

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS (finale)

ÉDARAVONE (RADICAVA — MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION)

Indication : le traitement de la sclérose latérale amyotrophique

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande le remboursement de l'édaravone dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA), sous réserve des conditions ci-dessous :

Conditions de remboursement

Critères d'instauration du traitement

1. Un diagnostic de SLA définitif ou probable.
2. La conformité aux quatre critères ci-dessous :
 - 2.1. Un score minimal de deux points pour chaque élément de l'échelle ALS Functional Rating Scale – Revised (ALSFRS-R)
 - 2.2. Une capacité vitale forcée égale ou supérieure à 80 % de la valeur prévue
 - 2.3. Manifestation de symptômes de la SLA depuis deux ans tout au plus
 - 2.4. Pas de ventilation permanente par un moyen effractif ou non.

Critère d'administration du médicament

1. La prise en charge du patient relève d'un spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la SLA.

Critère de renouvellement

1. Le remboursement du traitement cesse dans l'une ou l'autre des éventualités suivantes :
 - 1.1. Le patient n'est plus ambulatoire (score ≤ 1 à l'item 8 de l'échelle ALSFRS-R) ET est incapable de couper ses aliments et de se nourrir sans assistance, qu'il ait une gastrostomie ou pas (score < 1 à l'item 5a ou 5b de l'échelle ALSFRS-R).
 - 1.2. La ventilation permanente, par un moyen non effractif ou effractif, est nécessaire.

Condition relative au prix

Gamme de produits : Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament

Version : Finale

Date de publication : Mars 2019

Longueur du rapport : 9 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

ÉDARAVONE (RADICAVA — MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION)

Indication : le traitement de la sclérose latérale amyotrophique

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'éदारavone dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique sous réserve des conditions ci-dessous :

Conditions de remboursement

Critères d'instauration du traitement

1. Un diagnostic de SLA définitif ou probable.
2. La conformité aux quatre critères ci-dessous :
 - 2.1. Un score minimal de deux points pour chaque élément de l'échelle ALS Functional Rating Scale – Revised (ALSFRS-R)
 - 2.2. Une capacité vitale forcée (CVF) égale ou supérieure à 80 % de la valeur prévue
 - 2.3. Manifestation de symptômes de la SLA depuis deux ans tout au plus
 - 2.4. Pas de ventilation permanente par un moyen effractif ou non.

Critère d'administration du médicament

1. La prise en charge du patient relève d'un spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la SLA.

Critère de renouvellement

1. Le remboursement du traitement cesse dans l'une ou l'autre des éventualités suivantes :
 - 1.1. Le patient n'est plus ambulatoire (score ≤ 1 à l'item 8 de l'échelle ALSFRS-R) ET est incapable de couper ses aliments et de se nourrir sans assistance, qu'il ait une gastrostomie ou pas (score < 1 à l'item 5a ou 5b de l'échelle ALSFRS-R).
 - 1.2. La ventilation permanente, par un moyen non effractif ou effractif, est nécessaire.

Condition relative au prix

1. Une baisse de prix.

Motifs de la recommandation

1. Dans un essai clinique comparatif randomisé (ECR) à double insu et à groupes parallèles (étude 19; N = 137), l'éदारavone produit une amélioration de la fonction motrice statistiquement significative et possiblement d'importance clinique en 24 semaines, d'après le score à l'échelle ALSFRS-R, comparativement au placebo (différence entre les moyennes des moindres carrés [DMMC] de 2,49; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,99 à 3,98). Aussi, l'éदारavone ralentit le déclin de la fonction motrice comparativement au placebo (-0,88 unité par cycle contre -1,35 unité par cycle; DMMC de 0,47 [IC à 95 % de 0,19 à 0,74]). Ces constatations sont appuyées par l'amélioration du score total à l'échelle Norris modifiée (fonction motrice) et au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie liée à la SLA ALS Assessment Questionnaire-40 (ALSAQ-40) amenée par l'éदारavone, par comparaison avec le placebo. Aucune préoccupation grave quant à l'innocuité n'a été soulevée durant l'essai clinique. Bien que les patients qui rapportent des événements indésirables graves (EIG) soient plus nombreux dans le groupe de l'éदारavone que dans le groupe du placebo, ces événements tiennent probablement à l'aggravation de la maladie. Pour être admissibles à l'étude 19, les patients devaient avoir un diagnostic de SLA probable ou définitif, être atteints de la maladie de stade 1 ou 2, avoir un score d'au moins deux points à chaque item de l'échelle ALSFRS-R, avoir une CVF correspondant à 80 % de la valeur prévue et manifester des symptômes de la maladie dans les deux dernières années.
2. La SLA est une maladie grave, rare et invalidante qui peut évoluer rapidement. À l'heure actuelle, il n'y a pas de traitement qui s'attaque efficacement à la dégénérescence neurologique à l'origine de la SLA.
3. Au prix indiqué par le fabricant, 1 424 \$ les 60 mg, l'éदारavone coûte 1 424 \$ par patient par jour ou 185 182 \$ par patient par an (190 880 \$ la première année de traitement). D'après l'analyse du modèle cout/utilité présenté par le fabricant effectuée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS, le rapport cout/utilité différentiel (RCUD) de l'éदारavone comparativement au traitement de référence est supérieur à 1,9 million de dollars l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ).

Considérations sur la mise en œuvre

- Le calendrier d'administration de l'édaravone est complexe, le patient reçoit le médicament par perfusion pendant 10 à 14 jours chaque mois. L'on ne sait pas encore précisément dans quelle proportion les patients devront recevoir l'édaravone en perfusion à une clinique désignée d'administration du médicament ou à l'hôpital, par opposition à leur domicile; cela pourrait engendrer des problèmes d'ordre logistique aux patients admissibles au traitement.
- L'impact budgétaire de l'utilisation de l'édaravone peut être considérable au vu du coût élevé du médicament, même si son prix diminue de beaucoup. D'où l'importance d'identifier les patients les plus susceptibles de tirer un bénéfice du traitement, chez qui le traitement peut être considéré comme étant rentable.

Points de discussion

- Selon les résultats de quatre études sur l'efficacité et l'innocuité de l'édaravone dans le traitement de la SLA, seule l'étude 19 constate un effet bénéfique, sous l'angle du principal critère d'évaluation de l'efficacité, chez certains patients atteints de SLA.
- Le clinicien expert estime que l'édaravone sera bénéfique surtout chez les patients qui amorcent le traitement au stade précoce de la SLA. À l'heure actuelle, les données probantes illustrant l'effet bénéfique de l'édaravone comparativement au placebo, issues de l'étude 19, portent sur des patients ayant un diagnostic de SLA probable ou définitif chez qui les symptômes de la maladie sont apparus dans les deux ans de l'admission à l'étude.

- De l'avis de cliniciens expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la SLA, la prise en charge des malades doit relever d'une équipe multidisciplinaire. L'évolution de l'état du patient sera d'autant meilleure qu'il recevra, en plus de l'édaravone, des soins coordonnés d'autres professionnels de la santé dans des établissements où œuvrent des équipes soignantes possédant de l'expérience dans la prise en charge de la SLA.

Contexte

Santé Canada a autorisé la commercialisation de l'édaravone dans le traitement de la SLA. L'édaravone est un phagocyte de radical libre, présent à raison de 30 mg dans 100 ml de solution aqueuse isotonique stérile. La posologie recommandée par Santé Canada est de 60 mg en perfusion intraveineuse pendant 60 minutes selon le calendrier suivant : cycle initial d'administration quotidienne pendant 14 jours, suivi d'une période de 14 jours sans administration du médicament; les cycles subséquents vont comme suit : administration quotidienne du médicament pendant 10 jours sur 14, suivie d'une période de 14 jours sans administration du médicament.

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : une revue systématique d'ECR sur l'édaravone et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également pris en compte les commentaires de cliniciens experts expérimentés dans le traitement de la SLA et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance pour les patients.

Résumé des observations de patients

La Société canadienne de la SLA de concert avec sept sociétés provinciales de la SLA a transmis des observations dans le cadre de la présente évaluation. L'information sur le point de vue des patients a été collectée par un sondage auprès de patients et d'aidants et par deux groupes de discussion. Voici le résumé des principales observations du groupe de défense des patients :

- La SLA est une maladie mortelle dégénérative incurable; en général, le malade décède dans les deux à cinq ans du diagnostic. Les patients parlent d'une « paralysie évolutive » qui cause toute une gamme de symptômes ayant de graves répercussions sur eux et leurs aidants. Les symptômes s'aggravent rapidement et vient la nécessité d'un équipement médical et d'aménagements du domicile qui entraînent de lourdes conséquences financières.
- La SLA est incurable et le seul médicament modificateur de la maladie est le riluzole, qui s'administre par la voie orale, qui exerce un effet bénéfique modeste sur la survie en l'absence de trachéotomie et qui est contraindiqué en présence d'hépatopathie ou d'élévation des enzymes hépatiques. Les commentaires au sujet de l'efficacité du riluzole sont disparates : certains patients mentionnent l'amélioration de l'humeur et de l'énergie, d'autres ne constatent pas d'amélioration du tout. Le médicament s'accompagne de restrictions et ne semble efficace que durant une certaine période de la maladie.
- Des traitements médicamenteux peuvent être utiles dans l'atténuation des symptômes de la maladie dans une certaine mesure. Par contre, ces médicaments entraînent divers effets indésirables. À la prise de plusieurs médicaments, les patients font état d'insomnie, de diarrhée, de constipation, de fatigue et de changement d'humeur, qui ont une incidence sur leur capacité fonctionnelle. De plus, certains patients auront de la difficulté à avaler les médicaments qui s'administrent par la voie orale.
- Bien que les interventions multidisciplinaires non pharmacologiques soient importantes dans le traitement symptomatique et l'amélioration de la qualité de vie des patients, seulement la moitié des répondants ont accès à ces soins multidisciplinaires. Les difficultés d'accès à ces soins tiennent aux déplacements, au temps d'attente avant d'obtenir l'équipement et les dispositifs nécessaires et avant d'avoir accès aux services paramédicaux et aux soins à domicile ainsi qu'aux limites des programmes financés par le secteur public.
- Outre un traitement curatif, les patients souhaiteraient bénéficier de traitements qui leur permettraient de maintenir leur capacité d'accomplir les activités de la vie quotidienne, d'être plus longtemps en compagnie de leur famille et de leurs amis et de maîtriser les symptômes. Les traitements qui prolongent la survie leur donneraient de l'espoir et plus de temps avec leurs êtres chers, freineraient le déclin fonctionnel et reporteraient la nécessité d'un traitement effractif.
- Les patients et les aidants espèrent l'arrivée d'un médicament qui freinerait l'évolution de la SLA. En dépit des défis logistiques et financiers associés à l'édaravone, la plupart des patients sont disposés à se soumettre à ce traitement dans l'espoir qu'il sera à la hauteur de leurs attentes.
- La plupart des patients qui ont été traités par l'édaravone s'entendent pour dire que le médicament a mieux maîtrisé les symptômes de la maladie que tous les autres traitements, alors que d'autres ne constatent pas d'effet bénéfique.

Essais cliniques

La revue systématique couvre quatre ECR à double insu, à groupes parallèles et comparatifs avec placebo menés auprès de personnes atteintes de SLA.

- Trois essais cliniques qui ont réparti les participants de manière aléatoire, selon un rapport de 1:1, dans les groupes de l'édaravone et du placebo :
 - étude MCI186-16 (N = 206; désignée ici « étude 16 », qui s'est déroulée de 2006 à 2008);
 - étude MCI186-18 (N = 25; désignée ici « étude 18 », qui s'est déroulée de 2006 à 2008);
 - étude MCI186-19 (N = 137; désignée ici « étude 19 », qui s'est déroulée de 2011 à 2014).
- L'étude MCI186-17 (N = 181; désignée ici « étude 17 », qui s'est déroulée de 2007 à 2009) dont les participants sont les patients qui ont terminé l'étude 16. Les patients répartis dans le groupe de l'édaravone dans l'étude 16 sont affectés soit au groupe de l'édaravone (groupe édaravone-édaravone) soit au groupe du placebo (groupe édaravone-placebo) dans l'étude 17, conformément à la répartition aléatoire effectuée au début de l'étude 16. Les patients qui ont reçu un placebo dans l'étude 16 sont affectés au groupe de l'édaravone dans l'étude 17 (groupe placebo-édaravone).

Les critères d'admissibilité à l'étude 16 sont le diagnostic de SLA définitif, probable ou « probable selon les analyses en laboratoire » en fonction des critères diagnostiques de l'El Escorial révisés à Airlie House, la SLA de stade 1 ou 2 conformément à la classification japonaise de la gravité de la maladie, une CVF minimale de 70 % de la valeur prévue et l'apparition de la maladie dans les trois dernières années. Les critères d'inclusion de l'étude 18 sont les mêmes, sauf que la maladie doit être de stade 3 selon la classification japonaise de la gravité de la SLA et que la CVF doit être minimalement de 60 % de la valeur prévue.

Les critères d'admissibilité à l'étude 19 sont le diagnostic de SLA définitif ou probable, la SLA de stade 1 ou 2, une CVF minimale de 80 % de la valeur prévue en pourcentage, l'apparition de la maladie dans les deux dernières années et un score minimal de deux points à chaque item de l'échelle ALSFRS-R. Dans les études 16, 18 et 19, le score des patients à l'échelle ALSFRS-R devait diminuer d'un à quatre points durant la période d'observation de 12 semaines préalable au traitement.

Les patients reçoivent 60 mg d'édaravone ou de placebo dilué dans une solution physiologique salée par perfusion intraveineuse durant 60 minutes chaque jour. Pour le premier cycle de traitement dans les études 16, 18 et 19, le médicament ou le placebo sont administrés chaque jour pendant 14 jours consécutifs; à cela succède une période de deux semaines sans administration du médicament ou du placebo. Lors des cycles subséquents (y compris le premier cycle de l'étude 17), le médicament ou le placebo sont administrés pendant 10 des 14 premiers jours du cycle, qui se poursuit par une période de deux semaines sans médicament ou placebo. Dans les quatre essais cliniques, la période de traitement à double insu s'étale sur six cycles de traitement, soit 24 semaines. L'usage concomitant de riluzole est autorisé sans modification de la dose ou de la voie d'administration durant les essais cliniques, mais un traitement par le riluzole ne pouvait s'amorcer durant les essais cliniques.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici : le score à l'échelle ALSFRS-R, le décès ou l'évolution de la maladie, l'échelle Norris modifiée, le score ALSAQ-40 et le pourcentage de la CVF prévue. Le principal critère d'évaluation dans les études 16, 17 et 19 est la variation du score total moyen ALSFRS-R dans la période à l'étude. L'étude 18 est de nature exploratoire sans critère d'évaluation principal.

Efficacité

Les études 16, 17 et 18 ne constatent pas de différence statistiquement significative entre l'édaravone et le placebo pour ce qui est de la variation du score total ALSFRS-R dans la période allant du début à la fin du traitement. Dans l'étude 16, la variation du score ALSFRS-R est de $-5,70$ (erreur type [ET] = $0,85$) dans le groupe de l'édaravone et de $-6,35$ (ET = $0,84$) dans le groupe du placebo. Dans l'étude 17, la variation est de $-4,42$ (ET = $0,69$) dans le groupe édaravone-édaravone et de $-5,58$ (ET = $0,74$) dans le groupe édaravone-placebo. Dans l'étude 18, la variation est de $-6,52$ (ET = $1,78$) dans le groupe de l'édaravone et de $-6,00$ (ET = $1,83$) dans le groupe du placebo.

L'étude 19 décèle une différence statistiquement significative en ce qui a trait à la variation du score total ALSFRS-R dans la période allant du début à la fin du traitement entre l'édaravone ($-5,01$ [ET = $0,064$]) et le placebo ($-7,5$ [ET = $0,66$]); la DMMC, favorable à l'édaravone, est de $2,49$ (IC à 95 % de $0,99$ à $3,98$). Dans une analyse secondaire reposant sur un modèle à effets mixtes, la variation d'importance clinique déterminée par des experts (20 %) de la pente du déclin est dépassée. La pente du déclin dans le groupe de l'édaravone est de $-0,88$ unité par cycle (période de quatre semaines), alors qu'elle est de $-1,35$ unité par cycle dans le groupe du placebo (DMMC = $0,47$; IC à 95 % de $0,19$ à $0,74$). De plus, l'on observe une signification statistique nominale du score total à l'échelle Norris modifiée et à l'ALSAQ-40 avec l'édaravone comparativement au placebo, bien qu'une différence minimale d'importance clinique ne soit pas constatée à ces échelles.

Dans les quatre essais cliniques, l'analyse de la survie ne montre aucune différence entre les groupes de traitement pour ce qui est des décès ou de l'évolution de la maladie et il n'y a pas de différence en ce qui a trait à la fonction pulmonaire évaluée en fonction de la CVF (pourcentage de la valeur prévue). Hors du cadre de l'étude 19, il n'y a pas de différence entre les groupes de traitement quant à l'ALSAQ-40.

Effets néfastes (innocuité)

Il n'y a pas de différences notables entre les groupes de traitement eu égard aux événements indésirables (EI), et ce, dans tous les essais cliniques. Dans l'étude 16, le pourcentage de patients subissant un EI à tout le moins est de 89,2 % dans le groupe de l'édaravone et de 88,5 % dans le groupe du placebo. Dans l'étude 17, le pourcentage est de 91,7 % dans le groupe édaravone-édaravone et de 97,8 % dans le groupe édaravone-placebo; dans l'étude 18, le pourcentage est de 92,3 % dans le groupe de l'édaravone et de 100,0 % dans le groupe du placebo, et il est respectivement de 84,1 % et de 83,6 % dans l'étude 19. Les EI les plus fréquents sont les infections et les infestations et les troubles gastro-intestinaux.

Dans l'étude 16, le pourcentage de patients subissant un EIG à tout le moins est de 17,6 % dans le groupe de l'édaravone et de 23,1 % dans le groupe du placebo. Dans l'étude 17, le pourcentage est de 52,1 % dans le groupe édaravone-édaravone et de 28,9 % dans le groupe édaravone-placebo; dans l'étude 18, le pourcentage est de 23,1 % dans le groupe de l'édaravone et de 16,7 % dans le groupe du placebo, et il est respectivement de 15,9 % et de 23,5 % dans l'étude 19. Les EIG les plus fréquents sont la dysphagie, les troubles musculosquelettiques et l'insuffisance respiratoire.

Les effets notables relatifs au mode d'administration n'ont pas été considérés comme étant graves, sauf un, une infection au site d'insertion du cathéter dans le groupe placebo-édaravone de l'étude 17. Moins de 5 % des patients des groupes des essais cliniques rapportent des EI ayant trait à l'injection, à la perfusion ou au point d'insertion du cathéter. Tous les décès ont pour cause l'insuffisance respiratoire ou un trouble respiratoire connexe, sauf un qui est attribuable à un arrêt cardiaque. À l'instar de l'étude 17, l'étude de prolongation de l'étude 19 ne détecte rien de nouveau sur le plan de l'innocuité de l'édaravone qui est administrée pendant une période allant jusqu'à 48 semaines.

Coût et rapport coût/efficacité

Le prix de l'édaravone, offerte en solution pour perfusion (30 mg/100 ml), indiqué par le fabricant est de 1 424 \$ les 60 mg. Le médicament est administré à la dose de 60 mg en perfusion intraveineuse durant 60 minutes, une fois par jour pendant 10 jours sur 14; s'ensuit une période de 14 jours sans administration du médicament. Le premier mois du traitement, l'édaravone est administrée chaque jour pendant 14 jours (plutôt que pendant 10 jours). Le coût du traitement est de 1 424 \$ par patient par jour d'administration ou de 185 182 \$ par patient par an (190 880 \$ la première année du traitement).

Le fabricant a soumis une analyse coût/efficacité reposant sur un modèle Markov de transition entre des états de santé, qui compare le traitement de référence (soins de soutien multidisciplinaires et riluzole) à l'édaravone associée à ce traitement de référence. Dans une proportion de 85 %, les patients recevant le traitement de référence prennent le riluzole, le seul modificateur de la maladie offert dans le traitement de la SLA. Le fabricant postule que tous les patients, sans égard au stade de la maladie, sont admissibles au traitement par l'édaravone et que l'édaravone freine la progression de la maladie, à tous les stades de celle-ci. Il ne pose pas l'hypothèse d'un effet direct du traitement sur la mortalité liée à la maladie. L'analyse s'inscrit dans l'horizon temporel de 20 ans selon des cycles de trois mois. Elle adopte la perspective du système public de soins de santé au Canada. L'analyse du fabricant indique que l'édaravone n'est pas rentable comparativement au traitement de référence, son RCUV étant de 1 957 200 \$ l'AVAQ gagnée.

L'ACMTS a cerné plusieurs limites importantes dans le modèle et l'analyse économique du fabricant, susceptibles d'avoir des répercussions directes sur l'estimation du rapport coût/efficacité de l'édaravone :

- Au moment de l'instauration du traitement, la cohorte de patients du modèle est atteinte de la maladie à divers degrés de gravité, ce qui donne une moyenne du rapport coût/efficacité de l'édaravone dans divers groupes de patients. Le fabricant ne précise pas d'autres caractéristiques initiales des patients de la cohorte, comme l'âge à l'apparition de la maladie, le territoire où apparaît la maladie, le genre et l'âge ou en quoi ces caractéristiques jouent sur l'évolution de la maladie.
- Dans son modèle, le fabricant n'autorise pas l'évolution de la maladie d'un stade à un autre qui ne lui est pas consécutif (c.-à-d. du stade 1 au stade 3 ou 4A), ce qui n'est pas conforme à l'histoire naturelle de la maladie. Il s'agit là d'une limite importante, car le modèle ne représente pas fidèlement la progression de la SLA.

- Le fabricant postule que l'efficacité de l'édaravone à freiner la progression de la maladie est la même à tous les stades de la maladie. Cela n'est pas conforme au mécanisme d'action proposé ni aux données probantes cliniques stratifiées en fonction de la gravité de la maladie qui sont disponibles, lesquelles donnent à penser que le bénéfice quant au ralentissement de la progression est plus grand aux premiers stades de la maladie. Cela illustre d'autant plus l'importance d'effectuer des analyses stratifiées.
- L'analyse du fabricant prend en compte le coût de 12 cycles de traitement de 28 jours par an seulement, alors qu'il y a 13 cycles de traitement de 28 jours dans une année. Ainsi le coût annuel du traitement est sous-estimé de 14 245 \$.
- Le fabricant n'attribue que des coûts minimes, voire aucun, à l'administration des médicaments. Pour les patients à domicile, il postule que ces coûts ne seraient pas couverts par un payeur public, mais par un programme de soutien parrainé par le fabricant. Pour les patients hébergés dans un établissement de soins de santé, le modèle ne tient pas compte du coût de renonciation pour le temps infirmier consacré à l'administration du médicament. Pour tout coût d'administration qui relève du payeur public, le RCUD de l'édaravone augmente.
- Les coûts liés aux soins de santé par stade de la SLA dont tient compte le fabricant sont beaucoup plus élevés que ceux dont il est question dans la documentation. Les estimations utilisées par le fabricant ne semblent pas correspondre à la réalité du contexte canadien.

Dans son analyse, le PCEM s'attaque aux limites susmentionnées : modification des transitions d'un état à un autre en fonction de l'histoire naturelle de la SLA de sorte que la transition progressive à un état de santé non contigu soit possible; choix d'un taux de risque et d'un rapport de risque constants pour estimer l'efficacité clinique de l'édaravone; prise en compte du coût d'un cycle de traitement supplémentaire chaque année; révision du coût de l'administration de l'édaravone; révision des coûts des soins de santé non médicamenteux stratifiés en fonction du stade de la SLA. Le PCEM a également étudié l'incertitude au sujet de la progression de la maladie et du taux de mortalité pour en savoir plus sur l'effet de l'hétérogénéité des patients sur le rapport coût/efficacité de l'édaravone comparativement au traitement de référence. Il a effectué des analyses de scénario pour examiner l'incidence potentielle d'une efficacité différente du traitement selon le stade de la maladie, des règles d'arrêt de l'édaravone lorsque la maladie évolue et le coût annuel de l'édaravone.

Le PCEM constate que le RCUD de l'édaravone comparativement au traitement de référence va de 1 441 000 \$ l'AVAQ gagnée chez les patients au stade 1 de la maladie à 3 152 000 \$ l'AVAQ gagnée chez les patients au stade 3 de la maladie. Le prix de l'édaravone devra diminuer de 95 % pour que le RCUD baisse en deçà de 200 000 \$ l'AVAQ gagnée chez les patients au stade 1 de la SLA. Aux autres stades de la maladie, une réduction de prix de plus de 97 % se traduit par un RCUD qui demeure supérieur à 200 000 \$ l'AVAQ gagnée. Les analyses de sensibilité indiquent que trois facteurs peuvent faire baisser beaucoup le rapport coût/efficacité différentiel de l'édaravone comparativement au traitement de référence : une baisse de prix substantielle de l'édaravone, une plus grande efficacité du médicament aux premiers stades de la SLA et des règles d'arrêt strictes une fois que la maladie a progressé au stade 2 ou 3 de King.

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Rakesh Patel, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 21 novembre 2018 (premier examen)

Absences

Trois membres sont absents.

Conflits d'intérêts

Aucun

Réunion du 20 mars 2019 (reconsidération)

Absences

Aucune

Conflits d'intérêts

Aucun