



Canadian Hemophilia Society

Help Stop the Bleeding

Société canadienne de l'hémophilie

Arrêtons l'hémorragie

Réponse aux révisions scientifique, médical et économique concernant l'émicizumab

**Préparée par le Comité de la sûreté du sang et de l'approvisionnement sanguin
de la Société canadienne de l'hémophilie**

Le 18 février 2019

Révision médicale et scientifique d'Hemlibra

La Société canadienne du sang (SCS) a produit le rapport de sa révision médicale et scientifique d'Hemlibra (émicizumab) le 24 août, mais a attendu jusqu'au 14 février pour le fournir à la Société canadienne de l'hémophilie (SCH) en lui donnant trois jours ouvrables seulement pour y réagir. La SCH est d'accord avec la recommandation unanime de l'équipe d'examen interne de la SCS :

Sur la base des résultats de sa révision médicale et scientifique unanimement favorable, l'équipe chargée de l'examen interne recommande l'ajout d'HEMLIBRA^{MD} (émicizumab) aux produits de protéines plasmatiques que la Société canadienne du sang envisage de distribuer.

Selon le rapport d'examen : *Les examinateurs ont tous convenu qu'HEMLIBRA^{MD} peut devenir la norme thérapeutique pour la prévention des saignements chez les patients atteints d'hémophilie A porteurs d'inhibiteurs.* C'est déjà le cas aux États-Unis et dans plusieurs pays d'Europe. Le Canada tire lamentablement de l'arrière pour ce qui est d'introduire ce traitement qui peut changer des vies et qui est reconnu à l'échelle internationale comme norme thérapeutique pour cette population vulnérable.

L'émicizumab devrait immédiatement être offert à tous les patients atteints d'hémophilie A porteurs d'inhibiteurs.

Rapport de la révision économique de l'ACMTS

Processus de consultation

Ce rapport de 53 pages a été produit par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) en décembre 2018, mais n'a été transmis à la SCH que le 14 février; on ne lui a laissé que jusqu'au 18 février pour formuler ses commentaires. Cela est inacceptable et cette échéance trop serrée n'a pas laissé suffisamment de temps aux membres de l'Association canadienne des directeurs de cliniques d'hémophilie (ACDCH) pour étudier le rapport et y réagir de façon adéquate.

On a indiqué à la SCH qu'il s'agissait d'un rapport « final » et qu'aucune remarque ou correction suggérée par la SCH n'allait entraîner de modification. Il sera présenté tel quel à la haute direction de la SCS, puis éventuellement au Comité de liaison provincial/territorial sur le sang, peu importe les commentaires de la SCH. Cela est également inacceptable et va à l'encontre des propres principes de l'ACMTS qui se dit ouverte à accueillir les commentaires des principales parties prenantes, y compris les regroupements de patients, au sujet de ses rapports préliminaires.

La SCH convient que certains types de renseignements, par exemple le contenu des ententes confidentielles de tarification et les données sur les parts de marché, peuvent être caviardées dans un rapport, mais les renseignements et/ou les hypothèses non confidentiels formulés par

l'ACMTS et qui sont essentiels à la compréhension de ses conclusions sont caviardées à tort, par exemple :

- les pourcentages de patients porteurs d'inhibiteurs susceptibles de passer à l'émicizumab au cours des années 1, 2 et 3, selon les estimations du fabricant;
- les hypothèses concernant les populations de patients pédiatriques et adultes;
- les pourcentages de patients non porteurs d'inhibiteurs susceptibles de passer à l'émicizumab au cours des années 1, 2 et 3, selon les estimations du fabricant;
- les hypothèses quant au gaspillage;
- les hypothèses de l'ACMTS quant aux pourcentages d'enfants et d'adultes actuellement traités au moyen d'agents de contournement à titre prophylactique ou sur demande;
- les hypothèses de l'ACMTS quant aux pourcentages d'enfants et d'adultes atteints d'hémophilie modérée et grave qui sont sous protocoles prophylactiques ou sur demande;
- les hypothèses du fabricant quant à la proportion de la population porteuse d'inhibiteurs qui adoptera l'émicizumab;
- les hypothèses du fabricant quant à la proportion de la population non porteuse d'inhibiteurs qui adoptera l'émicizumab;
- l'estimation du fabricant quant aux nombres de patients.

L'émicizumab pour les patients souffrant d'hémophilie A ET porteurs d'inhibiteurs

Le rapport de la révision économique de l'ACMTS fait écho à l'analyse de la SCH soumise à la SCS en juin 2018; conservatrice, son estimation évalue à 33 % les économies de coût grâce au traitement des patients porteurs d'inhibiteurs par divers agents, dont l'émicizumab, comparativement au traitement standard actuel, soit des économies de 15 000 000 \$ à 20 000 000 \$ annuellement. En effet, l'ACMTS précise : *une réanalyse de l'ACMTS a estimé comme suit l'impact budgétaire associé au traitement de l'hémophilie A chez les porteurs d'inhibiteurs au moyen de l'émicizumab : économies de 32 920 731 \$ pour l'an 1; de 34 750 021 \$ pour l'an 2; et de 36 545 226 \$ pour l'an 3.* La SCH estime que ces économies seront encore plus imposantes après une négociation des prix avec le fabricant.

Nous dénonçons la manœuvre de l'ACMTS (page 7, ligne 162) qui fait une distinction entre les traitements prophylactiques et sur demande au moyen d'agents de contournement chez les patients porteurs d'inhibiteurs (ces protocoles sont souvent situationnels) si cela doit mener à la décision d'offrir l'émicizumab seulement à l'un de ces deux groupes de patients porteurs d'inhibiteurs. Comme en conviennent les analystes, l'émicizumab est très bénéfique pour tous les patients porteurs d'inhibiteurs et occupe une position « dominante » (augmentation des QALY [de l'anglais *quality-adjusted life year*, « année de vie pondérée par la qualité »], coûts moindres) s'il est offert à la population entière, composée d'environ 80 personnes.

Le rapport de révision de l'ACMTS au sujet des patients atteints d'hémophilie A porteurs d'inhibiteurs contient suffisamment de renseignements non caviardés (nombres de patients, adoption de l'émicizumab par les patients, coûts comparatifs, données quant aux comparaisons impartiales entre le scénario de référence et le nouveau scénario thérapeutique

à partir d'une liste de prix internationale pour l'émicizumab et les prix du CEPMB pour les agents de contournement, dont nous savons qu'ils sont relativement similaires aux prix réels); nous pouvons ainsi comprendre et appuyer ses conclusions. L'émicizumab « domine » indéniablement les agents de contournement, tant en termes de valeur pour les patients, qu'en termes de réduction des coûts des soins de santé, avant même une négociation de prix.

Les bienfaits thérapeutiques de l'émicizumab et les économies engendrées pour le système de santé étaient déjà démontrables le 2 août 2018, quand le traitement a été approuvé par Santé Canada. À partir des chiffres générés par l'ACMTS, la SCS et le système de santé ont observé ou observeront :

- 2 743 394 \$ d'économies sacrifiées à chaque mois de retard à introduire l'émicizumab (32 920 731\$ en coûts pour l'émicizumab divisé par 12 mois, tiré du tableau 1 de l'ACMTS);
- 16 460 365 \$ d'économies sacrifiées à ce jour;
- 30 000 000 \$ d'économies sacrifiées si l'émicizumab n'est pas offert d'ici juin ou juillet, comme la SCH en avait été informée par la SCS.

Les rapports de révision médicale, scientifique et économique de l'ACMTS, l'évaluation correspondante de l'ICER aux États-Unis et la soumission de la SCH contiennent suffisamment de données probantes pour qu'une décision soit prise de rendre l'émicizumab immédiatement accessible à tous les patients atteints d'hémophilie A et porteurs d'inhibiteurs. Tout retard est inacceptable.

Voici donc nos questions :

- Quand la SCS recommandera-t-elle au Comité national de liaison provincial/territorial sur le sang l'introduction de l'émicizumab pour les patients porteurs d'inhibiteurs?
- Pourquoi la SCS attend-elle une décision des provinces et des territoires avant de commencer à négocier un contrat avec le fabricant de façon à offrir l'émicizumab immédiatement? (La SCH se dit convaincue que compte tenu de la recommandation médicale et scientifique positive et de l'impact budgétaire favorable, une décision positive est inévitable; ce n'est qu'une question de temps.)
- La SCS et les provinces/territoires ne se soucient-elles pas du fait qu'un traitement reconnu internationalement comme nouvelle norme thérapeutique demeure indisponible, laissant le système sanguin vulnérable à la critique publique et, dans l'éventualité d'une complication évitable, à la merci d'un éventuel recours en justice?

L'émicizumab pour les patients atteints d'hémophilie A NON porteurs d'inhibiteurs

La SCH est d'avis que toute référence aux patients atteints d'hémophilie A non porteurs d'inhibiteurs devrait être éliminée du rapport économique.

La SCS a réalisé sa révision médicale et scientifique avant la publication de l'étude HAVEN 3, une étude pivot sur l'émicizumab chez la population non porteuse d'inhibiteurs, publiée dans l'édition du 20 août 2018 du *New England Journal of Medicine*. L'ACMTS a réalisé son analyse en l'absence complète de toute information sur la valeur du traitement pour les patients, par exemple : prévention plus efficace des saignements, meilleure observance thérapeutique et amélioration de la qualité de vie. Une révision économique sur un traitement médicamenteux n'est pas complète si elle ne tient pas compte des répercussions sur la santé.

La SCH est d'avis que le rapport économique de l'ACMTS sur l'émicizumab chez les patients non porteurs d'inhibiteurs est prématuré et qu'il se fonde sur des renseignements imprécis et incomplets, et nous rejetons ses conclusions quant à l'impact budgétaire du traitement. Il a été effectué sans consultation adéquate avec les parties prenantes. Les hypothèses de l'ACMTS sont nébuleuses et ses conclusions, dans certains cas, complètement erronées.

Le scénario de l'ACMTS compare le *prix de la liste internationale* pour l'émicizumab aux *prix négociés* pour un FVIII à demi-vie standard (Xyntha) et un FVIII à demi-vie prolongée (Adynovate). Ces deux produits sont deux des FVIII les moins coûteux sur le marché canadien et ne représentent pas le coût moyen réel des traitements actuels. L'ACMTS compare des pommes avec des oranges : le prix de l'émicizumab, avant toute négociation avec le fabricant, et les prix des FVIII ne représentant que les produits les moins dispendieux sur le marché actuel des FVIII. Cela fausse les calculs.

Depuis un an, la SCH recommande que l'émicizumab fasse l'objet d'un processus d'examen initial accéléré pour les patients porteurs d'inhibiteurs, suivi d'une analyse sur la population non porteuse d'inhibiteurs quand les données scientifiques, les données suivant la mise en marché et l'expérience concrète seront disponibles. Ce rapport lacunaire prouve que notre approche était la bonne.

Une réanalyse de l'ACMTS sur la population non porteuse d'inhibiteurs a estimé une augmentation du budget de l'ordre de 238 690 523 \$ au cours de l'an 1. La SCH est convaincue que cette conclusion est irréaliste.

Voici quelques calculs qui montrent que l'examen économique de l'ACMTS est erroné. Suite à des consultations avec des patients et des médecins d'un peu partout dans le monde, la SCH estime que pas plus de 12,5 % à 25 % des patients atteints d'hémophilie A grave, et de 5 à 10 % des patients atteints d'hémophilie A modérée, passeraient à l'émicizumab au cours de l'an 1. Beaucoup d'entre eux seraient des enfants. Nous estimons le prix de liste internationale pour l'émicizumab à 400 000 \$ CAN (prix moyen pour tous les poids corporels, selon le coût total de l'émicizumab au tableau 1 de l'ACMTS, divisé par 81 patients). Cela se compare favorablement à ce que nous connaissons des prix de liste pour l'émicizumab aux États-Unis, soit plus de 500 000 \$ US par adulte, par année.

Voici l'estimation de la SCH quant aux coûts prévus du traitement médicamenteux :

	Émicizumab				Facteur VIII	
	Nbre total de patients	Est. élevée	Changements	Coût total	Coût par patient, par année	Coût total
Modérée	225*	10 %	22	8 800 000 \$	100 000 \$**	2 200 000 \$
Grave	700*	25 %	175	70 000 000 \$	100 000 \$**	17 500 000 \$
				88 800 000 \$		19 700 000 \$
Différence				+69 100 000 \$		

* Selon les données de la SCH et de l'ACDCH fournies en 2016 dans un sondage international de la Fédération mondiale de l'hémophilie

** À raison de 2 000 UI par dose, 3 X/semaine X 52 semaines X 0,32 \$

Il s'agit du pire scénario en matière d'augmentation des coûts associée à l'émicizumab pour les patients non porteurs d'inhibiteurs. Ce scénario :

- utilise l'estimation la plus élevée quant au nombre prévu de changements de produits thérapeutiques (25 % au cours de l'an 1);
- utilise un poids et une dose moyens. Nous croyons que la majorité des premiers candidats sera composée d'enfants, même de très jeunes enfants : le poids et la dose seront moindres et, par conséquent, les coûts seront moins élevés;
- utilise le prix de liste internationale pour l'émicizumab. Le prix négocié risque fort d'être substantiellement moindre;
- utilise les FVIII les moins coûteux sur le marché canadien pour calculer les coûts en FVIII (comme l'ACMTS). Le prix moyen, lorsque tous les concentrés de FVIII sont considérés, est beaucoup plus élevé;
- ne tient compte que des économies liées directement aux coûts des médicaments. D'autres économies liées à la diminution des hospitalisations et des arthroplasties sont ignorées.

Ce scénario est très similaire au scénario du fabricant au tableau 4 (ligne 511).

Or, les scénarios de l'ACMTS sont diamétralement opposés. Au tableau 7 (ligne 624), on estime les coûts pour l'an 1 à 410 152 600 \$ (cinq fois le prix calculé par la SCH) et le coût différentiel à 238 690 523 \$ (quatre fois plus élevé). Même si le nombre important de sections caviardées nuisent à l'analyse, la SCH a observé ce qui suit :

Dans l'analyse des cas de référence de l'ACMTS pour la population non porteuse d'inhibiteurs, aux lignes 585 à 589 de la page 20, on lit : *le nombre de patients atteints d'hémophilie A et la proportion de sujets porteurs d'inhibiteurs se basent sur les estimations les plus récentes de 2017 fournies par la SCS. Selon ces estimations, 91 %, 7 % et 2 % de la population pédiatrique souffrent d'hémophilie grave, modérée et légère, respectivement. Tandis que 84 %, 15 % et 1 % de la population adulte souffrent d'hémophilie grave, modérée et légère, respectivement.* Les

proportions réelles de patients atteints d'hémophilie A grave, modérée et légère sont de 30 %, 10 % et 60 % (chiffres les plus récents fournis par le sondage mondial de la Fédération mondiale de l'hémophilie, à partir de données du Registre canadien des troubles de la coagulation [RCTC] et de iCHIP). L'ACMTS a-t-elle erronément basé ses calculs sur le pourcentage (20 % ? 30 % ? 40 % ?) d'adoption de l'émicizumab chez 91 % et 84 % de la population entière de 2 798 patients (ligne 555), y compris les patients atteints d'hémophilie légère et modérée, plutôt que les 30 % de patients (700 en tout) atteints de la forme grave de la maladie? Cela semble être le cas et expliquerait la surestimation des coûts, ceux-ci étant multipliés par 4 ou 5.

Le tableau 34 présume une adoption à 100 % de l'émicizumab chez tous les patients, soit un coût de 1 519 198 953 \$ (17 fois plus élevé que l'estimation de la SCH) et un coût différentiel de 1 324 722 853 \$ (19 fois plus élevé que l'estimation de la SCH)! On comprend difficilement pourquoi l'ACMTS prendrait la peine d'en tenir compte puisqu'aucune recherche ne suggère que l'émicizumab serait indiqué chez les 60 % des patients atteints d'hémophilie légère. En fait, compte tenu de leur taux de base de FVIII endogène, l'émicizumab serait inefficace chez ces personnes. Cela témoigne de l'absence de consultations sérieuses au cours de cette analyse.

Pourquoi les scénarios de l'ACMTS sont-ils si erratiques? La seule conclusion est que les hypothèses quant au nombre de patients qui passerait à l'émicizumab sont erronées et que les prix choisis aux fins de comparaison sont partiels.

La SCH a concentré ses analyses à ce jour sur la population porteuse d'inhibiteurs et attend une expérience concrète plus solide avec l'émicizumab avant de soumettre son opinion aux instances sanitaires pour la population non porteuse d'inhibiteurs.

Nous souhaitons sincèrement que le processus de consultation auprès des groupes de patients et de médecins soit plus inclusif et que cette consultation ait lieu plus tôt dans le processus. Entre temps, cette révision économique par l'ACMTS en ce qui concerne les patients atteints d'hémophilie A non porteurs d'inhibiteurs ne tient pas du tout la route.