l'étude HELP-03 en plus de considérer les données non publiées suivantes, fournies par le fabricant :

- des données intermédiaires de l'étude de prolongation HELP-04 correspondant à une durée moyenne d'étude de 19,7 mois;
- des données cliniques intermédiaires qui proviennent d'une étude de cohorte menée en France à la suite de l'octroi par la HAS d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATUc). Elle s'est déroulée du 12 octobre 2018 jusqu'à la plus récente date de clôture le [REDACTED];
- une analyse de comparaison indirecte.

### 5.1. Résultats de la recherche documentaire

Pour la période de janvier 2019 à janvier 2020, 3 publications ont été répertoriées, dont un guide de pratique clinique pour le diagnostic et la prise en charge de l'angioœdème héréditaire au Canada [Betschel *et al.*, 2019]. Un sommaire de cette publication est brièvement présenté à la section 5.2.4. Deux publications sur le comparateur Haegarda<sup>MC</sup> ont également été repérées. Ces dernières consistent en des analyses *a posteriori* de l'étude pivot COMPACT et de l'étude de prolongation qui n'apportent aucun élément utile à cette évaluation et n'ont donc pas été considérées. Elles sont présentées à l'annexe E.

L'étude pivot HELP-03 et sa prolongation HELP-04 ont été précédemment décrites dans le premier rapport d'évaluation du lanadélumab [INESSS, 2019]. Les principales caractéristiques de ces trois études (HELP-03, HELP-04, ATUc) sont présentées au tableau 6 et leur déroulement est présenté à l'annexe C.

**Tableau 6** Caractéristiques des études retenues pour le lanadélumab

ÉTUDES	HELP-03 (PIVOT)	HELP-04	ATUC
Référence	[Banerji <i>et al.</i> , 2018b] NCT02586805	Manuscrit prévu fin 2020 NCT02741596	Non publiée
Devis	ECR phase 3	Prolongation de phase 3 sans comparateur	Essai prospectif sans comparateur
Centres d'étude	41 (Canada, E-U, Jordanie, UE)	43 (Canada, E-U, Jordanie, UE)	16 (France)
Population, n	125	212 (dont 109 issus de l'étude HELP-03 <sup>‡</sup> )	78 exposés; [REDACTED] analysés
Type d'AOH, % Âge médian (étendue)	1 : 90,4; 2 : 9,6 42,4 (12-73)	1 : 89,2; 2 : 9,9; n.p. : 0,9 42,8 (12-76)	[REDACTED] [REDACTED] (11,7-78,9)

ÉTUDES	HELP-03 (PIVOT)	HELP-04	ATUC
Intervention	Bras parallèles (mg/sem.) 150/2; 300/4; 300/2 (1:1:1)	300 mg/2 sem.	300 mg/2 sem.
Comparateur	Placebo (1:2)	Historique de 3 mois (nouvellement enrôlés <sup>‡</sup> ) ou préinclusion (issus de HELP-03)	Historique (6 mois)
Phase (durée)	Enrôlement (2 sem); Préinclusion (4 sem); Tx (26 sem); Suivi (8 sem <sup>†</sup> )	Enrôlement (4 sem); Temps à la 1 <sup>ère</sup> crise; Tx (jusqu'à 132 sem);	Suivi médical (tous les 3 mois)
Durée de l'étude Durée d'exposition	Jusqu'à 40 sem. 182 jrs	19,7 mois (moyenne) ■■■ mois (moyenne)	■
Objectif primaire	Efficacité – prévention des crises d'AOH	Innocuité des injections s.c. répétées	Efficacité et innocuité en contexte réel de soins
Objectif secondaire	Innocuité des injections s.c. répétées	Efficacité long terme – prévention des crises d'AOH, borne posologie supérieure	n.r.

\* Résultats d'efficacité proviennent en majeure partie (n = 44/47) du premier rendez-vous de suivi, fixé au 3<sup>e</sup> mois de traitement

<sup>†</sup> Ou enrôlement dans la prolongation HELP-04

<sup>‡</sup> Les patients *rollovers* ont préalablement participé à l'étude HELP-03. Les patients nouvellement enrôlés (*non rollovers*) n'ont pas participé à l'étude HELP-03, mais pouvaient avoir participé à d'autres études (HELP-02).

Abréviations : AOH : Angioedème héréditaire; ECR : Essai clinique randomisé; EI : Événement indésirable; E-U : États-Unis; n.p. : Non précisé; n.r. : Non rapporté; s.c. : Sous-cutanée; sem. : Semaine; tx : Traitement; UE : Union européenne;

## 5.2. Efficacité du lanadélumab en prophylaxie à long terme

L'efficacité du lanadélumab en prophylaxie à long terme a été évaluée dans trois essais cliniques (HELP-03, HELP-04 et ATUC). Le principal critère de jugement considéré est le taux mensuel de crises d'AOH au cours de la période de traitement. D'autres paramètres tels que le taux mensuel de crises 1) ayant nécessité un traitement sur demande, 2) d'intensité modérée ou élevée, ou 3) avec morbidité élevée<sup>5</sup> ont également été rapportés. Des critères de « patients répondeurs » et de jours sans symptômes ont finalement été explorés.

### 5.2.1. Taux mensuel moyen de crises d'AOH

Au cours des 26 semaines de la période de traitement de l'étude HELP-03, le taux mensuel moyen de crises d'angioedème chez les patients atteints d'AOH de types 1 et 2 qui recevaient le lanadélumab était significativement réduit de 73 % à 87 % par rapport à ceux qui recevaient le placebo, rapportant un taux allant de 0,26 à 0,53 crise par période de 28 jours. Les résultats présentés au tableau 7 montrent que le taux mensuel de crises observé lors de la prolongation HELP-04 s'est maintenu à des niveaux comparables, entre 0,23 et 0,29 crise par 28 jours (entre 3,0 et 3,8 crises par année) et ce, chez 209 patients traités au lanadélumab pendant une moyenne de plus de 18 mois. La diminution relative, estimée soit à partir du taux de base historique (patients

<sup>5</sup> Se dit d'une crise ayant au moins l'une de ces caractéristiques : sévère, résulte en une hospitalisation (sauf pour les hospitalisations d'observation de moins de 24 heures), avec un effet hémodynamique significatif (< 90 de pression sanguine systolique, nécessitant hydratation, ou associé à une syncope), ou impliquant la région laryngée.

nouvellement enrôlés) ou de la période de préinclusion de HELP-03 (patients issus de HELP-03), a été de 82,0 % (nouvellement enrôlés) et de 91,6 % (patients issus de HELP-03). Les caractéristiques des crises compilées lors de l'étude HELP-04 sont présentées à l'annexe C. [REDACTED]

**Tableau 7 Taux mensuel moyen de crises d'AOH confirmées par l'investigateur**

ÉTUDE	HELP-03			HELP-04		ATUC
	Placebo	300mg/ 4 sem	300mg/ 2 sem	Issus de HELP-03	Nouvellement enrôlés	300mg/ 2 sem
Patients, n	41	29	27	109*	103	■
Exposition moyenne	~26 sem	~26 sem	~26 sem	■	■	■
Taux mensuel moyen De base (e.t.)	4,0 (3,3)	3,7 (2,5)	3,5 (2,3)	3,52 (2,48)	2,55 (2,75)	■
Traitement (e.t.) [IC95%]	1,97† [1,64-2,36]	0,53† [0,36-0,77]	0,26† [0,14-0,46]	0,29 ■	0,23 ■	■
Différence mensuelle (e.t.) [IC95%]	s.o.	-1,44 [-1,84 à - 1,04]‡	-1,71 [-2,09 à - 1,33]‡	-3,24§ ■	-2,32§ ■	■
Changement relatif, % (e.t.) [IC95%]	s.o.	-73 [-82 à -59]‡	-87 [-93 à -76]‡	-91,6§ ■	-82,0§¶ ■	■

\* N=209/212 : 3 patients du groupe issu de HELP-03 n'avaient pas encore débuté la période de traitement.

† Valeur prédite à partir d'une régression de Poisson.

‡ Valeur p < 0,001 en comparaison au placebo.

§ En comparaison au niveau de base

¶ N=204/212 : En plus des 3 patients dans la période *temps à la première crise*, 5 patients n'avaient fait aucune crise dans les 3 mois précédant l'étude (niveau de base), empêchant le calcul du ratio.

Abréviations : IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; jrs : Jours; mo : Mois; n.r. : Non rapporté; sem : Semaine; s.o. : Sans objet

### 5.2.2. Maintien de la réponse dans le temps

Une analyse *post hoc* intrapatient sur un sous-groupe ayant participé aux deux études HELP-03 et HELP-04 a été effectuée pour estimer l'impact d'un changement posologique sur l'efficacité du lanadélumab. Le taux de crises des patients qui ont été exposés pendant au moins 182 jours durant l'étude HELP-04 ■ a été comparé à celui rapporté lors de l'étude HELP-03. [REDACTED]

[REDACTED] et une surestimation de la réponse est possible due à un biais d'attrition au cours de l'étude HELP-03.

Figure 2



### 5.2.3. Critères de jugement secondaires et tertiaires

L'ensemble des résultats qui concernent les critères de jugement secondaires et tertiaires suivent la même tendance que ceux observés pour le critère de jugement principal. Les résultats principaux sont présentés au tableau 8. Ainsi, le taux mensuel moyen de crises ayant nécessité un traitement sur demande chez les patients qui recevaient 300 mg de lanadélumab toutes les 2 semaines a été d'environ 0,21 crise par mois aussi bien lors de l'étude HELP-03 que HELP-04. Ce taux représentait une diminution de 87 % par rapport au groupe placebo (HELP-03) et de 93 % par rapport au niveau de base des patients nouvellement enrôlés (HELP-04). Lors de l'étude ATUc, une moyenne de [redacted] a été traitée par mois. [redacted]

Des effets comparables ont été observés pour le taux mensuel moyen de crises d'intensité modérée ou élevée, avec 83 % de diminution pour le groupe 300 mg/2 semaines par rapport au placebo (HELP-03) et entre 77 % et 91 % de diminution pour les patients issus de HELP-03 et nouvellement enrôlés, par rapport au niveau de base (HELP-04). Similairement, l'administration de 300 mg/2 semaines de lanadélumab a abaissé le taux mensuel moyen de crises avec morbidité élevée de 85 % par rapport au placebo (HELP-03) et de 96 % pour les patients issus de HELP-03 par rapport à leur taux de base (HELP-04).

**Tableau 8 Résultats des critères de jugement secondaires et tertiaires lors des études HELP-03, HELP-04 et ATUc**

ÉTUDE	HELP-03			HELP-04		ATUC
	PLACEBO	300 MG/4 SEM	300 MG/ 2 SEM	ISSUS DE HELP-03	NOUVELLEMENT ENRÔLÉS	300 MG / 2 SEM
Patients, n	41	29	27	109*	103	50
<b>Taux mensuel de crises ayant nécessité un traitement sur demande</b>						
Moyenne (e.t.) [IC95%] De base Traitement	1,64 [1,34-2,00]	0,42 [0,28-0,65]	0,21 [0,11-0,40]	3,04 [0,22]	n.r. [0,21]	
Rapport des taux (e.t.) [IC95%]	s.o.	Vs placebo -74 [-84 à -59]	Vs placebo -87 [-93 à -75]	Vs de base -92,6	s.o.	
<b>Taux mensuel de crises d'intensité modérée ou élevée</b>						
Moyenne (e.t.) [IC95%] De base Traitement	1,22 [0,97-1,52]	0,32 [0,20-0,53]	0,20 [0,11-0,39]	2,36 [0,22]	1,68 [0,20]	
Changement relatif, % (e.t.) [IC95%]	s.o.	Vs placebo -73 [-84 à -54]	Vs placebo -83 [-92 à -67]	Vs de base -90,5	-76,5	
<b>Taux mensuel de crises avec morbidité élevée</b>						
Moyenne (e.t.) [IC95%] De base Traitement	0,22 [0,14-0,35]	0,03 [0,01-0,12]	0,03 [0,01-0,13]	0,48 [0,04]	n.r. [0,04]	
Changement relatif, % (e.t.) [IC95%]	s.o.	Vs placebo -86 [-97 à -42]	Vs placebo -84 [-96 à -35]	Vs de base -96,4	s.o.	

Abréviation : n.r. : Non rapporté; s.o. : Sans objet; Vs : En comparaison.

La proportion de patients répondeurs a été analysée selon différents seuils d'efficacité et en comparant au taux de crises calculé au niveau de base. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau 9. Bien que le calcul des taux au niveau de base ait varié d'une étude et même d'un groupe à l'autre (issus de HELP-03 vs nouvellement enrôlés), l'administration de 300 mg de lanadélumab toutes les 2 semaines a permis à environ 40 % des patients de ne subir aucune crise pendant toute la durée des études (~6 mois pour HELP-03; ~18 mois pour HELP-04), une valeur supérieure au 2,4 % du groupe placebo de l'étude HELP-03. Ce résultat est également [ ] pour l'étude ATUc [ ] %, laquelle a [ ]

Dans l'ensemble, l'impact du lanadélumab se traduit par près de [ ] % des journées pendant lesquelles les patients n'ont pas eu de symptômes d'angioedème, ce qui correspond à environ [ ] avec symptômes par année. Ceci représente [ ] sans symptômes par rapport aux patients qui ont reçu le placebo au cours de l'étude HELP-03. Lors de l'étude HELP-04,

la durée moyenne (écart-type) de période sans symptômes était de [REDACTED] pour l'ensemble des patients.

**Tableau 9 Proportions de patients répondeurs et de jours sans symptômes d'angioedème lors des études HELP-03, HELP-04 et ATUc**

ÉTUDE	HELP-03			HELP-04		ATUC
Groupe	Placebo	300 mg/ 4 sem	300 mg/ 2 sem	Issus de HELP-03	NOUVELLEMENT ENRÔLÉS*	300 MG/ 4 SEM
Proportion de répondeurs						
Réduction, n (%)						
≥50 %	13 (31,7)	29 (100,0)	27 (100,0)	103 (97,2)	92 (93,9)	[REDACTED]
≥70 %	4 (9,8)	22 (75,9)	24 (88,9)	99 (93,4)	91 (92,9)	
≥90 %	2 (4,9)	16 (55,2)	18 (66,7)	78 (73,6)	74 (75,5)	
<b>Sans crise</b>	<b>1 (2,4)</b>	<b>9 (31,0)</b>	<b>12 (44,4)</b>	<b>39 (36,8)</b>	<b>45 (43,7)</b>	
Pourcentage de jours sans symptômes						
Moyenne (e.t.) [IC95%]						
Niveau de base Traitement	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Durée moyenne, jrs (e.t.)	n.r.	n.r.	n.r.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* 5 patients n'ont fait aucune crise au cours des 3 mois qui précédaient l'étude rendant impossible le calcul de pourcentage de réduction, [REDACTED]

Abréviation : E.T. : Écart-type; n.r. : Non rapporté; s.o. : Sans objet;

#### 5.2.4. Appréciation de la qualité de la preuve

Les données d'efficacité de l'étude HELP-04 semblent généralement cohérentes avec celles observées lors de l'étude pivot. La cohorte de patients à l'étude présente un profil démographique semblable à la moyenne des patients atteints d'AOH et sa taille est appréciable, considérant la rareté de l'affectation. Certaines caractéristiques de l'étude limitent cependant l'interprétation des données présentées. Le critère d'inclusion d'une crise sur une période de 12 semaines pour les patients nouvellement enrôlés est beaucoup moins strict et a permis l'inclusion de patients dont les symptômes sont plus légers. En effet, le taux mensuel de crises au niveau de base est plus petit chez les patients nouvellement enrôlés (2,55) que celui des patients issus de l'étude HELP-03 (3,52; voir tableau 7 et annexe C). Cinq patients nouvellement enrôlés n'avaient d'ailleurs subi aucune crise dans les 3 mois précédant le début de l'étude, empêchant le calcul de diminution relative. Cette différence prend d'autant plus d'importance dans le contexte d'une étude menée sans comparateur. À cet égard, le niveau de base a été estimé de mémoire par les patients. Finalement, puisque l'étude est toujours en cours, les données soumises sont descriptives et une possibilité demeure que les résultats ne soient pas maintenus jusqu'à la fin (annexe D).

### 5.2.5. Guide de pratique clinique canadien

Une mise à jour du guide de pratique clinique canadien par le Réseau canadien d'angioœdème héréditaire (RCAH) a été publiée en novembre 2019 [Betschel *et al.*, 2019]. Mettant à profit une collaboration entre les experts canadiens et internationaux et des associations de patients, une série de 41 recommandations factuelles ont été émises concernant le diagnostic et la prise en charge de l'angioœdème héréditaire. L'évaluation de la qualité de ce guide faite à partir de l'outil AGREE II est disponible à l'annexe D. Parmi ces recommandations, onze concernaient la prophylaxie à long terme. On y rapporte notamment que le lanadélumab est une thérapie efficace en prophylaxie chez les patients atteints d'AOH de types 1 et 2 (recommandation no 27; niveau de preuve élevé; force de la recommandation : forte), et qu'il devrait être utilisé, au même titre que le concentré plasmatique de C1-INH en sous-cutané, en traitement de première intention pour la prophylaxie à long terme (recommandation no. 28; niveau de preuve consensus; force de la recommandation : forte). Concernant cette dernière recommandation, le niveau de preuve consensuel de l'efficacité a été justifié par l'absence d'étude de comparaison directe entre le lanadélumab et les C1-INH dérivés du plasma. Il s'agit donc d'une opinion d'experts.

Selon un ECR avec placebo et une prolongation d'étude non contrôlée, la prophylaxie par lanadélumab à 300 mg à toutes les 2 semaines a réduit le taux mensuel de crises à 0,26, une réduction d'environ 87 % par rapport au placebo ou contrôle historique.

**Force de la preuve : faible**

## 5.3. Innocuité

Les données d'innocuité associées à un traitement prophylactique à base de lanadélumab proviennent de l'étude pivot HELP-03, la prolongation HELP-04, l'étude de cohorte ATUc et des données de pharmacovigilance fournies par le fabricant. Ces données sont constituées principalement d'événements indésirables, de l'immunogénicité et de tests de laboratoire.

### 5.3.1. Événements indésirables

Les patients de HELP-04 ont fait partie de l'étude pendant une moyenne (e.t.) de 19,7 ■■ mois et pour un maximum de 26,1 mois. Au total, 193 patients (91,0 %) ont complété au moins 12 mois dans l'étude, un nombre qui satisfait les lignes directrices émises par l'*International Conference for Harmonisation (ICH)* sur l'innocuité des traitements donnés en prophylaxie à long terme et dont Santé Canada est l'un des membres officiels [ICH, 1994]. La plupart des patients (95,4 % issus de HELP-03; 95,1 % nouvellement enrôlés) ont vécu des événements indésirables, et à l'instar de l'étude HELP-03 (98,5 %), la grande majorité de ces derniers ont été d'intensité faible ou modérée ■■ %. De plus, ■■ patients ont rapporté ■■ événements indésirables au cours

de l'étude ATUc, [REDACTED]. Un aperçu des événements indésirables les plus fréquemment observés (plus de 5 % dans au moins un groupe d'intervention) au cours des études HELP-03, HELP-04 et ATUc, classés par système organique (SOC) et terme privilégié (PT), est disponible à l'annexe C. Outre les infections et infestations qui semblent affecter une proportion comparable de patients, les troubles associés au site d'injection, dont la sensation de douleur, ont été plus prévalents chez les patients qui recevaient le lanadélumab que chez ceux du groupe placebo lors de l'étude HELP-03. Cette prévalence s'est [REDACTED] dans les groupes de l'étude HELP-04. Une comparaison entre les groupes traités de l'étude HELP-04 [REDACTED]

[REDACTED]

Le tableau 10 présente les principales manifestations, classées par catégorie d'événements indésirables, et rapportées lors des études HELP-03 et HELP-04. Les réactions au site d'injection ont constitué la presque totalité des événements indésirables liés au traitement au cours des deux études de phase 3 (HELP-03 : [REDACTED] HELP-04 : [REDACTED]). Ils ont affecté une plus grande proportion des patients recevant le lanadélumab que ceux du groupe placebo au cours de l'étude HELP-03 (51,2 % vs 29,3 [REDACTED]). Les événements indésirables rapportés dans l'étude ATUc, disponibles à l'annexe C, [REDACTED]

**Tableau 10 Manifestations des événements indésirables par type/catégorie au cours des études HELP-03 et HELP-04**

CATÉGORIE, N (%) M	HELP-03		HELP-04	
	PLACEBO (N=41)	LANADÉLUMAB (N=84)	ISSUS DE HELP-03 (N=109)	NOUVELLEMENT ENRÔLÉS (N=103)
<b>Tous EI</b>	31 (75,6) 231	76 (90,5) 685	104 (95,4) [REDACTED]	98 (95,1) [REDACTED]
<b>EI liés (&gt;5 % dans au moins un groupe)</b>	14 (34,1) 85	50 (59,5) 419	46 (42,2) [REDACTED]	60 (58,3) [REDACTED]
<b>Troubles généraux et conditions du site d'administration</b>	<b>12 (29,3) 77</b>	<b>43 (51,2) 392</b>	[REDACTED]	<b>53 (51,5) 808</b>
Douleur site d'injection	11 (26,8) 69	35 (41,7) 270	37 (33,9) [REDACTED]	44 (42,7) [REDACTED]
Érythème site d'injection	1 (2,4) 1	8 (9,5) 36	13 (11,9) [REDACTED]	16 (15,5) [REDACTED]
Ecchymoses site d'injection	0 (0) 0	5 (6,0) 7	5 (4,6) [REDACTED]	10 (9,7) [REDACTED]
Enflure site d'injection	0 (0) 0	3 (3,6) 13	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Troubles système nerveux</b>	<b>3 (7,3) 7</b>	<b>10 (11,9) 20</b>	[REDACTED]	[REDACTED]
Céphalée	1 (2,4) 3	6 (7,1) 13	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>EI graves (aucun lié)</b>				
<b>Tous</b>	0 (0) 0	4 (4,8) 4	10 (9,2) [REDACTED]	6 (5,8) [REDACTED]

CATÉGORIE, N (%) M	HELP-03		HELP-04	
	PLACEBO (N=41)	LANADÉLUMAB (N=84)	ISSUS DE HELP-03 (N=109)	NOUVELLEMENT ENRÔLÉS (N=103)
<b>EI sévères liés</b>				
<b>Tous</b>	<b>1 (2,4) 4</b>	<b>1 (1,2) 2</b>	<b>0 (0) 0</b>	<b>3 (2,9) ■</b>
Hypersensibilité	■	■	0 (0) 0	1 (1,0) ■
Niveau élevé ALT	■	■	0 (0) 0	2 (1,9) ■
Niveau élevé AST	■	■	0 (0) 0	2 (1,9) ■
Douleur site d'injection	■	■	0 (0) 0	0 (0) 0
<b>EI d'intérêt particulier (hypersensibilité et coagulation)</b>				
<b>Tous</b>	■	■	<b>4 (3,7) ■</b>	<b>4 (3,9) ■</b>
Érythème site d'injection	■	■	1 (0,9) ■	0 (0) 0
Inflammation site d'injection	■	■	1 (0,9) ■	0 (0) 0
Papules site d'injection	■	■	0 (0) 0	1 (1,0) ■
Réaction site d'injection	■	■	1 (0,9) ■	0 (0) 0
Hypersensibilité	0 (0) 0	1 (1,2) 2	0 (0) 0	4 (3,9) ■
Hémorragie vaginale	■	■	2 (1,8) ■	0 (0) 0
Anémie microcytaire	■	■	0 (0) 0	0 (0) 0
Induration site d'injection	■	■	0 (0) 0	0 (0) 0
<b>Hospitalisation causée par EI</b>	0 (0) 0	4 (4,8) 4	■	■
<b>Retrait causé par EI</b>	1 (2,4) -	1 (1,2) -	1 (0,9) -	5 (4,9)

Abréviations : ALT : Alanine aminotransférase; AST : Aspartate aminotransférase; EI : Événement indésirable; M : Nombre d'événements; N : Nombre de patients.

Les événements indésirables sévères liés au traitement (■) au cours de l'étude HELP-04 ont été observés chez 3 patients (1,4 %). Une réaction d'hypersensibilité est survenue ■■ suivant le traitement et s'est résolue ■■ plus tard chez un patient ■■■■■■■■■■. Deux autres patients ont eu des niveaux d'enzymes hépatiques élevés : 1) ALT/AST, ■■■■■■■■■■ de traitement et résolu après une période de ■■■■■■■■■■ et 2) ALT/AST après ■■■■■■■■■■ et résolu après ■■■■■■■■■■. Des niveaux élevés d'ALT et d'AST ont également affecté un patient de l'étude HELP-03 (300 mg/4 semaines), commençant au jour 139 et menant à l'interruption de l'étude.

### 5.3.1.1. Événements indésirables d'intérêt particulier

Les réactions d'hypersensibilité et les troubles de la coagulation ont été considérés *a priori* pour les études HELP-03 et HELP-04. Au total, 8 patients de l'étude HELP-04 (4 de chaque groupe) et 5 patients de HELP-03 (tous recevant le lanadélumab) ont rapporté respectivement 13 et 8 événements indésirables d'intérêt particulier.

La désignation d'hypersensibilité pouvait se faire à l'aide du terme préférentiel (PT), mais aussi à partir de certaines réactions au site d'injection, selon le jugement de l'investigateur. Dans HELP-04, 9 réactions d'hypersensibilité, dont une sévère, ont été rapportées par 6 patients, tous liés au traitement et trois menant au retrait du patient. Dans HELP-03, un patient sous lanadélumab (1,2 %) a eu 2 réactions d'hypersensibilité et ■■■■■■■■■■. Aucune réaction anaphylactoïde ou anaphylactique n'a été rapportée.

Il est également envisageable qu'une modulation de l'activité de la kallicréine plasmatique puisse avoir un impact sur le processus de la coagulation, appelant à un examen particulier des épisodes de saignement ou thromboemboliques. Au cours de HELP-04, [REDACTED] événements de saignement vaginal ont été rapportés par 2 patientes pendant la période *temps à la première crise*. Aucun ne fut considéré comme grave ou lié au traitement.

#### 5.3.1.2. Interruptions d'étude causées par un événement indésirable

Il y a eu 6 (2,8 %) interruptions à la suite d'événements indésirables durant l'étude HELP-04 (1 patient issu de HELP-03 et 5 patients nouvellement enrôlés). Ces interruptions ont été provoquées par des réactions d'hypersensibilité (2; [REDACTED]), une réaction au site d'injection ([REDACTED]), des niveaux d'ALT/AST élevés ([REDACTED]), un saignement gastro-intestinal (non lié) et des niveaux d'ALT/AST/CPK élevés ([REDACTED]). Trois interruptions à la suite d'événements indésirables ont été observées au cours de l'étude HELP-03, desquelles une seule a affecté un patient recevant le lanadélumab (300 mg/4 semaines; ALT/AST élevés, liés). Finalement, aucun décès n'a été lié au traitement dans le cadre de ces études.

#### 5.3.2. Résultats des tests de laboratoire<sup>6</sup>

##### Enzymes hépatiques

Au cours de l'étude HELP-04, plusieurs patients ont vu leur niveau maximal d'enzymes hépatiques varier par rapport au niveau de base. Ainsi, une [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Aucun patient ne s'est trouvé dans le quadrant de la loi de Hy<sup>7</sup>. [REDACTED]

[REDACTED]

<sup>6</sup> Non considérés comme événements indésirables sauf si signes ou symptômes cliniques, ou qui nécessitent une intervention médicale.

<sup>7</sup> Règle qui peut être employée afin d'estimer la gravité des cas de même que la probabilité qu'un produit de santé soit associé à une augmentation de l'incidence des cas d'hépatotoxicité graves [Santé Canada, 2012].

[REDACTED]

De quatre patients qui ont eu des niveaux d'ALT plus de 3 fois supérieurs à la limite supérieure normale, un seul a discontinué l'étude pour cause d'événement indésirable [REDACTED]. Les détails de patients [REDACTED] sont présentés à l'annexe C.

**Coagulation**

[REDACTED]

[REDACTED] Ces pourcentages sont [REDACTED] à ceux observés lors de l'étude pivot dans laquelle des résultats anormaux ont été obtenus pour l'aPTT chez 1,2 % des patients (lanadélumab) et pour le temps de prothrombine (7,3 % placebo vs 6,0 % lanadélumab). [REDACTED]

[REDACTED]

**5.3.3. Immunogénicité**

L'évaluation de l'immunogénicité était un objectif tertiaire de l'étude HELP-04. Les critères de jugement étaient constitués du nombre et de la proportion de patients présentant des anticorps anti-médicaments (AAM), et si ces derniers étaient considérés neutralisants. Au total, 21 patients qui ont reçu le lanadélumab ont eu des AAM (9,9 %; HELP-03 : 11,9 %), dont 13 issus de HELP-03 et 8 nouvellement enrôlés. Les anticorps de six de ces patients (3 de chaque groupe) ont été considérés comme neutralisants (2,8 %; HELP-03 : 2,4 %). Des patients issus de HELP-03, trois étaient déjà positifs pour les AAM en début d'étude, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Selon le fabricant, ces AAM n'ont eu aucun impact sur l'efficacité ou l'innocuité du lanadélumab.

### 5.3.4. Données de pharmacovigilance

Un premier rapport de pharmacovigilance (*Periodic safety update report*, PSUR) couvrant la période du [REDACTED] a été soumis à l'EMA par le fabricant. Au cours de cette période, 292 événements ont été rapportés faisant mention de [REDACTED]. Il est à noter que ces événements ne sont pas nécessairement liés au traitement. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] sont disponibles à l'annexe C. Le comité de pharmacovigilance en évaluation de risque (PRAC) de l'EMA a émis le 5 septembre 2019 un avis de maintenance, sans modification, de l'autorisation de commercialisation<sup>8</sup>.

Majorité des événements indésirables de faible intensité. Réaction d'hypersensibilité et tests de laboratoire sur les enzymes hépatiques et de coagulation à surveiller. Anticorps anti-médicament neutralisants chez < 3 % des patients.

**Force de la preuve : faible**

### 5.4. Qualité de vie

L'impact du lanadélumab sur la qualité de vie liée à la santé constituait un objectif tertiaire des études HELP-03 et HELP-04. Plusieurs outils ont été utilisés dont les AE-QoL et EQ-5D-5L (HELP-03 et HELP-04) de même que les SF-12v2, HADS et WPAI-GH (HELP-04). Des analyses exploratoires sur les résultats déclarés par les patients (PRO) sont prévues pour le rapport final d'étude HELP-04, et aucune analyse statistique n'a été spécifiquement fournie dans le cadre de cette évaluation.

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]. Les résultats du AE-QoL, résumés dans le tableau 11, ont montré une amélioration cliniquement<sup>9</sup> et statistiquement significative de la qualité de vie chez les patients qui recevaient le lanadélumab au cours de l'étude HELP-03, et ce, pour tous les domaines. Les patients nouvellement enrôlés ont rapporté une amélioration rapide de leur qualité de vie, avant le jour 56, pour ensuite atteindre un plateau jusqu'au jour 518.

<sup>8</sup> European Medicines Agency (EMA). Takhzyro – Procedural steps taken and scientific information after the authorization. Disponible à : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/takhzyro-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/takhzyro-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf).

<sup>9</sup> Différence minimale cliniquement significative (MCID) de 6.

**Tableau 11 Résultats de l’outil AE-QoL pour les études HELP-03 et HELP-04**

ÉTUDE	HELP-03		HELP-04†	
	Placebo	Lanadélumab	Issus de HELP-03	Nouvellement enrôlés
Patients, n	38	84	96	91
<b>Score (e.t.)</b>				
Activité	-5,4 (22,7)	-29,3 (22,9)*	-9,7 (23,0)	-26,6 (25,3)
Fatigue/humeur	-1,8 (23,3)	-13,0 (23,1)*	-7,0 (21,0)	-17,1 (20,4)
Peur/honte	-9 (24,0)	-18,8 (23,7)*	-11,1 (20,3)	-27,0 (22,6)
Nutrition	0,5 (22,5)	-17,0 (22,3)*	-7,2 (26,9)	-16,7 (22,6)
<b>Total</b>	<b>-4,7 (18,8)</b>	<b>-19,5 (18,6)*</b>	<b>-8,8 (16,5)</b>	<b>-22,7 (17,8)</b>

\* Valeur p test ancova < 0,04

† Du jour 0 au jour 518

La force de la preuve a été jugée très faible (annexe D).

L’impact du lanadélumab sur la qualité de vie est cliniquement significatif selon le questionnaire AE-QoL, [REDACTED]. Une amélioration est observée au niveau de tous les domaines de l’AE-QoL.

**Force de la preuve : très faible**

## 5.5. Comparateurs

### 5.5.1. Mise à jour des études cliniques

Une mise à jour des principaux résultats d’efficacité et d’innocuité des comparateurs du lanadélumab est présentée à l’annexe E. Haegarda<sup>MC</sup> est un C1-INH dérivé du plasma qui s’administre par la voie sous-cutanée à des doses allant de 40 à 60 UI/kg deux fois par semaine (9 ml pour un individu de 75 kg). Cinryze<sup>MC</sup> est aussi un C1-INH dérivé du plasma, mais s’administre par la voie intraveineuse à raison de 1 000 UI, également deux fois par semaine (10 ml). Le lanadélumab a une demi-vie plus longue (~14 jours vs 55-70 heures) et s’administre par la voie sous-cutanée une fois toutes les deux semaines (2 ml). Ces trois produits, bien que testés dans des contextes cliniques distincts, sont tous en mesure de diminuer significativement l’apparition de crises comparativement au placebo (de 51 % à 87 %). Leur effet se répercute également sur la prise de traitements sur demande et sur le nombre de jours sans symptômes d’angioœdème. Ces effets sont également maintenus dans les études de prolongation respectives. Cependant, les données cliniques additionnelles sur le lanadélumab n’informent pas davantage sur l’efficacité comparative de ces produits.

## 5.6. Comparaison indirecte

Afin d'être en conformité avec les standards de comparaisons indirectes, les ECRs ont été priorisés et les non ECRs ont été considérés en absence de données d'ECRs. [REDACTED]

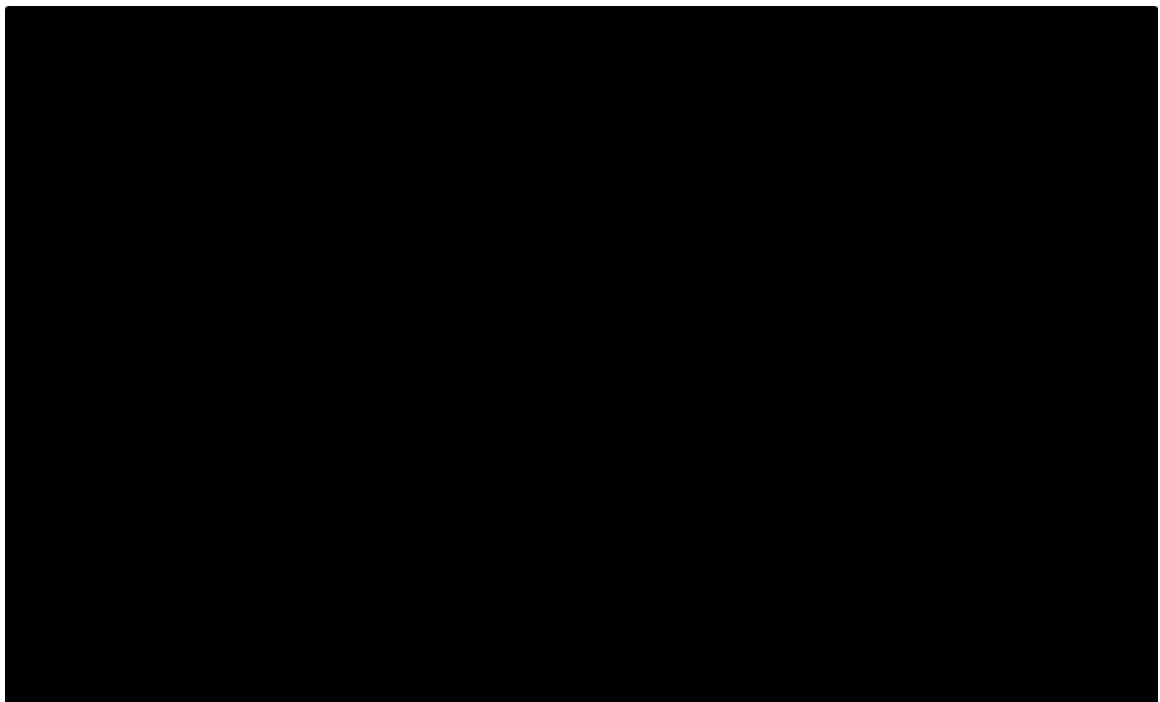
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]. Le diagramme de réseaux

final est présenté à la figure 3.

Les issues d'intérêt de la méta-analyse en réseau incluent [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Figure 3 [REDACTED]



[REDACTED]

### 5.6.1. Résultats

Des taux de crises d'AOH ont été dérivés pour le lanadélumab (150 mg à toutes les 4 semaines, 300 mg à toutes les 4 semaines, 300 mg à toutes les 2 semaines), [redacted] et le placebo.

Les résultats de la comparaison indirecte (modèles à effets fixes) en utilisant les rapports de taux d'incidence de crises sont présentés au tableau 12 (résultats des modèles à effets aléatoires présentés au tableau 23 à l'annexe E). [redacted]

[redacted] lanadélumab est [redacted] associé à une [redacted] du risque d'incidence de crises d'AOH [redacted] % par rapport à [redacted], et [redacted] ce risque de [redacted] avec sa modalité 300 mg à toutes les 2 semaines par rapport à [redacted]. L'efficacité du lanadélumab 300 mg à toutes les 4 semaines est [redacted] en comparaison à [redacted].

**Tableau 12** [redacted]

RR (ICCr 95%)	Placebo	Lanadélumab		
		300 MG / 2 SEM.	300 MG / 4 SEM.	150 MG / 4 SEM.
<b>Modèles à effets fixes</b>				
<b>Placebo</b>	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Comp.</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Les limites de la comparaison indirecte incluent la sélection d'études qui rapportent différentes estimations et qu'il ne serait pas favorable de les comparer aux issues de temps à la première crise après [redacted]. En effet, cette comparaison a pour hypothèse que l'efficacité des traitements est maintenue dans le temps. Les résultats de la comparaison indirecte pour [redacted] sont présentés en annexe E (tableaux 24 à 26).

### 5.6.2. Appréciation de la comparaison indirecte

L'évaluation de la qualité de la revue systématique et méta-analyse en réseau pour obtenir la comparaison indirecte entre le lanadélumab et ses comparateurs a été effectuée au moyen de la liste de contrôle R-AMSTAR [Kung *et al.*, 2010], qui fournit un score de qualité (tableau 27, annexe E). Notons qu'aucun outil d'évaluation de la qualité des méta-analyses en réseau n'a été développé et validé, et que l'INESSS s'est appuyé sur une revue systématique récente pour effectuer ce choix [Tonin *et al.*, 2019]. La qualité scientifique de cette revue systématique et méta-analyse en réseau a satisfait les

critères de catégorisation de qualité modérée. La revue systématique de la littérature rencontre la plupart des standards en recherche. Les raisons d'exclusion des études pertinentes sont valables.

Les résultats de la comparaison indirecte démontrent que, [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] (tableau 19, annexe E).

Les 3 études comparées présentent des différences majeures qui mènent à remettre en question la validité de ces résultats :

1. Devis différents (chassé-croisé, parallèle);
2. Issues différentes (différence moyenne, taux d'événements);
3. Temps de suivi différents et courts (12 à 26 semaines);
4. Méthodes d'analyses différentes (modèles linéaires généralisés avec distribution de Poisson, équations d'estimation généralisées (GEE), modèle mixte);
5. Petit nombre de patients (11 à 45) par groupe.

Les postulats de transitivité et de cohérence pour la méta-analyse en réseau ont été respectés avec l'utilisation de risques relatifs, et les résultats de comparaison indirecte des traitements contre placebo qui sont cohérents avec ceux des essais cliniques. La prise en compte de l'hétérogénéité entre les études et de l'imprécision dans les résultats présente des lacunes. L'utilisation de modèles à effets fixes diminue la plausibilité des résultats de comparaison indirecte puisque cette méthode d'analyse ne permet pas de prendre en considération l'hétérogénéité entre les études [Jansen *et al.*, 2014]. Le choix d'utiliser ce type de modèle a été justifié par une absence de différences systématiques entre les différentes populations de chaque essai clinique, ainsi qu'à cause des faibles effectifs. La comparaison descriptive des différentes populations se limite à peu de caractéristiques mesurées pour les [REDACTED] études (âge et sexe). Ces données limitées ne permettent pas de conclure à la comparabilité des populations. L'hétérogénéité n'a pas été explorée avec des analyses de sous-groupes.

Agboola et ses collaborateurs [2019] ont mentionné que l'hétérogénéité dans les résultats de ces études ne permettait pas d'effectuer une comparaison indirecte des agents.

## 5.7. Perspective patient ayant utilisé le lanadélumab

Certains patients consultés ont mentionné avoir accepté d'être enrôlés à l'étude clinique en ayant espoir d'améliorer leurs conditions et leur qualité de vie. Basés sur leur expérience de traitement, la majorité des patients soulignent l'efficacité du lanadélumab, mentionnant qu'il a considérablement diminué la fréquence de leurs crises et qu'il avait même, dans certains cas, complètement enrayé celles-ci. Aucun des patients interrogés

ne rapporte avoir eu d'effets indésirables sévères hormis des douleurs au site d'injection et des maux de tête. Dans l'ensemble, ces patients rapportent que le lanadélumab a permis d'améliorer grandement leur qualité de vie et de diminuer significativement leur anxiété quotidienne face à la maladie.

Pour leur part, les quelques patients consultés n'ayant pas expérimenté le traitement ont dit être prêts à l'essayer, en raison non seulement de sa commodité, mais également de son efficacité potentielle telle que décrite par certains cliniciens et médias sociaux.

Interprétation limitée de l'analyse de comparaison indirecte. [REDACTED]

Profil d'innocuité des produits comparateurs jugé satisfaisant.

## 6. APPRÉCIATION DE LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'appréciation de la valeur thérapeutique est basée sur les principes d'évaluation élaborés par l'INESSS, lesquels reposent sur l'identification du besoin à combler ainsi que sur la capacité du produit à procurer un bénéfice clinique par rapport aux produits comparateurs (concentrés plasmatiques de C1-INH) [INESSS, 2018]. L'identification des besoins à combler se base sur l'impact de la condition et sur le niveau actuel de prise en charge du besoin de santé. Pour évaluer le bénéfice clinique, l'INESSS se base sur les données qui concernent l'efficacité, l'innocuité, la qualité de vie et les caractéristiques thérapeutiques. L'INESSS prend également en considération la visée thérapeutique et la place du médicament au sein de l'arsenal thérapeutique offert au moment de son évaluation.

### 6.1. Besoins de santé

Au Québec, Berinert<sup>MC</sup> était jusqu'à présent le principal traitement utilisé en prophylaxie à long terme et son usage historique semble démontrer une efficacité et une innocuité satisfaisantes. Il nécessite toutefois un bon accès veineux. Haegarda<sup>MC</sup> pour la prophylaxie à long terme représente une option récemment accessible et est constitué de C1-INH dérivé du plasma pour injection sous-cutanée. Il existe une population de patients pour lesquels des doses importantes de Berinert<sup>MC</sup> / Haegarda<sup>MC</sup> ne suffisent pas pour contrôler les symptômes de la maladie, ou encore qui sont devenus intolérants aux produits. De nouvelles options thérapeutiques efficaces avec un mécanisme d'action distinct permettraient de traiter adéquatement un plus grand nombre de patients.

Les patients consultés ont exprimé le désir d'avoir accès à un traitement dont l'administration serait moins contraignante et qui aurait un impact positif sur leur qualité de vie. Le lanadélumab, avec une fréquence d'administration à toutes les 2 semaines, une formulation déjà dissoute, un volume réduit (2 ml) et une voie d'administration sous-cutanée, est susceptible d'alléger le fardeau thérapeutique de certains patients.

### 6.2. Bénéfice clinique

#### 6.2.1. Efficacité

Le régime posologique de 300 mg de lanadélumab administré toutes les 2 ou 4 semaines a procuré une meilleure protection que le placebo contre l'apparition de crises d'AOH pendant les 182 jours d'exposition de l'étude randomisée HELP-03. Cet effet préventif semble s'être maintenu sur une période supplémentaire de 18 mois selon les données préliminaires d'efficacité issues de l'étude de prolongation HELP-04. L'ampleur de la réponse est cependant difficile à apprécier à cause de la faible qualité du devis d'étude, d'un biais d'attrition des patients issus de l'étude HELP-03 et de la sévérité moindre des symptômes des patients nouvellement enrôlés. Afin d'estimer l'efficacité du lanadélumab dans le temps, une analyse *post hoc* des sujets ayant participé aux deux études

HELP-03 (6 mois) et HELP-04 (18 mois) a été réalisée. Les résultats suggèrent que la posologie de 300 mg/2 semaines administrée lors de l'étude HELP-04 [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] L'étude ATUc est de taille restreinte et [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Bien qu'aucune étude de comparaison directe de l'efficacité n'ait été réalisée entre le lanadélumab et les C1-INH dérivés du plasma, les données de taux mensuel moyen de crises ainsi que le nombre de patients répondeurs semblent plutôt similaires. Une analyse de comparaison indirecte a évalué l'efficacité relative de ces produits (lanadélumab, [REDACTED]

[REDACTED]). Les auteurs de cette analyse ont conclu que le lanadélumab [REDACTED]

[REDACTED] Plusieurs différences importantes entre les études (devis, taille de l'échantillon, méthode d'analyse) et quelques limitations dans les analyses empêchent toutefois de statuer avec certitude sur ces efficacités relatives.

Finalement, une incertitude demeure quant à l'efficacité à moyen ou long terme d'une posologie réduite de 300 mg toutes les 4 semaines, pour laquelle presque aucune donnée additionnelle n'est disponible.

### 6.2.2. Innocuité

Parmi les données additionnelles d'innocuité, on note que, à l'instar de l'étude HELP-03, les événements indésirables rapportés ont été nombreux, majoritairement légers ou modérés et portaient souvent sur les réactions au site d'injection. Ces résultats s'apparentent à ceux de Haegarda<sup>MC</sup> où, lors de l'étude de prolongation, 86 % des patients ont eu des événements indésirables, dont 98,8 % étaient de sévérité légère ou modérée. Les événements indésirables associés à l'administration de Cinryze<sup>MC</sup> durant la prolongation étaient aussi majoritairement légers ou modérés (86 %), les éruptions cutanées étant fréquemment liées au traitement. Dans l'ensemble, peu (lanadélumab, Haegarda<sup>MC</sup>) ou pas (Cinryze<sup>MC</sup>) de réactions d'hypersensibilité sont survenues et aucun épisode de saignement n'a été lié à ces traitements (voir annexe E).

Les plus grandes incertitudes d'innocuité concernent la spécificité de l'inhibition et les conséquences cliniques à long terme d'une inhibition continue de la kallibréine plasmatique par le lanadélumab. Des résultats de tests de laboratoire anormaux suggèrent qu'un suivi devrait être assuré, notamment pour les niveaux d'enzymes hépatiques et tout signe associé à des troubles de la coagulation. Les agences réglementaires soulignent d'ailleurs la toxicité hépatique, l'immunogénicité et l'hypersensibilité comme des risques potentiellement importants qui doivent être clairement identifiés sur l'étiquetage du lanadélumab et surveillés par une pharmacovigilance de routine.

Finalement, des réactions d'hypersensibilité (Haegarda<sup>MC</sup>), des événements thromboemboliques (Cinryze<sup>MC</sup>, non lié; Haegarda<sup>MC</sup>, non lié) et des niveaux d'enzymes hépatiques élevés (Haegarda<sup>MC</sup>, non lié) ont également été rapportés [Craig *et al.*, 2019; Longhurst *et al.*, 2017; Zuraw et Kalfus, 2012; Zuraw *et al.*, 2010] (voir annexe E).

### **6.2.3. Impact sur la qualité de vie**

Une appréciation sommaire des données du questionnaire AE-QoL semble montrer une amélioration importante et cliniquement significative dans tous les domaines évalués pour les patients nouvellement enrôlés entre le jour 0 et le jour 518. L'analyse de questionnaires additionnels permettra de quantifier plus précisément ces améliorations. Aucune comparaison directe avec Haegarda<sup>MC</sup>, un produit à administration sous-cutanée, n'est disponible.

## **6.3. Perspective des experts consultés**

Les experts rencontrés reconnaissent l'efficacité du lanadélumab dans la prévention des crises chez les patients atteints d'angioœdème héréditaire de types 1 et 2. Selon eux, le produit a agi de façon prévisible et attendu, et son effet s'est maintenu tout au long des 18 mois de la phase de prolongation. Cependant, tous ont convenu qu'il était difficile, voire impossible, de comparer l'ampleur de cet effet à celui des autres traitements utilisés en prophylaxie. Les différences importantes des études comparées, mais également celles associées au mécanisme d'action des produits, empêchent toute appréciation d'efficacité relative. À cet effet, il a été mentionné qu'à l'opposé d'une administration de C1-INH, qui peut être facilement surveillée (taux, demi-vie) par dosage plasmatique, il n'y a pas d'élément biologique mesurable qui permette d'estimer la pleine dose du lanadélumab. Les comparaisons d'efficacité entre ces produits deviennent alors inéquitables. Les experts ont également mentionné que la comparaison indirecte soumise par le fabricant ne permettait pas de statuer sur l'efficacité relative d'un produit par rapport à un autre, notamment parce que le modèle privilégié ne tenait pas compte des différences observées entre les études. À partir de ces informations, et considérant que les produits ont tous démontré une efficacité supérieure au placebo, les experts se sont entendus pour reconnaître au lanadélumab une efficacité non inférieure aux concentrés plasmatiques de C1-INH.

Concernant l'innocuité, certains experts ont estimé que le profil du lanadélumab était rassurant, adéquat et présentait un niveau de risque raisonnable. Ils ont par ailleurs rappelé que les réactions au site d'injection, très prévalentes dans les différentes études, sont également observées chez les produits comparateurs. À partir des informations disponibles de la pratique actuelle, certains experts ont rapporté ne pas avoir observé de signaux d'alarme majeurs liés à l'usage du lanadélumab. Finalement, il a été mentionné qu'un traitement non dérivé du sang constitue un avantage significatif pour les patients pédiatriques, lesquels doivent s'administrer ces thérapies sur une très longue période. En contrepartie, certains experts ont souligné que le lanadélumab était un produit non physiologique et que, dans ce contexte, il importait de bien connaître le spectre des événements indésirables afin d'assurer un suivi médical approprié. Selon eux, un

historique d'utilisation plus long permettrait de se sentir davantage en confiance face à l'innocuité du produit, une situation malheureusement considérée typique des nouvelles molécules commercialisées pour le traitement des maladies rares. En comparaison, les dérivés plasmatiques de C1-INH offrent un plus grand recul et sont de nature physiologique. Certaines complications thromboemboliques historiquement associées à leur usage, provoquées par l'administration de doses trop importantes, ne sont plus observées aujourd'hui.

En ce qui a trait aux résultats sur la qualité de vie liée à la santé, certains experts ont déploré le choix comparatif (placebo), qui ne reflète pas la réalité clinique. Ce faisant, les constats principaux demeurent difficiles à interpréter. Hormis cette lacune, certains experts ont accordé un avantage au lanadélumab par rapport à ses comparateurs en raison de la fréquence d'injection (2 semaines vs 3-4 jours pour les C1-INH), la voie d'administration (sous-cutanée vs intraveineuse pour Berinert<sup>MC</sup>) et du volume de produit (2 ml vs 9-15 ml pour Haegarda<sup>MC</sup>). À efficacité et innocuité similaires, ces caractéristiques sont susceptibles d'avoir un impact important sur la qualité de vie des patients, particulièrement sur celle des jeunes patients.

#### **DÉLIBÉRATION SUR LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

Les membres du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du lanadélumab (Takhzyro<sup>MC</sup>) est démontrée pour la prévention systématique des crises d'angioœdème héréditaire chez les adultes et les adolescents.

##### Motifs de la position majoritaire

- Dans une étude randomisée contrôlée réalisée sur des patients atteints d'AOH de types 1 et 2, le lanadélumab a été plus efficace que le placebo dans la prévention des crises. Une étude de prolongation suggère qu'un tel effet pourrait se maintenir jusqu'à 75 semaines.
- En l'absence d'études comparatives, l'efficacité du lanadélumab est considérée comme non inférieure à celle des concentrés plasmatiques de C1-INH utilisés dans la pratique clinique.
- Le lanadélumab représente une option thérapeutique supplémentaire dont les caractéristiques thérapeutiques telles que le volume et la fréquence d'administration par la voie sous-cutanée viendraient combler un besoin de santé.
- Le profil d'innocuité est acceptable. Les membres notent toutefois que certains éléments, comme le bilan hépatique ou le développement d'anticorps anti-médicament, sans être alarmants, devraient faire l'objet d'un suivi.

##### Motifs de la position minoritaire

- La faiblesse de la preuve présentée, dépourvue notamment d'étude comparative, empêche de statuer hors de tout doute sur le rapport bénéfice-risque du lanadélumab.
- Des critiques ont été formulées quant à la soumission de nouvelles données non publiées et qui n'ont pas fait l'objet d'une révision par les pairs.

## 7. VOLET ÉCONOMIQUE

### 7.1. Revue de la littérature

La recherche documentaire a permis de recenser 2 rapports d'évaluation des technologies en santé (ETS) ayant un volet économique pour évaluer l'efficacité du lanadélumab [CADTH, 2020; ICER, 2018]. L'Institute for Clinical and Economical Review (ICER) a publié son propre modèle économique sur le lanadélumab, alors que l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) a adapté celui du fabricant en modifiant certains de ses paramètres.

#### 7.1.1. Description des études retenues et résultats

Le volet économique du rapport de l'ICER avait notamment pour objectif d'évaluer le rapport coût-utilité à long terme du lanadélumab et de deux C1-INH (Cinryze<sup>MC</sup>, Haegarda<sup>MC</sup>) approuvés aux États-Unis et utilisés en prophylaxie à long terme pour prévenir les crises d'AOH de types 1 et 2. Cette étude économique a fait l'objet d'une publication [Agboola *et al.*, 2019]. À l'aide d'un modèle de Markov, selon la perspective d'un système de soins de santé et la perspective sociétale, le lanadélumab a été comparé aux C1-INH. Le modèle développé contient deux états de santé : « vivant avec l'AOH » et « mort ». Les probabilités de transitions de l'état « vivant avec AOH » vers l'état « mort » correspondent au taux de mortalité toutes causes confondues tirées de la table de mortalité aux États-Unis et aux taux de mortalité spécifiques à l'AOH tirés de la littérature scientifique. Pour les gens qui restent dans l'état « vivant avec AOH », le modèle considère, tout au long des cycles, le nombre et le temps passé avec la crise ainsi que la qualité de vie. Un modèle spécifique à la crise a également été développé. Ainsi, pour chaque crise, sa sévérité, sa localisation anatomique, l'utilisation des ressources de santé (visites à l'urgence, hospitalisation) et les coûts associés ainsi que les décrets d'utilités sont également considérés. L'effet de chaque traitement (Cinryze<sup>MC</sup>, Haegarda<sup>MC</sup>, lanadélumab) pour la prévention des crises aiguës, exprimé en pourcentage de réduction du nombre de crises, a été tiré de l'ECR pivot de chacun des produits [Banerji *et al.*, 2018b; Longhurst *et al.*, 2017; Zuraw *et al.*, 2010].

Du côté du rapport de l'ACMTS, un modèle d'efficacité a été soumis par le fabricant. Il s'agit d'une analyse coût-utilité pour une population cible d'individus avec AOH âgés de 12 ans et plus admissibles à une PLT. Le fabricant a utilisé un modèle de Markov à deux états, des cycles de 28 jours et une perspective du tiers payeur publique en santé. Les résultats font état d'une dominance de lanadélumab sur ses comparateurs (Cinryze<sup>MC</sup>, Berinert<sup>MC</sup>). Afin de pallier plusieurs faiblesses du modèle économique, les évaluateurs de l'ACMTS ont adapté le modèle en modifiant les paramètres suivants : 1) ajout d'un comparateur sans prophylaxie, 2) retrait de Cinryze<sup>MC</sup> comme option de traitement des crises d'AOH, 3) utilisation d'autres données pour le coût des visites à l'urgence, et 4) 0 % de transition de fréquence d'administration du lanadélumab.

Un résumé des caractéristiques et des résultats<sup>10</sup> des modèles économiques est présenté au tableau 13. Pour le rapport de l'ICER, dans le scénario de base qui tient compte de la perspective du système de santé, la PLT avec les trois produits diminue le nombre de crises d'AOH, génère plus d'années de vie pondérées par la qualité (*quality-adjusted life years* (QALYs)), mais augmente substantiellement les coûts en comparaison à l'absence de prophylaxie. Les ratios coût-utilité différentiels (RCUD) varient de 304 500 \$ à 7,4 M\$ CA par QALY additionnel gagné. Il est à noter que la prophylaxie avec le lanadélumab coûte 758 000 \$ CA par QALY et 1,3 M\$ CA par QALY additionnel gagné si comparé à l'absence de prophylaxie. Les analyses de sensibilité démontrent également que le lanadélumab demeure inefficace, mais, en gardant la même efficacité, pourrait être efficace au seuil de 150 000 \$ si 68 % de patients ayant passé 6 mois sans crise passaient à une dose à toutes les 4 semaines et pourrait être dominant si 80 % des patients passaient à cette fréquence d'administration.

Leurs résultats du modèle adapté de l'ACMTS montrent que Cinryze<sup>MC</sup> est l'option la plus efficace et domine le Berinert<sup>MC</sup> i.v. Le lanadélumab était efficace à un RCUD de 7 M\$ par QALY gagné, que ce soit en utilisant un groupe sans prophylaxie ou Cinryze<sup>MC</sup> comme comparateur. Ils ont conclu qu'une grande diminution du prix (+ 55 %) était nécessaire pour que le lanadélumab soit efficace à un seuil de 50 000 \$ par QALY gagné.

**Tableau 13 Caractéristiques des modèles économiques sur le lanadélumab**

PARAMÈTRES	ICER, 2018 (US)	ACMTS, 2019 (CA)
Population étudiée	Patients américains atteints d'AOH de types 1-2 admissibles à une prophylaxie à long terme	Adultes et adolescents de 12 ans et plus avec AOH de types 1-2
Type d'analyse, modélisation	Coût-utilité, modèle de Markov (cycles mensuels)	Coût-utilité, modèle de Markov (cycles de 28 jours)
Perspective, horizon temporel	Système de santé, vie entière	Tiers payeurs du système de santé canadien (Ontario comme modèle), 60 ans
Intervention d'intérêt	Lanadélumab, C1-INH (Haegarda <sup>MC</sup> et Cinryze <sup>MC</sup> ) pour prophylaxie de crises d'AOH (types 1-2) à long terme	Lanadélumab pour la prévention de routine de crises d'AOH
Comparateur	Aucune prophylaxie (traitement sur demande)	Aucune prophylaxie, Cinryze <sup>MC</sup> i.v. et Berinert <sup>MC</sup> i.v.
Bénéfices modélisés	Risque de crises d'AOH, sa sévérité, le site anatomique, l'utilisation des services de santé associée et utilités. Pourcentages de réduction du nombre de crises d'AOH lorsque sous traitement en prophylaxie tirés des ECRs pivots.	Taux incident de risque de crise d'AOH selon une unité de temps (mois) obtenus de l'ECR HELP-03 pour le lanadélumab et d'une méta-analyse en réseau pour les C1-INH. Sévérité et durée des crises, effets indésirables des traitements.
Coûts modélisés	Coûts des services de santé associés au traitement des crises d'AOH, coûts des traitements de prophylaxie.	Coûts des traitements de prophylaxie et des traitements sur demande, traitement des crises et des effets indésirables.
Actualisation	3 % (coûts et bénéfices)	n.d.

<sup>10</sup> Les coûts rapportés sont présentés en dollar canadien de 2020 et ont été convertis au moyen de l'outil de conversion CCEMG-EPPI-Centre Cost Converter [Shemilt *et al.*, 2010].

PARAMÈTRES	ICER, 2018 (US)	ACMTS, 2019 (CA)
Devise, année	Américaine, 2018	Canada, 2019
Résultats*	<p>Lanadélumab : <math>\Delta</math> coûts = 1,5 M\$ CA, <math>\Delta</math> QALYs = 1.19, RCUD : 1,3 M\$ CA par QALY gagné</p> <p>Haegarda<sup>MC</sup> : <math>\Delta</math> coûts = 362 000 \$ CA, <math>\Delta</math> QALYs = 1.19, RCUD : 304 500 \$ CA par QALY gagné</p> <p>Cinryze<sup>MC</sup> : <math>\Delta</math> coûts = 5,5 M\$ CA, <math>\Delta</math> QALYs = 0.75, RCUD : 7,4 M\$ CA par QALY gagné</p>	<p><b>En considérant l'absence de prophylaxie comme comparateur :</b></p> <p>Lanadélumab : <math>\Delta</math> coûts = 10,1 M\$ CA, <math>\Delta</math> QALYs = 1.82, RCUD : 7,0 M\$ CA par QALY gagné</p> <p>Cinryze<sup>MC</sup> : <math>\Delta</math> coûts = 3,9 M\$ CA, <math>\Delta</math> QALYs = 0.58, Dominé par extension (lanadélumab)</p> <p>Beriner<sup>MC</sup> : <math>\Delta</math> coûts = 12,7 M\$ CA, <math>\Delta</math> QALYs = 0.58, Dominé par Cinryze<sup>MC</sup></p> <p><b>En ne considérant pas l'absence de prophylaxie comme comparateur :</b></p> <p>Lanadélumab : <math>\Delta</math> coûts = 8,8 M\$ CA, <math>\Delta</math> QALYs = 1.23, RCUD : 7,1 M\$ CA par QALY gagné (vs Cinryze<sup>MC</sup>)</p> <p>Beriner<sup>MC</sup> : <math>\Delta</math> coûts = 6,2 M\$ CA, <math>\Delta</math> QALYs = -0.001, Dominé par Cinryze<sup>MC</sup></p>
Analyses de sensibilité	Le lanadélumab devient efficient à un seuil de 150 000 \$ US par QALY gagné si 68 % des patients atteignent un état stable de la maladie* après 6 mois d'utilisation et transigent vers une dose à toutes les 4 semaines. Si 80 % des patients effectuent cette transition, le lanadélumab devient dominant.	<p>Probabilité que le lanadélumab soit efficient à un seuil de 50 000 \$ CA par QALY gagné est de 0 %.</p> <p>Le paramètre d'incrément d'utilité pour une administration préférentielle du lanadélumab influence les estimations de façon importante (augmentation du RCUD de 56 %).</p> <p>Au minimum, 58,6 % de réduction du prix du lanadélumab est requis pour que le produit soit efficient à un seuil de 50 000 \$ CA par QALY gagné.</p>
Note	Perspective sociétale aussi modélisée. Le lanadélumab n'est pas efficient pour les autres analyses de sensibilité et de scénarios.	<p><i>Adaptation du modèle économique soumis par le fabricant.</i></p> <p>Transfert de fréquence d'administration à toutes les 2 à 4 semaines pour 0 % des patients après 6 mois. Cinryze<sup>MC</sup> et Beriner<sup>MC</sup> ont la même efficacité. Traitements sur demande sont le Firazy<sup>MC</sup> s.c. et le Beriner<sup>MC</sup> i.v.</p>

\* Les coûts rapportés sont présentés en dollar canadien de 2020 et ont été convertis au moyen de l'outil de conversion CCEMG-EPPI-Centre Cost Converter [Shemilt *et al.*, 2010].

Abréviations : AOH : angioedème héréditaire; CA : Canada; C1-INH : inhibiteurs de la C1 estérase; ECR : essai clinique randomisé; i.v. : intraveineuse; n.d. : non déterminé; QALY : année de vie pondérée par la qualité (*quality-adjusted life year*); RCUD : ratio coût-utilité différentiel; s.c. : sous-cutané;  $\Delta$  : différence

### 7.1.2. Appréciation de la revue de la littérature

L'INESSS considère que l'analyse d'efficience de l'ICER et le modèle adapté de l'ACMTS sont acceptables, mais soulève une réserve concernant la structure très simple des modèles qui ne considère que deux états de santé. Avec ce type de modèle, une crise d'AOH ne fait pas passer le patient d'un état de santé à un autre. Aussi, l'INESSS juge que l'horizon temporel à vie est jugé peu adéquat compte tenu des données d'efficacité à court terme disponibles pour le lanadélumab et pour ses principaux comparateurs (Cinryze<sup>MC</sup> et Haegarda<sup>MC</sup>).

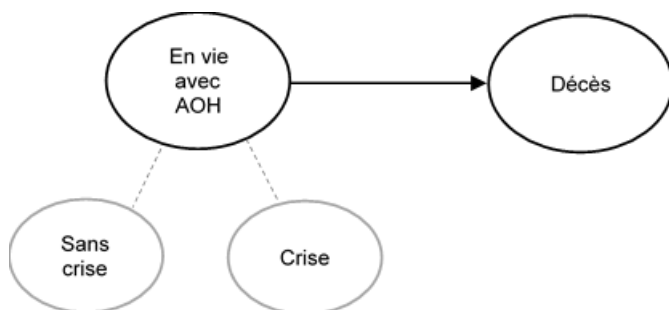
Plus spécifiquement par rapport aux résultats de l'ICER, selon les experts consultés lors de la première évaluation du lanadélumab, il a été jugé qu'ils sont difficilement transférables au contexte québécois pour les raisons suivantes : 1) la prise en charge des patients québécois est surtout axée sur la prophylaxie plutôt que sur le traitement sur demande des crises d'AOH, 2) la pratique clinique québécoise privilégie une prise en charge de l'AOH à domicile contrairement à ce qui est présenté par l'ICER où la prise en

charge à domicile des patients américains n'est pas une pratique courante et, 3) le coût des traitements aux États-Unis est plus élevé qu'au Québec.

## 7.2. Modèle économique soumis à l'INESSS par le fabricant

L'objectif de ce modèle économique non publié est d'estimer le rapport coût-utilité du lanadélumab par rapport au standard de pratique clinique en prophylaxie pour la prévention des crises d'AOH de types 1 et 2 chez les individus atteints de 12 ans et plus. Les traitements standards pour la PLT des crises d'AOH ayant été considérés sont les C1-INH. Ce modèle économique adopte une perspective sociétale, et un horizon temporel sur la durée de vie entière du patient a été considéré pour l'analyse de base étant donné la nature chronique de la maladie. Un modèle de Markov à deux états, soit être en vie avec l'AOH ou le décès, pour simuler une cohorte a été modélisé avec des cycles d'une durée de 28 jours (figure 4).

**Figure 4** Modèle de Markov du fabricant



AOH : angioœdème héréditaire

### 7.2.1. Intrants cliniques et hypothèses

Les données d'efficacité et d'innocuité du lanadélumab utilisées pour la modélisation proviennent de l'ECR pivot HELP-03 [Banerji *et al.*, 2018b]. Les C1-INH considérés dans ce modèle incluent Cinryze<sup>MC</sup> et Berinert<sup>MC</sup>. Toutefois, Cinryze<sup>MC</sup> n'étant pas distribué au Québec, le comparateur s'avère être un ensemble de différents dosages de Berinert<sup>MC</sup> (tableau 14).

**Tableau 14** Distribution des comparateurs utilisés pour former le groupe composite des C1-INH dans la modélisation économique

C1-INH	PROPORTION DE PATIENTS, %	RATIOS DE TAUX INCIDENTS
Cinryze <sup>MC</sup>	■	■
Berinert <sup>MC</sup> 20 UI / kg	■	■
Berinert <sup>MC</sup> 40 UI / kg	■	■
Berinert <sup>MC</sup> 60 UI / kg	■	■

Abréviations : n.a. : non applicable; C1-INH : inhibiteurs de la C1 estérase; kg : kilogramme; UI : unité internationale

Au moyen des régressions de Poisson et du nombre de crises d'AOH des précédents cycles, la courbe du nombre de crises d'AOH a été extrapolée jusqu'à 770 cycles (figure 3, annexe F). Des ratios de taux d'incidence de la fréquence des crises d'AOH pour les traitements (modèles à effets fixes) ont été obtenus d'une comparaison indirecte (figure 4, annexe F). Le nombre moyen de crises d'AOH pour chaque traitement a ensuite été estimé en appliquant les ratios obtenus de l'essai HELP-03 afin d'extrapoler des résultats à long terme (figure 5, annexe F). De ces résultats, les ratios de taux incidents de Cinryze<sup>MC</sup> ont été appliqués au Berinert<sup>MC</sup> 20 UI et 40 UI / kg, alors que celui de Haegarda<sup>MC</sup> a été appliqué au Berinert<sup>MC</sup> 60 UI / kg (tableau 14).

Les autres intrants cliniques obtenus ou dérivés incluent la catégorisation des crises d'AOH selon un niveau de sévérité présenté au tableau 28 de l'annexe F [Banerji *et al.*, 2018b; Riedl *et al.*, 2016], la durée des crises d'AOH [Banerji *et al.*, 2018b; Zuraw *et al.*, 2010], les taux de mortalité (données de recensement du Canada), les valeurs d'utilités incluant un décrétement pour l'âge et les antécédents de crises, ainsi qu'un incrément pour la fréquence et l'utilisation du lanadélumab [Jørgensen *et al.*, 2017; Aygören-Pürsün *et al.*, 2016; Nordenfelt *et al.*, 2014], et les probabilités de survenue des effets indésirables liés aux traitements [Banerji *et al.*, 2018b; Zuraw *et al.*, 2010].

Des résultats de HELP-03, il a été présumé que ■ % des patients sous lanadélumab auraient une fréquence d'administration à toutes les 2 semaines pour les 6 premiers cycles. Pour le reste des cycles, ■ % des patients sous lanadélumab ont effectué une transition vers une fréquence d'administration à toutes les 4 semaines, justifiée par un contrôle des crises, soit aucune crise sur une période de 6 mois.

### 7.2.2. Intrants économiques

Les coûts intégrés au modèle économique sont les coûts des médicaments, incluant le traitement des crises et la prophylaxie, le coût des ressources en santé pour le traitement des crises d'AOH, incluant les hospitalisations, les visites à l'urgence et les visites médicales, les coûts de traitement des effets indésirables sévères ainsi que le coût d'administration et de suivi des traitements (dollar canadien de 2019). Les coûts ont été tirés du manuel de facturation des médecins spécialistes du Québec, ainsi que de sources ontariennes lorsque non disponibles au Québec. Pour le coût des traitements, le partage des fioles n'a pas été assumé et le gaspillage a donc été inclus dans le modèle. Les coûts indirects considérés pour modéliser une perspective sociétale sont ceux associés aux services de garde pour les enfants, l'absentéisme au travail et le transport [Wilson *et al.*, 2010]. Le taux d'actualisation appliqué aux coûts et bénéfices est de 1,5 %.

### 7.2.3. Résultats

Dans toutes les analyses, qu'elles soient probabilistes (tableau 15) ou déterministes, le lanadélumab dominait les C1-INH en efficacité. Les paramètres ayant le plus d'impact sur l'estimé en analyses de sensibilité unidirectionnelles étaient l'âge moyen des patients et les valeurs d'utilité selon le mode d'administration. Dans l'ensemble, pour une perspective sociétale, les coûts actualisés du lanadélumab étaient d'un peu plus de



moins équivalente à celle de ses comparateurs (section 6.3). La perspective sociétale n'a pas été étayée considérant le manque de données probantes et son faible impact sur les coûts totaux déterminés en quasi-totalité par les coûts des traitements prophylactiques.

Le tableau 16 présente les principales caractéristiques du modèle, ainsi que les analyses de sensibilité réalisées. Un horizon temporel d'un an a été utilisé et n'a pas été varié en considérant que le changement de coûts des traitements entraînerait une différence proportionnelle, ne modifiant pas les conclusions découlant des résultats de l'analyse.

**Tableau 16 Principales caractéristiques du modèle économique**

ÉLÉMENT	DESCRIPTION
Analyse	Minimisation de coûts
Perspective	Système de santé québécois
Population cible étudiée	Patients atteints d'AOH et nécessitant la PLT
Intervention	Lanadélumab (Takhzyro <sup>MC</sup> ) pour la prévention des crises d'AOH
Comparateurs	Deux produits utilisés et inscrits sur <i>Liste des produits du système de sang du Québec</i> pour la prophylaxie à long terme pour prévenir les crises d'AOH : - Berinert <sup>MC</sup> (i.v.) <sup>11</sup> - Haegarda <sup>MC</sup>
Horizon temporel	1 an
Données sur les coûts	Coûts de la prophylaxie
Sources des données	Coût unitaire des produits : fournis par le fabricant pour le lanadélumab et par le MSSS pour les autres (Haegarda <sup>MC</sup> et Berinert <sup>MC</sup> )
Année de coût et devise	2019; dollars canadiens (\$ CA)
Analyses de sensibilité	Analyses de scénarios : 1. Variation de la fréquence d'administration de Berinert <sup>MC</sup> i.v. et de Haegarda <sup>MC</sup> s.c.; 2. ■ % des patients sous lanadélumab vont transiter vers une administration aux 4 sem. après 1 an de traitement (état stable de la maladie*); 3. Variation des posologies de Haegarda <sup>MC</sup> s.c. (40-60 UI / kg); 4. Ajout de Cinryze <sup>MC</sup> comme comparateur.

Abréviations : AOH : angioedème héréditaire; CA : Canada; i.v. : intraveineuse; kg : kilogramme; MSSS : ministère de la Santé et des Services sociaux; PLT : prophylaxie à long terme; s.c. : sous-cutané; sem. : semaines

\*Analyse exploratoire étant donné que les experts sont d'avis que ce changement de fréquence d'administration du lanadélumab est peu probable.

### 7.3.1. Intrants

Le prix des médicaments, obtenu de la *Liste des produits du système de sang du Québec* par le MSSS, est le principal paramètre économique d'intérêt. Les posologies sont tirées des monographies officielles de chacun des produits [CSL Behring, 2020; CSL Behring, 2019; Shire Pharma, 2018; ViroPharma Biologics, 2015]. Pour les comparateurs, le coût des traitements a été calculé en fonction d'une fréquence d'injection bihebdomadaire et d'un poids moyen pour les hommes et les femmes du Québec de 76,2 kg [Statistique Canada, 2015]. Pour le scénario de base, un dosage de

<sup>11</sup> Utilisé hors indication pour la prophylaxie à long terme chez les patients AOH au Québec.

60 UI / kg a été utilisé pour calculer le prix de Haegarda<sup>MC</sup> s.c. Pour le lanadélumab, un prix de ■ CA pour une dose de 300 mg aux 14 jours a été fourni par le fabricant. Les différentes options de traitement ayant une efficacité et innocuité équivalente, aucun intrant économique sur l'utilisation des soins de santé reliée n'a été considéré.

### 7.3.2. Résultats

L'analyse par minimisation de coûts, dont les résultats sont présentés au tableau 17, montre que le coût hebdomadaire du Berinert<sup>MC</sup> i.v. est de ■ \$ au poids moyen sélectionné, ce coût augmentant à ■ \$ pour Haegarda<sup>MC</sup> s.c. La PLT avec le lanadélumab est l'option thérapeutique la plus onéreuse au prix affiché par le fabricant, et est donc moins efficiente que ses comparateurs, produisant un écart de coûts annuels allant de près de ■ \$ par rapport à Haegarda<sup>MC</sup> à un peu plus de ■ \$ par rapport au Berinert<sup>MC</sup> i.v.

**Tableau 17 Résultats du scénario de base de l'analyse par minimisation de coûts**

OPTION	DOSE	FRÉQUENCE	PRIX PAR SEMAINE	COÛTS PAR ANNÉE*	Δ COÛTS PAR ANNÉE*
Berinert <sup>MC</sup> i.v.	20 UI / kg	3,5 jours	■	■	-
Haegarda <sup>MC</sup>	60 UI / kg	3,5 jours	■	■	■
Lanadélumab	300 mg	14 jours	■	■	■

\*Pour un individu.

Abréviations : i.v. : intraveineux; kg : kilogramme

### 7.3.3. Analyses de scénarios et analyses de sensibilité

Diverses analyses de scénarios ont été conduites, dont les résultats sont présentés à l'annexe F (tableau 30). La majorité des scénarios modélisés ne changent pas le résultat du coût supérieur pour le lanadélumab par rapport à ses comparateurs. Néanmoins, Haegarda<sup>MC</sup> peut s'avérer plus coûteux lorsque sa fréquence d'administration passe à 3 fois par semaine (aux 2,3 jours), ainsi qu'en ayant pour hypothèse que ■ %<sup>12</sup> des patients sous lanadélumab ont une fréquence d'administration mensuelle plutôt que bimensuelle (état stable de la maladie). Il est à noter que le lanadélumab redevient plus coûteux que ses comparateurs lorsque moins de ■ % des patients sous lanadélumab ont une fréquence d'injection mensuelle. Les experts consultés ont soulevé qu'advenant la distribution du lanadélumab au Québec, il serait probablement prescrit à des cas qui ne répondent pas aux C1-INH.

Une analyse de scénario en considérant un homme (poids moyen de 83,8 kg) qui s'injecte 3 fois par semaine en PLT des crises d'AOH rend le lanadélumab plus efficient que ses comparateurs. Nonobstant le manque d'historique d'utilisation de Cinryze<sup>MC</sup> au Québec, la dernière analyse de scénario indique que cette option de PLT des crises d'AOH est la plus efficiente, ce qui corrobore les résultats de l'ACMTS [CADTH, 2020].

<sup>12</sup> Analyse exploratoire étant donné que les experts sont d'avis que ce changement de fréquence d'administration du lanadélumab est peu probable.

Des analyses de sensibilité ont été produites et les résultats sont présentés à l'annexe F (tableau 31). La majorité des analyses montrent que le lanadélumab demeure moins efficace que ses comparateurs.

Au prix fourni par le fabricant, la prophylaxie à long terme de crises d'AOH avec le lanadélumab est une option thérapeutique moins efficace que ses comparateurs inscrits et distribués au Québec.

## 7.4. Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'ajout potentiel du lanadélumab à la *Liste des produits du système du sang du Québec* comme prophylaxie de routine pour prévenir les crises d'AOH. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du système de soins québécois. L'analyse d'impact budgétaire tient compte des résultats de l'analyse d'efficacité effectuée par l'INESSS. C'est pour cette raison que celle soumise par le fabricant n'a pas été retenue.

### 7.4.1. Population cible et parts de marché

La population admissible à la prévention de routine par année, soit de 88 individus, a été estimée à partir des données de prévalence de l'AOH au Québec (1/50 000 de 8,4M d'individus) [2019], la proportion des cas diagnostiqués (70 %) et celle admissible à la prophylaxie (75 %) telles que confirmées par les experts consultés. Selon ces derniers, au Québec, c'est le Berinert<sup>MC</sup> en i.v. et Haegarda<sup>MC</sup> en s.c. qui sont utilisés dans la prévention des crises d'AOH. L'utilisation des traitements en s.c. varie selon la pratique des experts, mais est globalement en croissance. Conséquemment, l'INESSS fait augmenter les parts de marché des traitements en s.c. dans le temps (■ %, ■ %, ■ %) en considérant une hausse de l'utilisation de ces traitements par rapport à ceux en i.v. Une proportion de ■ % des traitements en s.c. est attribuée au lanadélumab, ce qui lui donne une part de marché global qui varie de ■ % à ■ % sur 3 ans. Le tableau 18 présente le nombre de patients admissibles en fonction des parts de marché selon le *statu quo* (sans ajout du lanadélumab) et selon le nouveau scénario (avec ajout du lanadélumab).

**Tableau 18 Répartition des patients en fonction des traitements selon le scénario *statu quo* et le nouveau scénario avec l'ajout du lanadélumab**

SCÉNARIO (%)	AN 1	AN 2	AN 3
<b>Pratique clinique courante</b>			
Berinert <sup>MC</sup> (i.v.)	■	■	■
Haegarda <sup>MC</sup> (s.c.)			
<b>Ajout lanadélumab</b>			
Berinert <sup>MC</sup> (i.v.)	■	■	■
Haegarda <sup>MC</sup> (s.c.)			
Lanadélumab (s.c.)			

Abréviations : i.v. : intraveineux; s.c. : sous-cutané

## 7.4.2. Résultats

En considérant les parts de marché déterminées par l'INESSS, après consultation d'experts, l'ajout du lanadélumab à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pourrait mener à une augmentation de coûts de l'ordre de 264 000 \$ à 659 000 \$ par année, pour un total de 1,4 M\$ sur 3 ans (tableau 19).

**Tableau 19 Impact budgétaire de l'ajout du lanadélumab à la *Liste des produits du système du sang du Québec***

	AN 1	AN 2	AN 3	COÛT TOTAL SUR 3 ANS
<b>Scénario statu quo, sans l'ajout de lanadélumab</b>				
Beriner <sup>MC</sup> i.v.	■	■	■	■
Haegarda <sup>MC</sup>	■	■	■	■
<b>Coût total statu quo</b>	■	■	■	■
<b>Nouveau scénario, avec l'ajout de lanadélumab</b>				
Lanadélumab	■	■	■	■
Haegarda <sup>MC</sup>	■	■	■	■
Beriner <sup>MC</sup> i.v.	■	■	■	■
<b>Coût total ajout lanadélumab</b>	■	■	■	■
<b>Impact net*</b>	<b>+ 263 742 \$</b>	<b>+ 461 549 \$</b>	<b>+ 659 356 \$</b>	<b>+ 1 384 647 \$</b>

\* L'impact net correspond à la différence entre le scénario dans lequel le lanadélumab est ajouté à la *Liste des produits du système du sang du Québec* et celui du statu quo (sans l'ajout de lanadélumab)

Abréviations : i.v. : intraveineux

## 7.4.3. Analyses de scénarios

Des analyses de scénarios ont été produites en fonction de l'incertitude liée à l'impact budgétaire de l'ajout du lanadélumab à la *Liste des produits du système du sang du Québec* comme prophylaxie de routine pour prévenir les crises d'AOH. Une croissance des parts de marché des traitements en s.c. de ■ %, ■ % et ■ % sur 3 ans par rapport au traitement en i.v. a d'abord été considérée. Une seconde analyse a intégré le changement de fréquence d'administration du lanadélumab de 2 semaines à 4 semaines après 1 an de traitement pour ■ % des patients (an 2 et an 3). Puisque Cinryze<sup>MC</sup> s'est avéré l'option thérapeutique la plus efficace de l'analyse par minimisation de coûts, l'ajout de ce traitement a été considéré dans une analyse de scénario avec l'ajout du lanadélumab, où ■ % des parts de marché des traitements en i.v. lui ont été octroyés.

Les résultats de ces analyses sont présentés à l'annexe F (tableau 32). L'augmentation des parts de marché des traitements en s.c. entraîne une augmentation des coûts plus importante, qui varie de 396 000 \$ à 989 000 \$ par année, pour un total d'un peu plus de 2 M\$ sur 3 ans. Le changement de fréquence d'administration du lanadélumab pour ■ % des patients à l'an 2 et à l'an 3 permet d'envisager des économies de l'ordre de 612 500 \$ sur 3 ans par rapport au *statu quo*. L'ajout de Cinryze<sup>MC</sup> à la *Liste des produits du système du sang du Québec* diminue grandement l'augmentation des coûts liée à l'ajout du lanadélumab et pourrait entraîner des économies pour le Québec advenant qu'il utilise une part de marché supérieure, par exemple ■ % des parts de marché de toutes les options de PLT (- 523 000 \$ sur 3 ans).

L'ajout du lanadélumab à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pourrait engendrer une augmentation des coûts de prophylaxie à long terme pour la prévention des crises d'AOH de 1,4 M\$ sur un horizon temporel de 3 ans.

## 8. DÉCISIONS D'AUTRES JURIDICTIONS

### 8.1. Recensement des autres agences d'évaluation des technologies en santé

À la suite de la publication du rapport d'évaluation du lanadélumab par l'INESSS en août 2019, au moins 5 agences d'évaluation des technologies en santé (ETS) ont publié des recommandations concernant son remboursement. Toutes ont recommandé le remboursement du lanadélumab selon différents critères d'admissibilité, sauf la PBAC (Australie) qui a refusé la demande parce que le comité a jugé le besoin de santé et le rôle clinique du lanadélumab plus vastes que ceux des concentrés plasmatiques de C1-INH, les comparateurs utilisés dans la demande du fabricant. Dans l'ensemble, les agences consentent à rembourser le lanadélumab si 1) son accès est similairement critérié à celui des C1-INH dérivés du plasma (fréquence et sévérité des crises bien définies) et 2) le prix est réduit. Les principaux constats de même que les critères de remboursement sont présentés au tableau 20.

**Tableau 20** Constats, critères et décision de remboursement émis par les agences d'évaluation des technologies en santé au Canada, en Europe et en Australie

PRINCIPAUX CONSTATS	CRITÈRES DE REMBOURSEMENT / PRIX
<b>NICE (Royaume-Uni) - 16 octobre 2019 [NICE, 2019]</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Le lanadélumab est cliniquement efficace comparé aux C1-INH selon l'analyse de la comparaison indirecte fournie par le fabricant.</li> <li>Le lanadélumab présente un profil d'innocuité bien toléré et sécuritaire dans les études HELP-03 et de la prolongation, et n'est pas associé aux préoccupations d'innocuité des androgènes et des C1-INH.</li> <li>Le lanadélumab est innovant (alternative de traitement s.c.).</li> <li>En l'absence d'étude qui le compare à une thérapie préventive à long terme orale, le lanadélumab ne peut pas être utilisé comme 1<sup>ère</sup> ligne de traitement. C'est pourquoi il faut que les sujets soient admissibles au traitement préventif avec le C1-INH, conformément à la politique du NHS.</li> <li>Comparateurs choisis pour le modèle d'efficience : C1-INH i.v. (Berinert<sup>MC</sup> et Cinryze<sup>MC</sup>). Le modèle fourni par le fabricant est acceptable pour prendre une décision, même si l'étude de comparaison indirecte aurait dû être utilisée comme modèle d'efficacité relative.</li> </ul>	<p>Pour la prévention des crises récurrentes d'AOH chez les personnes âgées de 12 ans et plus, seulement si :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Elles sont admissibles à la thérapie préventive par C1-INH, c.-à-d. qu'elles ont 2 crises cliniquement significatives ou plus par semaine pendant 8 semaines qui nécessitent un traitement sur demande et malgré l'usage de thérapie orale, ou si la thérapie orale est contre-indiquée ou non tolérée;</li> <li>La posologie la plus faible du lanadélumab est utilisée selon la monographie du produit;</li> <li>Le fabricant fournit le produit selon l'entente commerciale.</li> </ol> <p><u>PRIX</u> : 12420 £ par flacon de 300 mg avant rabais</p>
<b>IQWiG (Allemagne) - 1<sup>er</sup> août 2019 [IQWiG, 2019]</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Le lanadélumab procure un bénéfice additionnel considérable pour les patients âgés de 12 ans et plus avec des crises récurrentes d'AOH.</li> <li>Différence statistiquement significative en faveur du lanadélumab comparée au placebo concernant : <ul style="list-style-type: none"> <li>la morbidité : nombre de crises d'AOH, nombre de crises modérées ou sévères, temps de survenue de la 1<sup>ère</sup> crise et l'absence de crise;</li> </ul> </li> </ul>	<p>Pour la prévention de routine des crises récurrentes d'AOH chez les patients âgés de 12 ans et plus.</p> <p><u>PRIX</u> : 104236 € pour 6 flacons de 300 mg; 98285 € après rabais</p>

PRINCIPAUX CONSTATS	CRITÈRES DE REMBOURSEMENT / PRIX
<ul style="list-style-type: none"> <li>- la qualité de vie.</li> <li>• Pas de différence statistiquement significative entre le lanadélumab et le placebo concernant les effets indésirables.</li> </ul>	
<b>ACMTS (Canada) - 22 novembre 2019 [ACMTS, 2019]</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incertitude substantielle au sujet de l'efficacité et de l'innocuité comparatives du lanadélumab avec les C1-INH en raison des limites importantes de l'analyse de comparaison indirecte, dont l'hétérogénéité clinique et méthodologique des études fournies.</li> <li>• Avantage du lanadélumab par rapport aux autres PLT : non issu du plasma humain et fréquence d'administration plus espacée.</li> <li>• Pas de données probantes pour justifier le remboursement du lanadélumab chez les patients atteints de forme d'AOH autre que les types 1 et 2.</li> <li>• Les patients de moins de 18 ans sont peu nombreux, mais ce nombre est jugé raisonnable étant donné la rareté de la maladie.</li> <li>• Le rapport coût/efficacité avec les C1-INH est incertain étant donné que l'analyse de comparaison indirecte comporte de nombreuses limites.</li> <li>• L'ACMTS recommande une baisse de prix minimale de 58,6 % pour que le lanadélumab soit rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par QALY.</li> <li>• Les patients interrogés jugent qu'il y a un besoin pressant de traitements préventifs efficaces et souhaiteraient pouvoir choisir un médicament en fonction de sa voie d'administration (l'injection s.c. étant selon eux préférable à l'injection i.v.)</li> </ul>	<p>Pour la prévention de routine des crises d'AOH seulement si les conditions suivantes sont respectées :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Le patient est âgé d'au moins 12 ans;</li> <li>2. Le diagnostic d'AOH de type 1 ou 2 est donné par un clinicien spécialiste qui a de l'expertise dans le diagnostic d'AOH;</li> <li>3. Le patient a ressenti au moins 3 crises qui ont nécessité l'administration d'un traitement aigu à l'intérieur d'une période de 4 semaines à tout moment avant l'initiation de la thérapie par le lanadélumab et en absence de prophylaxie.</li> </ol> <p>Une 1<sup>re</sup> évaluation de la réponse au lanadélumab est faite 3 mois après le début du traitement et tous les 6 mois par la suite.</p> <p><u>PRIX</u> : 20 538 \$ par flacon de 300 mg</p>
<b>HAS (France) - 5 juin 2019 [HAS, 2019]</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le lanadélumab apporte une amélioration du service médical rendu mineure dans la prise en charge du traitement de fond préventif au long terme chez les patients âgés de 12 ans et plus présentant des crises sévères et récidivantes d'AOH et intolérants ou insuffisamment contrôlés par des traitements préventifs de 1<sup>ère</sup> intention bien conduits pendant 3 à 6 mois.</li> <li>• Le lanadélumab a une efficacité supérieure au placebo en termes de crises sur 26 semaines et le profil de tolérance semble favorable, mais se limite à des données sur 1 an.</li> <li>• Une comparaison entre le lanadélumab et un comparateur actif était envisageable en devis ouvert et aurait abouti à des données plus robustes.</li> <li>• Le lanadélumab a une convenance d'administration en s.c.</li> <li>• La réponse au besoin de santé a été partiellement répondue par les études puisqu'il n'y a pas de données estimant l'impact du lanadélumab sur la morbidité et sur la trajectoire de soins du patient ni de données exploitables sur la qualité de vie.</li> <li>• Le lanadélumab sera utilisé au même titre que Cinryze<sup>MC</sup>, mais la place de l'un par rapport à l'autre ne peut pas être précisée puisqu'il n'y a pas de données comparatives. Le choix de l'un ou l'autre sera décidé selon leur profil d'innocuité, leur critère d'administration et les préférences du patient.</li> </ul>	<p>Le lanadélumab est un traitement préventif de fond de 2<sup>e</sup> intention chez les patients âgés de 12 ans et plus, présentant des crises sévères et récidivantes d'angioœdème héréditaire (AOH).</p> <p>Le lanadélumab peut être utilisé chez les patients intolérants ou insuffisamment contrôlés par des traitements préventifs de 1<sup>re</sup> intention bien conduits pendant une durée de 3 à 6 mois.</p>

PRINCIPAUX CONSTATS	CRITÈRES DE REMBOURSEMENT / PRIX
<b>PBAC (Australie) - juillet 2019 [PBAC, 2019a; 2019b]</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Le PBAC ne recommande pas le remboursement du lanadélumab puisque l'argumentation d'efficacité non inférieure, énoncée par le fabricant, n'est pas adéquatement supportée par la documentation fournie. Le comité a estimé que la place thérapeutique du lanadélumab était plus vaste que celle projetée dans la soumission du fabricant.</li> <li>L'efficacité relative du lanadélumab, du C1-INH s.c. et du C1-INH i.v. ne peut pas être déterminée solidement avec les données présentées dans la soumission.</li> </ul>	Demande d'accès spécial.

Abréviations : *i.v.* : intraveineux; *s.c.* : sous-cutané; PLT : prophylaxie à long terme

## 9. RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS

### DÉLIBÉRATION – SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES

Les membres du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du lanadélumab (Takhzyro<sup>MC</sup>) est démontrée pour la prévention systématique des crises d'angioœdème héréditaire chez les adultes et les adolescents. Conséquemment, les membres sont majoritairement d'avis qu'il est responsable, juste et équitable d'inscrire le lanadélumab (Takhzyro<sup>MC</sup>) sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* à condition qu'une atténuation du fardeau économique soit mise en place.

#### Motifs de la position majoritaire

- Dans une étude randomisée contrôlée réalisée sur des patients atteints d'AOH de types 1 et 2, le lanadélumab a été plus efficace que le placebo dans la prévention des crises. Une étude de prolongation suggère qu'un tel effet pourrait se maintenir jusqu'à 75 semaines.
- En l'absence d'études comparatives, l'efficacité du lanadélumab est considérée comme non inférieure à celle des concentrés plasmatiques de C1-INH utilisés dans la pratique clinique.
- Le lanadélumab représente une option thérapeutique supplémentaire dont les caractéristiques thérapeutiques telles que le volume et la fréquence d'administration par la voie sous-cutanée viendraient combler un besoin de santé.
- Le profil d'innocuité est acceptable. Les membres notent toutefois que certains éléments, comme le bilan hépatique ou le développement d'anticorps anti-médicament, sans être alarmants, devraient faire l'objet d'un suivi.
- Au prix fourni par le fabricant, la prophylaxie à long terme de crises d'AOH avec le lanadélumab est une option thérapeutique moins efficiente que ses comparateurs inscrits et distribués au Québec.
- Au prix soumis par le fabricant, l'impact budgétaire net d'une introduction sur le marché du lanadélumab entraînerait une augmentation des coûts alors que la valeur thérapeutique est jugée non incrémentale.

#### Motifs de la position minoritaire

- La faiblesse de la preuve présentée, dépourvue notamment d'étude comparative, empêche de statuer hors de tout doute sur le rapport bénéfice-risque du lanadélumab.
- Des critiques ont été formulées quant à la soumission de nouvelles données non publiées et qui n'ont pas fait l'objet d'une révision par les pairs.
- Le coût de la thérapie est élevé par rapport au besoin de santé qui est relativement bien comblé.

Les membres du Comité délibératif ont également exprimé la préoccupation suivante relativement à l'ajout de ce produit à la Liste des produits du système du sang du Québec :

Les membres sont préoccupés par l'ampleur des coûts liés à la prise en charge de ces patients. Ils se questionnent notamment sur la justesse du prix de ces produits et sur l'utilisation équitable des ressources qui en découle.

### **Recommandation de l'INESSS**

**Ajout** du produit Takhzyro<sup>MC</sup> à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour la prévention systématique des crises d'angioœdème héréditaire chez l'ensemble des adultes et adolescents atteints d'AOH de types 1 et 2. Takhzyro<sup>MC</sup> n'est pas destiné au traitement des crises d'AOH aiguës.

Cependant, ce produit ne devrait être rendu disponible aux patients du Québec que dans le contexte d'une importante atténuation du fardeau économique.

## RÉFÉRENCES

- Agboola F, Lubinga S, Carlson J, Lin GA, Dreitlein WB, Pearson SD. The effectiveness and value of lanadelumab and C1 esterase inhibitors for prophylaxis of hereditary angioedema attacks. *J Manag Care Spec Pharm* 2019;25(2):143-8.
- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS (finale) [Lanadélumab (Takhzyro – Shire Pharma Canada ULC)]. Ottawa, ON : ACMTS; 2019. Disponible à : <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/sr0618-takhzyro-cdec-rec-f.pdf>.
- Agostoni A et Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: Biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71(4):206-15.
- Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Boysen HB, Caballero T. Estimation of EuroQol 5-Dimensions health status utility values in hereditary angioedema. *Patient Prefer Adherence* 2016;10:1699-707.
- Banerji A, Li Y, Busse P, Riedl MA, Holtzman NS, Li HH, et al. Hereditary angioedema from the patient's perspective: A follow-up patient survey. *Allergy Asthma Proc* 2018a;39(3):212-23.
- Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized clinical trial. *JAMA* 2018b;320(20):2108-21.
- Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hebert J, Kanani A, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019;15:72.
- Betschel S, Badiou J, Binkley K, Hébert J, Kanani A, Keith P, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10(1):50.
- Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M, Biedermann T, Greve J, Hartmann K, et al. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo J Int* 2019;28:16-29.
- Bork K et Davis-Lorton M. Overview of hereditary angioedema caused by C1-inhibitor deficiency: Assessment and clinical management. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2013;45(1):7-16.
- Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(3):692-7.
- Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006;119(3):267-74.
- Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6(1):24.

- Busse P, Bygum A, Edelman J, Lumry W, Machnig T, Martinez-Saguer I, Rojavin M. Safety of C1-esterase inhibitor in acute and prophylactic therapy of hereditary angioedema: Findings from the ongoing international Berinert patient registry. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(2):213-9.
- CADTH Common Drug Review. Pharmacoeconomic review report – Lanadelumab (Takhzyro). Ottawa, ON : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS); 2020. Disponible à : <https://cadth.ca/fr/lanadelumab>.
- Charest-Morin X, Betschel S, Borici-Mazi R, Kanani A, Lacuesta G, Rivard GE, et al. The diagnosis of hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: A survey of Canadian physicians and laboratories. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14:83.
- Christiansen SC, Bygum A, Banerji A, Busse P, Li H, Lumry W, et al. Before and after, the impact of available on-demand treatment for HAE. *Allergy Asthma Proc* 2015;36(2):145-50.
- Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Cicardi M, Bork K, Grattan C, et al. Long-term outcomes with subcutaneous C1-inhibitor replacement therapy for prevention of hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(6):1793-802.e2.
- Crochard-Lacour A et LeLorier J. Introduction à la pharmacoeconomie. Montréal, Qc : Presses de l'Université de Montréal; 2000.
- CSL Behring. Monographie de produit : Berinert® 500 / Berinert® 1500. Inhibiteur de la C1 estérase, humaine. Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2020. Disponible à : <http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/Berinert/FR/Berinert-Monographie-de-produit.pdf>.
- CSL Behring. Monographie de produit : Haegarda™. Inhibiteur de la C1 estérase sous-cutané (humain). Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2019. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00053017.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00053017.PDF).
- Food and Drug Administration (FDA). Takhzyro (lanadelumab) – BLA 761090 Multi-disciplinary review and evaluation. Silver Spring, MD : FDA; 2018a. Disponible à : [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/761090Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761090Orig1s000MultidisciplineR.pdf).
- Food and Drug Administration (FDA). The Voice of the patient – Hereditary angioedema. A series of reports from the U.S. Food and Drug Administration's Patient-Focused Drug Development Initiative. Silver Spring, MD : FDA; 2018b. Disponible à : <https://www.fda.gov/media/113509/download>.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la Transparence - Avis. Lanadelumab [Takhzyro 300 mg, solution injectable]. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2019. Disponible à : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17546\\_TAKHZYRO\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT17546.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17546_TAKHZYRO_PIC_INS_Avis3_CT17546.pdf).

- Institut de la statistique du Québec (ISQ). Population selon l'âge et le sexe, Québec [site Web]. Québec, Qc : ISQ; 2019. Disponible à : [https://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/population-demographie/structure/population-quebec-age-sexe.html#tri\\_pop=10](https://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/population-demographie/structure/population-quebec-age-sexe.html#tri_pop=10) (consulté le 1<sup>er</sup> mai 2020).
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Takhzyro (lanadélumab). Avis d'introduction à la Liste des produits du système du sang du Québec. Québec, Qc : INESSS; 2019. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits\\_sanguins/Aout\\_2019/INESSS\\_Avis\\_Takhzyro.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits_sanguins/Aout_2019/INESSS_Avis_Takhzyro.pdf).
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation des médicaments aux fins d'inscription – Évolution des modalités. Québec, Qc : INESSS; 2018. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Processus/evolution\\_des\\_modalit%C3%A9s\\_Rx\\_juillet2018.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Processus/evolution_des_modalit%C3%A9s_Rx_juillet2018.pdf).
- Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Prophylaxis for hereditary angioedema with lanadelumab and C1 inhibitors: Effectiveness and value. Boston, MA : ICER; 2018. Disponible à : [https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/03/ICER\\_HAE\\_Final\\_Evidence\\_Report\\_111518.pdf](https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/03/ICER_HAE_Final_Evidence_Report_111518.pdf).
- International Council for Harmonisation (ICH). The extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions - E1. ICH Harmonised Tripartite Guideline. *Step 4* Version. Genève, Suisse : ICH; 1994. Disponible à : [https://database.ich.org/sites/default/files/E1\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E1_Guideline.pdf).
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Justification to the resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients According to Section 35a SGB V – Lanadelumab. Cologne, Allemagne : IQWiG; 2019. Disponible à : [https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-5909/2019-08-01\\_AM-RL-XII\\_Lanadelumab\\_D-420\\_TrG\\_EN.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-5909/2019-08-01_AM-RL-XII_Lanadelumab_D-420_TrG_EN.pdf).
- Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, Daw J, Andes S, Eldessouki R, Salanti G. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: An ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health* 2014;17(2):157-73.
- Jørgensen T, Worbes-Cerezo M, Lelli F, Lee XY, Bøgelund M, Alulis S. Preferences for route of administration, frequency and location – A time-trade-off study in the United Kingdom general population. *Value Health* 2017;20(9):A637 [abstract PGI36].
- Jullien D. Anticorps anti-médicament, auto-anticorps et traitements biologiques du psoriasis. *Ann Dermatol Venerol* 2012;139(Suppl 2):S58-67.

- Kenniston JA, Faucette RR, Martik D, Comeau SR, Lindberg AP, Kopacz KJ, et al. Inhibition of plasma kallikrein by a highly specific active site blocking antibody. *J Biol Chem* 2014;289(34):23596-608.
- Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, Maida CA. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence based health care: Validation of revised assessment of multiple systematic reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance. *Open Dent J* 2010;4:84-91.
- Levi M, Choi G, Picavet C, Hack CE. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(4):904-8.
- Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med* 2017;376(12):1131-40.
- Lumry W, Manning ME, Hurewitz DS, Davis-Lorton M, Fitts D, Kalfus IN, Uknis ME. Nanofiltered C1-esterase inhibitor for the acute management and prevention of hereditary angioedema attacks due to C1-inhibitor deficiency in children. *J Pediatr* 2013;162(5):1017-22.e1-2.
- Lumry WR, Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Baker J, Li HH, et al. Health-related quality of life with subcutaneous C1-inhibitor for prevention of attacks of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(5):1733-41.e3.
- Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2017 revision and update. *Allergy* 2018;73(8):1575-96.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lanadelumab for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema (TA606). Londres, Angleterre : NICE; 2019. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta606/resources/lanadelumab-for-preventing-recurrent-attacks-of-hereditary-angioedema-pdf-82608899683525>.
- Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren CF, Lindfors A, Mallbris L, Bjorkander J. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy Asthma Proc* 2014;35(2):185-90.
- Otani IM, Christiansen SC, Busse P, Camargo CA J., Zuraw BL, Riedl MA, Banerji A. Emergency department management of hereditary angioedema attacks: Patient perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(1):128-34.e4.
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). PBAC Outcomes – 1<sup>st</sup> time decisions not to recommend [Lanadelumab, p. 3]. Canberra, Australie : PBAC; 2019a. Disponible à : <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2019-07/first-time-decisions-not-to-recommend-07-2019.pdf>.

- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Lanadelumab, solution for injection 300 mg in 2 mL, Takhzyro®, Shire Australia Pty Ltd. Public Summary Document. Canberra, Australie : PBAC; 2019b. Disponible à : <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/lanadelumab-psd-july-2019.pdf>.
- Raguet M. Le point de vue du patient. *Presse Med* 2015;44(1):96-8.
- Riedl MA, Banerji A, Busse PJ, Johnston DT, Davis-Lorton MA, Patel S, et al. Patient satisfaction and experience with intravenously administered C1-inhibitor concentrates in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119(1):59-64.
- Riedl MA, Bygum A, Lumry W, Magerl M, Bernstein JA, Busse P, et al. Safety and usage of C1-inhibitor in hereditary angioedema: Berinert registry data. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4(5):963-71.
- Santé Canada. Ligne directrice – Évaluation pré-commercialisation de l'hépatotoxicité des produits de santé. Ottawa, ON : Santé Canada; 2012. Disponible à : [https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/hepatotox\\_guide\\_ld-fra.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/hepatotox_guide_ld-fra.pdf).
- Shemilt I, Thomas J, Morciano M. A web-based tool for adjusting costs to a specific target currency and price year. *Evid Policy* 2010;6(1):51-9.
- Shire Human Genetic Therapies. Monographie de produit : Firazyr® - icatibant injectable. Toronto, ON : Shire Pharma Canada ULC; 2020. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00055651.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00055651.PDF).
- Shire Pharma. Monographie de produit : Takhzyro<sup>MC</sup> - lanadélumab injectable. Solution pour injection sous-cutanée à 150 mg/mL. Toronto, ON : Shire Pharma Canada ULC; 2018. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00047631.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00047631.PDF).
- Shire Pharma Canada. Clinical Summary – Takhzyro® (lanadelumab injection) [document non publié]. Toronto, ON : Takeda Canada Inc.; 2019.
- Statistique Canada. Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) 2015 - Nutrition. Ottawa, ON : Statistique Canada; 2015.
- Tonin FS, Borba HH, Leonart LP, Mendes AM, Steimbach LM, Pontarolo R, Fernandez-Llimos F. Methodological quality assessment of network meta-analysis of drug interventions: Implications from a systematic review. *Int J Epidemiol* 2019;48(2):620-32.
- ViroPharma Biologics. Monographie de produit : Cinryze® (inhibiteur de C1 [humain]). Distribué par : Innomar Strategies, Inc. Lexington, MA : ViroPharma Biologics, Inc.; 2015. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00033700.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00033700.PDF).
- Wang A, Fouche A, Craig TJ. Patients perception of self-administrated medication in the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115(2):120-5.

- Wilson DA, Bork K, Shea EP, Rentz AM, Blaustein MB, Pullman WE. Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104(4):314-20.
- Zanichelli A, Longhurst HJ, Maurer M, Bouillet L, Aberer W, Fabien V, et al. Misdiagnosis trends in patients with hereditary angioedema from the real-world clinical setting. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117(4):394-8.
- Zuraw BL. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(3):884-5.
- Zuraw BL et Kalfus I. Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema. *Am J Med* 2012;125(9):938.e1-7.
- Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA, Busse PJ, Christiansen SC, Davis-Lorton M, et al. US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1(5):458-67.
- Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363(6):513-22.



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

**Québec** 

### Siège social

2535, boulevard Laurier, 5<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
418 643-1339

### Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12<sup>e</sup> étage, bureau 1200  
Montréal (Québec) H3A 2S9  
514 873-2563  
[inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

