

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

ÉCULIZUMAB (SOLIRIS — ALEXION PHARMA CANADA)

Indication : myasthénie grave généralisée réfractaire chez l'adulte

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande le remboursement de l'éculizumab dans le traitement de la myasthénie grave généralisée (MGg) réfractaire chez l'adulte, sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Le patient est atteint de MGg réfractaire, c'est-à-dire que ses symptômes ne sont toujours pas maîtrisés après l'un ou l'autre des essais ci-après :
 - 1.1. un essai adéquat d'au moins deux traitements immunosuppresseurs (TIS), en combinaison ou en monothérapie, au cours des 12 mois précédant le recrutement;
 - 1.2. un essai adéquat d'au moins un TIS et de séances régulières de plasmaphérèse ou d'échange plasmatique ou l'administration intraveineuse d'immunoglobulines, à au moins quatre reprises (tous les trois mois) au cours des 12 mois précédant le recrutement.
2. Le patient répond à tous les critères ci-après :
 - 2.1. un résultat séropositif pour les anticorps dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine (anti-RACH);
 - 2.2. une cote totale du profil de myasthénie grave relatif aux activités de la vie quotidienne (MG-ADL) de six ou plus;
 - 2.3. un stade II à IV selon la classification de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA).
3. Le patient ne présente pas de thymome ou a subi une thymectomie au cours des 12 mois précédant le recrutement.
4. L'administration d'éculizumab ne doit pas commencer pendant l'exacerbation ou une crise de MGg.
5. La cote MG-ADL et la cote à l'évaluation quantitative de la myasthénie grave (QMG) doivent être mesurées par le médecin au départ.
6. La durée maximale de la première autorisation est de six mois.

Critères de renouvellement

1. Renouvellement après les six premiers mois : le remboursement du traitement par l'éculizumab devrait se poursuivre si, après les six premiers mois de traitement, une amélioration de trois points ou plus de la cote MG-ADL et de cinq points ou plus de la cote à l'évaluation QMG est mesurée (sans augmentation de la posologie des corticostéroïdes ou des TIS). Par la suite, il faudrait procéder à une réévaluation tous les six mois.
2. Renouvellements ultérieurs tous les six mois : en l'absence d'aggravation de la cote MG-ADL et de la cote à l'évaluation QMG.

Critères d'arrêt

1. Le remboursement du traitement par l'éculizumab devrait cesser dans l'un ou l'autre des cas suivants :
 - 1.1. l'incapacité de réduire la cote MG-ADL de trois points ou plus et la cote à l'évaluation QMG de cinq points ou plus après six mois;
 - 1.2. l'aggravation des symptômes de la MGg par rapport à ceux mesurés au départ nécessitant une intervention (p. ex. l'hospitalisation pour des motifs liés à la MGg, notamment une crise, l'insuffisance respiratoire accompagnée ou non de faiblesse des muscles de l'oropharynx, besoin accru d'immunoglobulines intraveineuses, d'échange plasmatique ou d'autres médicaments pour traiter la MGg);
 - 1.3. un événement indésirable grave lié à l'éculizumab ou une infection à méningocoques.

Conditions de prescription

1. L'éculizumab devrait être prescrit par un neurologue expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge de la MGg ou en consultation avec un neurologue possédant cette expérience.
2. L'éculizumab ne devrait pas être administré en parallèle avec le rituximab.

Condition relative au prix

Une baisse du prix.

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 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, ni 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 ni de tout fournisseur d'information tiers.

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.

ÉCULIZUMAB (SOLIRIS — ALEXION PHARMA CANADA)

Indication : myasthénie grave généralisée réfractaire chez l'adulte

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'éculizumab dans le traitement de la myasthénie grave généralisée (MGg) réfractaire chez l'adulte, sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Le patient est atteint de MGg réfractaire, c'est-à-dire que ses symptômes ne sont toujours pas maîtrisés après l'un ou l'autre des essais ci-après :
 - 1.1. un essai adéquat d'au moins deux traitements immunosuppresseurs (TIS), en combinaison ou en monothérapie, au cours des 12 mois précédant le recrutement;
 - 1.2. un essai adéquat d'au moins un TIS et de séances régulières de plasmaphérèse ou d'échange plasmatique ou intraveineuses, à au moins quatre reprises (tous les trois mois) au cours des 12 mois précédant le recrutement.
2. Le patient répond à tous les critères ci-après :
 - 2.1. un résultat séropositif pour les anticorps dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine (anti-RACH);
 - 2.2. une cote totale du profil de myasthénie grave relatif aux activités de la vie quotidienne (MG-ADL) de six ou plus;
 - 2.3. un stade II à IV selon la classification de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA).
3. Le patient ne présente pas de thymome ou a subi une thymectomie au cours des 12 mois précédant le recrutement.
4. L'administration d'éculizumab ne doit pas commencer pendant l'exacerbation ou une crise de MGg.
5. La cote MG-ADL et la cote à l'évaluation quantitative de la myasthénie grave (QMG) doivent être mesurées par le médecin au départ.
6. La durée maximale de la première autorisation est de six mois.

Critères de renouvellement

1. Renouvellement après les six premiers mois : le remboursement du traitement par l'éculizumab devrait se poursuivre si, après les six premiers mois de traitement, une amélioration de trois points ou plus de la cote MG-ADL et de cinq points ou plus de la cote à l'évaluation QMG est mesurée (sans augmentation de la posologie des corticostéroïdes ou des TIS). Par la suite, il faudrait procéder à une réévaluation tous les six mois.
2. Renouvellements ultérieurs tous les six mois : en l'absence d'aggravation de la cote MG-ADL et de la cote à l'évaluation QMG.

Critères d'arrêt

1. Le remboursement du traitement par l'éculizumab devrait cesser dans l'un ou l'autre des cas suivants :
 - 1.1. l'incapacité de réduire la cote MG-ADL de trois points ou plus et la cote à l'évaluation QMG de cinq points ou plus après six mois;
 - 1.2. l'aggravation des symptômes de la MGg par rapport à ceux mesurés au départ nécessitant une intervention (p. ex. l'hospitalisation pour des motifs liés à la MGg, notamment une crise, l'insuffisance respiratoire accompagnée ou non de faiblesse des muscles de l'oropharynx, besoin accru d'immunoglobulines intraveineuses, d'échange plasmatique ou d'autres médicaments pour traiter la MGg);
 - 1.3. un évènement indésirable grave lié à l'éculizumab ou une infection à méningocoques.

Conditions de prescription

1. L'éculizumab devrait être prescrit par un neurologue expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge de la MGg ou en consultation avec un neurologue possédant cette expérience.
2. L'éculizumab ne devrait pas être administré en parallèle avec le rituximab.

Condition relative au prix

1. Une baisse du prix.

Motifs de la recommandation

1. Dans un essai clinique randomisé (ECR) à double insu (REGAIN; N = 125), l'éculizumab entraîne une amélioration des activités de la vie quotidienne et une réduction de la gravité de la maladie chez les patients atteints de MGg réfractaire séropositifs pour les anticorps anti-RACh par rapport au placebo, après six mois de traitement. Bien que l'essai REGAIN ne révèle pas de différence statistiquement significative entre les groupes lors de l'analyse du rang le plus défavorable en fonction du critère d'évaluation principal (le changement par rapport au départ de la cote MG-ADL, qui reflète les activités de la vie quotidienne), des analyses de sensibilité indiquent que l'éculizumab offre un bénéfice par rapport au placebo quant à l'amélioration de la capacité des patients à réaliser leurs activités de la vie quotidienne. Des analyses secondaires importantes montrent qu'une plus grande proportion de patients traités par l'éculizumab (60 %) présentent une amélioration de leur cote MG-ADL d'au moins trois points, en comparaison des patients ayant reçu le placebo (40 %; écart entre les groupes de traitement de 20,0 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 2,8 % à 37,2 %; P = 0,0229). Les résultats sont semblables dans les cotes à l'évaluation QMG, sur la gravité de l'atteinte évaluée par le médecin, pour ce qui est du changement par rapport à la cote de départ (différence entre les moyennes des moindres carrés [MC] de -16,0; IC à 95 % de -28,48 à -3,43; P = 0,0129) et de la proportion des patients qui présentent une amélioration d'au moins cinq points (différence de proportion de 26,2 %; IC à 95 % de 10,4 % à 41,8 %; P = 0,0018). Le CCEM juge que ces résultats sont d'importance clinique, étant donné qu'ils atteignent la différence minimale d'importance clinique (DMIC) de deux points sur l'échelle MG-ADL et d'environ trois points dans l'évaluation QMG. Cependant, les effets de l'éculizumab sur la qualité de vie liée à la santé et les exacerbations de MGg sont incertains en raison des limites associées à l'analyse de ces critères d'évaluation de l'essai REGAIN. L'effet du traitement semble durer au-delà de six mois, comme le laisse supposer une étude de prolongation ouverte. Toutefois, à long terme, les données sont limitées en raison du plan de l'étude, ouvert et non comparatif.
2. Les analyses faites par l'ACMTS du modèle pharmacoeconomique présenté par le promoteur indiquent que le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) de l'éculizumab combiné aux soins usuels est de 1 505 712 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) en comparaison des soins usuels seuls. Par conséquent, au prix indiqué (6 742 \$ le flacon à usage unique de 300 mg pour perfusion intraveineuse; cout annuel de 728 136 \$ par patient après la première année), l'éculizumab n'est pas une option de traitement rentable. Une réduction de prix de 91 % est nécessaire pour que l'éculizumab combiné aux soins usuels atteigne un RCED de moins de 50 000 \$ par AVAQ gagnée.

Considérations de mise en œuvre

- Pour déterminer si le patient a fait un essai adéquat de TIS, d'échange plasmatique ou d'immunoglobulines intraveineuses, il faut que le médecin traitant fournisse des renseignements au sujet des traitements administrés, de leur posologie et de leur durée. Il est reconnu qu'un essai adéquat peut comprendre des patients qui avaient commencé ces traitements, mais qui les avaient cessés en raison de leurs effets secondaires intolérables ou du manque d'efficacité.

Points de discussion

- La MGg réfractaire est une affection chronique rare ayant d'importantes répercussions sur la capacité de fonctionner des patients. D'après les commentaires des cliniciens experts et des patients au CCEM, les patients atteints de MGg réfractaire ont peu d'options de traitement après avoir reçu les médicaments de soins usuels, et l'administration régulière d'immunoglobulines intraveineuses et l'échange plasmatique ne permettent pas d'atteindre réellement les objectifs thérapeutiques. Le CCEM conclut que les données probantes disponibles, qui portent seulement sur les patients atteints de MGg réfractaire, appuient l'utilisation de l'éculizumab chez cette population.
- L'essai REGAIN exclut les patients ayant des antécédents de thymome ou ayant subi une thymectomie au cours des 12 mois précédant leur recrutement. L'utilisation de l'éculizumab chez ces patients n'est toutefois pas exclue de l'indication approuvée par Santé Canada. D'après les commentaires de cliniciens experts au CCEM, les facteurs susmentionnés ne les empêcheraient pas de prescrire l'éculizumab dans leur pratique clinique. Cependant, l'efficacité et les effets néfastes de l'éculizumab chez ces patients demeurent inconnus.
- Le CCEM remarque que les patients de l'essai REGAIN ont reçu des corticostéroïdes (> 93 %), de l'azathioprine (environ 75 %), et du mycophénolate (> 43 %) comme principal TIS avant leur recrutement à l'essai, ce qui correspond à la pratique clinique au Canada dans le traitement de la MGg.
- D'après les commentaires de cliniciens experts, le rituximab, lorsqu'il est accessible, est utilisé chez les patients atteints de MGg réfractaire après l'échec de deux traitements par TIS ou plus. Si des patients ont reçu du rituximab au cours des trois mois précédant le recrutement, ils sont exclus de l'essai REGAIN; en outre, les patients ne peuvent pas recevoir du rituximab pendant l'étude. Seulement 11 % des participants à l'essai REGAIN ont reçu du rituximab auparavant; par conséquent, le bénéfice, les

risques et le rapport cout/efficacité de l'éculizumab après la prise de rituximab chez les patients atteints de MGg réfractaire sont incertains.

- Toujours d'après les cliniciens experts, l'éculizumab serait utilisé surtout chez les patients pour lesquels un traitement par échange plasmatique ou par immunoglobulines intraveineuses a déjà été tenté. L'essai REGAIN comprend ces patients, mais aucune analyse par sous-groupes portant sur cette population de patients n'est disponible.
- La durée de la première autorisation de remboursement, de six mois, et le critère de réévaluation aux fins de renouvellement du remboursement tous les six mois sont fondées sur l'essai REGAIN, dans lequel on utilise une période de six mois (26 semaines) pour évaluer le bénéfice. Selon les cliniciens experts consultés, une évaluation tous les six mois est bel et bien adéquate sur le plan clinique.
- D'après les cliniciens experts, si la MGg d'un patient est stable après deux ans de traitement continu par l'éculizumab, le prescripteur devrait songer à cesser ce traitement.
- Dans la population de l'essai REGAIN, relativement restreinte, aucun effet néfaste n'a été révélé, autre que ceux déjà indiqués dans la monographie de produit de l'éculizumab. Cependant, dans d'autres populations, l'éculizumab est associé à des effets néfastes rares mais importants, tels que l'anémie, l'hypertension artérielle et des infections, notamment des méningococcies. La monographie de produit de l'éculizumab recommande d'administrer le vaccin antiméningococcique à tous les patients avant d'entreprendre le traitement par l'éculizumab ou dès le début du traitement.

Contexte

L'éculizumab est un anticorps monoclonal qui se lie spécifiquement à la protéine C5 du complément avec une forte affinité, ce qui inhibe le clivage de C5 en C5a et en C5b, et empêche la formation de complexes terminaux du complément. Chez les patients atteints de MGg, l'éculizumab accroît la destruction de la structure postsynaptique. L'indication approuvée par Santé Canada est chez l'adulte atteint de MGg réfractaire séropositif pour les anticorps anti-RACH (« réfractaire » s'entend de l'échec thérapeutique de deux TIS ou plus, en combinaison ou en monothérapie), ou encore chez l'adulte qui n'a pas répondu au traitement par au moins un TIS et qui a besoin, afin de maîtriser ses symptômes, de séances régulières de plasmaphérèse, d'échange plasmatique ou d'administration d'immunoglobulines intraveineuses.

Les patients ont continué de suivre leur traitement habituel tout au long de l'essai REGAIN.

L'éculizumab est offert en solution parentérale de 30 ml (10 mg/ml) par injection intraveineuse lente (à une concentration de 5 mg/ml). La posologie approuvée par Santé Canada est de 900 mg par semaine, pendant les quatre premières semaines, puis de 1 200 mg la cinquième semaine, et enfin de 1 200 mg toutes les deux semaines.

Historique de l'examen du médicament

L'éculizumab a déjà fait l'objet d'un examen par l'ACMTS pour les indications suivantes :

- l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, pour laquelle la recommandation était de ne pas inscrire l'éculizumab sur la liste des médicaments assurés au prix indiqué (le 19 février 2010);
- le syndrome hémolytique et urémique atypique, pour lequel la recommandation était de ne pas inscrire l'éculizumab sur la liste des médicaments assurés (le 18 juillet 2013);
- le trouble du spectre de la neuromyéélite optique, pour laquelle la recommandation était de rembourser le médicament sous réserve de critères et de conditions (le 19 août 2020).

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par l'ACMTS : une revue systématique d'un essai clinique randomisé (ECR) sur l'éculizumab, un examen d'études complémentaires (une étude de prolongation à long terme et une étude de phase II) et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du promoteur. Le Comité a également pris en compte l'opinion d'un groupe de cliniciens experts qui traitent des patients atteints de MGg et les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients à propos des résultats et des aspects d'importance à leurs yeux.

Résumé des observations de patients

Le groupe de l'organisme Dystrophie musculaire Canada a fourni des commentaires dans le cadre de cette demande d'examen. Les points de vue ont été obtenus au moyen d'une enquête menée auprès de 120 patients atteints de MGg et de 70 soignants de personnes atteintes de MGg. Voici le résumé des principales observations recueillies :

- Les patients décrivent les effets débilissants de la myasthénie grave, caractérisée par la faiblesse et la fatigue musculaire, qui entraîne notamment la suffocation, la dysphagie, des troubles de l'élocution et des difficultés respiratoires. Ils décrivent les perturbations de la vie quotidienne : plus de 75 % d'entre eux souffrent d'une forme débilissante chronique et 35 % ont été admis aux soins intensifs au moins une fois.
- Près de la moitié des patients indiquent avoir essayé plusieurs médicaments en raison de périodes d'inefficacité. Ils font remarquer que, bien que leurs médicaments actuels contribuent à réduire le nombre d'épisodes d'exacerbation, ils n'ont pas d'effet sur l'intensité desdits épisodes, sur leur qualité de vie, ou bien sur leur capacité à travailler. De plus, ils se disent préoccupés par les effets indésirables (p. ex. nausée, fatigue, diarrhée) qu'entraînent leurs traitements actuels et ils s'inquiètent des comorbidités et des effets à long terme de l'usage de corticostéroïdes.
- Les patients et les soignants s'entendent pour dire qu'il faut de meilleures options de traitement, en particulier des traitements qui pourraient améliorer la qualité de vie et l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne, réduire la fréquence et l'intensité des exacerbations et entraîner une réduction du nombre et de la durée des séjours à l'hôpital.

Essais cliniques

La revue systématique porte sur un ECR à double insu comparatif avec placebo d'une durée de 26 semaines (l'essai REGAIN), mené de 2014 à 2016 dans 76 centres répartis dans 17 pays en Amérique du Nord (dont trois centres au Canada), en Amérique latine, en Europe et en Asie.

L'essai a réparti de façon aléatoire un total de 125 patients dans le groupe de l'éculizumab (N = 62) ou le groupe placebo (N = 63). Les patients du premier groupe ont reçu l'éculizumab selon le schéma posologique indiqué dans la monographie du produit. La répartition aléatoire de 1:1 était stratifiée en fonction de la classification clinique de la MGFA. Les patients sélectionnés avaient reçu un diagnostic de MGg réfractaire avec séropositivité pour les anticorps anti-RACH, leur cote MG-ADL au début de l'étude était d'au moins six points et ils étaient au stade II à IV selon la classification de la MGFA. « Réfractaire » s'entend de la MGg chez des patients qui avaient déjà reçu au moins deux TIS, ou bien au moins un TIS combiné à des immunoglobulines intraveineuses ou à l'échange plasmatique à quatre reprises ou plus par année, et sans maîtrise de leurs symptômes depuis 12 mois. L'essai a exclu les patients ayant des antécédents de thymome ou de tumeurs thymiques, ceux ayant subi une thymectomie au cours des 12 mois précédant le recrutement, ceux ayant reçu des immunoglobulines intraveineuses ou un échange plasmatique au cours des quatre semaines précédant le recrutement, et les patients ayant reçu du rituximab au cours des six mois précédant le recrutement. Bien que 57 patients du groupe d'intervention et 61 patients du groupe placebo ont terminé l'étude, les analyses en intention de traiter et les analyses de l'innocuité ont porté sur tous les patients répartis aléatoirement.

La principale limite de l'essai REGAIN est qu'il ne démontre pas de différence statistiquement significative entre les groupes de traitement pour le critère d'évaluation principal (changement du début de l'étude à la semaine 26 de la cote totale MG-ADL) en fonction de l'analyse de covariance du rang le plus défavorable (Worst-Rank ANCOVA). Des analyses de sensibilité reposant sur la variation de la cote MG-ADL par rapport au début de l'étude et les méthodes d'analyse à mesures répétées démontrent une différence statistiquement significative favorisant l'éculizumab pour ce critère d'évaluation. Par conséquent, l'analyse du critère d'évaluation principal est sensible à la méthode et à la façon de tenir compte du recours à un traitement de sauvetage et de l'abandon de l'étude. De plus, comme il a été dit, la possibilité de généraliser les résultats de l'essai REGAIN est réduite en raison de l'exclusion dans cet essai des patients présentant des antécédents de thymome, de ceux ayant subi une thymectomie au cours des 12 mois précédant le recrutement et de ceux ayant reçu du rituximab au cours des trois mois précédant le recrutement.

La revue porte aussi sur une étude de prolongation ouverte (ECU-MG-302) dans le but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme de l'éculizumab. L'étude comprenait 117 patients admissibles de l'essai REGAIN qui ont continué à recevoir l'éculizumab ou sont passés du placebo à l'éculizumab. Au total, 87 patients (74,4 %) ont terminé l'étude, 30 patients ayant cessé de recevoir le médicament à l'étude, surtout en raison d'une décision du patient ou d'effets indésirables. Après 130 semaines d'étude, plus de la moitié des patients avaient abandonné.

Enfin, la revue porte sur un essai randomisé de phase II (pilote), à double insu, comparatif avec placebo, avec permutation des groupes, portant sur 14 patients répondant aux critères d'admission de l'essai REGAIN. Cet essai avait pour objectif d'évaluer l'innocuité de l'éculizumab et la faisabilité de l'essai REGAIN. L'analyse de l'efficacité de l'essai pilote était limitée en raison de la durée insuffisante de la parenthèse thérapeutique (cinq semaines). Un effet différé du traitement précédent a été observé dans les deux groupes : ni l'un ni l'autre n'était revenu à la cote QMG de départ après les cinq semaines. En raison de cet effet différé, il est difficile d'interpréter les résultats quant à l'efficacité pour ce qui est de la période 2 ou de la combinaison des périodes 1 et 2. Le schéma posologique indiqué dans l'essai pilote diffère de la posologie indiquée dans la monographie de produit de l'éculizumab. Cet écart limite la possibilité d'étendre les résultats de l'essai pilote à la population clinique qui pourrait être traitée au moyen de ce médicament. Les résultats de cet essai n'ont pas permis de tirer de conclusions concrètes.

Critères d'évaluation

L'ACMTS établit les critères d'évaluation a priori dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a examiné les critères ci-après.

- Activités de la vie quotidienne (mesurées selon la cote MG-ADL)
- Hospitalisation (y compris en soins intensifs en raison de l'exacerbation ou d'une crise de MGg)
- Gravité de la maladie (mesurée au moyen de la cote QMG et de l'échelle composée de la myasthénie grave, soit MGC, pour Myasthenia Gravis Composite)
- Réduction de dose et nombre de médicaments déjà utilisés
- Nécessité d'un traitement de sauvetage
- Qualité de vie liée à la santé (QVLS) mesurée au moyen d'un questionnaire de 15 éléments sur la qualité de vie en présence de myasthénie grave, de l'échelle de fatigue de l'outil Neuro-QoL (sur la qualité de vie en contexte de troubles neurologiques) et de l'échelle EuroQoL-5-Dimension
- Critères d'évaluation des effets néfastes

Efficacité

L'essai REGAIN ne présente pas de différence statistiquement significative pour le critère principal, soit le changement du début de l'étude à la semaine 26 de la cote totale MG-ADL, entre l'éculizumab et le placebo (moyenne MC de la différence entre les traitements selon l'analyse du rang le plus défavorable = -11,7; IC à 95 % de -24,3 à 0,96; P = 0,0698). Lors de la mesure de la proportion de patients dont l'amélioration de la cote MG-ADL atteint trois points de réduction (les experts estiment qu'une réduction de deux points par rapport à la valeur de départ constitue une différence importante sur le plan clinique), 59,7 % des patients du groupe de l'éculizumab contre 39,7 % des patients du groupe placebo présentent une amélioration d'au moins trois points, pour un écart entre les deux groupes de 20,0 % (IC à 95 % de 2,8 à 37,2; P = 0,0229). La différence par rapport à la valeur de départ des cotes MG-ADL a atteint le seuil de signification statistique pour l'analyse de sensibilité ANCOVA, la différence moyenne MC étant de -1,4 (IC à 95 % de 2,77 à -0,07; P = 0,039).

Pour le critère de gravité de la maladie, la cote QMG selon le rang le plus défavorable s'est améliorée dans le groupe de l'éculizumab en comparaison de celle du groupe placebo (moyenne MC de la différence en fonction du rang = -16,0; IC à 95 % de -28,48 à -3,43; P = 0,0129). La proportion des patients dont la cote QMG a connu une réduction d'au moins cinq points était de 45,2 % chez les patients du groupe de l'éculizumab en comparaison de 19,0 % chez les patients du groupe placebo, pour un écart entre les deux groupes de 26,2 % (IC à 95 % de 10,4 à 41,8; P = 0,0018).

Six patients (10 %) du groupe de l'éculizumab et quinze patients (24 %) du groupe placebo ont rapporté des exacerbations de MGg. Six patients (10 %) du groupe de l'éculizumab et douze patients (19 %) du groupe placebo ont eu besoin de traitement de sauvetage. De plus, moins de patients ont été hospitalisés dans le groupe de l'éculizumab (9 [14,5 %]) que dans le groupe placebo (18 [28,6 %]). Cependant, il n'y a pas de comparaison statistique de ces résultats.

Bien que les mesures de la QVLS (p. ex. le questionnaire de 15 éléments sur la qualité de vie en présence de myasthénie grave), révèlent des améliorations plus importantes dans le groupe de l'éculizumab que dans le groupe placebo, les résultats ne peuvent

pas être interprétés à un ordre supérieur de comparaison, car la cote sur l'échelle MGC n'est pas statistiquement significative en fonction du plan d'analyse hiérarchique établi au préalable.

Au cours des trois années de suivi, l'étude de prolongation ouverte à long terme a révélé que les améliorations observées dans l'essai REGAIN quant aux activités de la vie quotidienne, à la force musculaire, à la capacité fonctionnelle et à la qualité de vie s'étaient poursuivies pendant la prise d'éculizumab.

Effets néfastes (innocuité)

Dans l'essai REGAIN, des événements indésirables sont survenus dans des proportions semblables chez les patients du groupe de l'éculizumab (85,5 %) et chez ceux du groupe placebo (88,9 %). Des événements indésirables graves ont été rapportés plus fréquemment chez les patients du groupe placebo (28,5 %) que chez ceux du groupe de l'éculizumab (14,5 %).

Il est à noter que trois patients sont décédés au cours de l'étude de prolongation : l'un d'eux des suites d'une embolie pulmonaire, un autre de cirrhose hépatique et le troisième d'une lymphohistiocytose associée à une infection à cytomégalovirus. Toutefois, il n'est pas indiqué que ces décès sont liés à l'éculizumab ou à la MGg.

Les événements indésirables les plus fréquents de l'essai REGAIN ont été des céphalées et des infections des voies respiratoires supérieures (chez 10 patients [16 %] pour les deux événements dans le groupe de l'éculizumab et chez 12 patients [19 %] dans le groupe placebo). Aucun décès ni aucune méningococcie ne se sont produits pendant l'étude. Aucune différence dans le nombre d'infections graves n'a été relevée.

Cout et rapport cout/efficacité

Au prix indiqué par le promoteur de 6 742 \$ par flacon de 300 mg, le cout annuel de l'éculizumab est de 728 136 \$ par patient la première année, puis de 701 168 \$ les années suivantes.

Le promoteur a présenté une analyse cout-utilité comparant l'éculizumab combiné aux soins usuels (soit, en monothérapie ou combinaison : azathioprine, mofétilmycophénolate, cyclosporine, tacrolimus, méthotrexate, cyclophosphamide, dexaméthasone, prednisone ou pyridostigmine) aux soins usuels seuls chez les adultes atteints de MGg réfractaire séropositive pour les anticorps anti-RAC. L'analyse adopte la perspective d'un système public de soins de santé au Canada et s'inscrit dans un horizon temporel couvrant la vie entière (52,5 ans). L'évaluation économique du promoteur est structurée selon un modèle de cohorte de Markov qui comprend une cote de MGg réfractaire au départ; des états de santé définis par la variation de la cote MG-ADL après six mois de traitement; des exacerbations ou des crises myasthéniques à court terme; le décès. Des événements indésirables pouvaient survenir chez les patients au cours des six premiers mois de traitement. Les patients qui n'avaient pas obtenu de réponse à l'éculizumab (c'est-à-dire une amélioration d'au moins trois points de la cote MG-ADL) ont cessé leur traitement par l'éculizumab et poursuivaient les soins usuels seuls. Par la suite, pour chaque cycle de six mois, des patients ont aussi cessé le traitement par l'éculizumab, à raison de 7,7 % de la population initiale totale. Les exacerbations et les crises myasthéniques ont été associées à l'utilisation de ressources hospitalières et à des désutilités pour l'état de santé. Les crises myasthéniques ont été associées à un risque de décès de 12 %. Hors des épisodes de crise myasthénique, les patients présentaient le même taux de mortalité que la population générale des mêmes âge et sexe. Dans l'analyse de référence du promoteur, le RCED correspondant à l'éculizumab combiné aux soins usuels était de 1 329 219 \$ par AVAQ gagnée comparativement aux soins usuels seuls.

L'ACMTS a relevé plusieurs limites importantes dans l'analyse soumise :

- Le rituximab ne figure pas parmi les comparateurs. D'après les cliniciens experts consultés par l'ACMTS pour les besoins de l'examen, le rituximab est utilisé en pratique clinique. Une métaanalyse d'essais cliniques ouverts et d'études rétrospectives donne à penser qu'environ 50 % de la population indiquée répondrait au traitement par le rituximab.
- Le modèle du promoteur ne reflète pas la compréhension qu'ont les cliniciens experts de la MGg. Le promoteur suppose une diminution graduelle de la cote MG-ADL chez les patients qui reçoivent les soins usuels; applique un taux de mortalité en cas de crise myasthénique plus élevé que celui attendu selon la pratique clinique au Canada; pondère la désutilité en cas de crise myasthénique d'une façon qui entraînerait une évaluation de l'état de santé moins favorable que le décès; limite les événements indésirables liés au traitement aux six premiers mois de traitement.

- Le modèle ne reflète pas l'usage prévu de l'éculizumab. D'après les cliniciens experts, le seuil de cote MG-ADL choisi pour déterminer s'il y a réponse au traitement est plus restrictif que celui utilisé en pratique clinique. De plus, le promoteur suppose un usage en continu d'éculizumab, tandis que les cliniciens experts avancent qu'il est probable que le traitement soit intermittent ou à court terme chez de nombreux patients.
- La population indiquée n'est pas complètement représentée par la population étudiée dans l'essai REGAIN. Parmi les patients exclus de l'essai REGAIN, il y a ceux qui ont subi une thymectomie dans les 12 mois précédant le recrutement, ceux qui étaient en crise myasthénique et ceux qui avaient reçu des immunoglobulines intraveineuses ou un échange plasmatique au cours des quatre semaines précédentes, ou bien du rituximab au cours de six mois précédant le recrutement. Cependant, les cliniciens experts sont d'avis que ces patients recevraient tout de même de l'éculizumab en pratique clinique. Les effets que ces exclusions pourraient avoir sur l'efficacité différentielle sont inconnus.
- L'analyse de référence du promoteur ne tient pas compte de tous les coûts pertinents, comme l'administration du médicament en contexte ambulatoire ou la vaccination antiméningococcique.
- Peu de paramètres du modèle ont fait l'objet d'une variation probabiliste et, pour la plupart des autres, la variation appliquée est arbitraire plutôt que calculée à la lumière des renseignements disponibles, car elle suppose un intervalle autour de la moyenne de 20 %.

L'ACMTS a apporté les correctifs suivants à l'analyse du promoteur : éliminer la diminution de la cote MG-ADL pour les soins usuels; réduire le taux de mortalité associé aux crises myasthéniques; ajuster le coût des suivis habituels; ajouter le coût de l'administration du médicament et de la vaccination; ajouter la variation probabiliste à certains paramètres. L'ACMTS en arrive à un RCED estimé de 1 505 712 \$ par AVAQ gagnée pour l'éculizumab comparativement aux soins usuels seuls. La probabilité que l'éculizumab soit rentable aux seuils de 50 000 \$ et de 100 000 \$ par AVAQ gagnée est de 0 %. Une réduction de prix de 91 % serait nécessaire pour obtenir un RCED en deçà de 50 000 \$ par AVAQ gagnée.

Le prix indiqué par le promoteur est le facteur déterminant de l'évaluation du rapport coût/efficacité de l'éculizumab. L'ACMTS n'a rien pu changer à d'importantes limites, notamment les hypothèses quant à l'évolution naturelle de la MGg et à l'usage prévu de l'éculizumab. Ces limites entraînent l'incertitude concernant la structure et les paramètres qui ont une incidence sur la précision des estimations du rapport coût/efficacité. La majorité des gains d'AVAQ différentiels (> 90 %) sont survenus après la période d'observation de l'essai clinique et de son étude de prolongation. Puisque les extrapolations ont été effectuées en fonction de plusieurs hypothèses comportant une forte incertitude, l'ampleur du gain d'AVAQ est tout aussi incertaine. Ces limites ont nui à la capacité de l'ACMTS de procéder à une analyse économique précise.

Membres du CCEM

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

Réunion du 19 août 2020

Absences

Un membre est absent.

Conflits d'intérêts

Aucun.