

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 : Traitement du trouble du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO).

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'éculizumab dans le traitement du TSNMO chez l'adulte séropositif pour les anticorps antiaquaporine 4 (anti-AQP4), sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Le patient doit avoir connu au moins deux épisodes de TSNMO au cours des 12 derniers mois ou trois épisodes au cours des 24 derniers mois dont au moins un au cours des 12 mois précédant l'amorce du traitement :
 - 1.1. malgré un essai adéquat d'autres traitements préventifs accessibles contre le TSNMO;
 - 1.2. intolérance aux autres traitements préventifs contre le TSNMO.
2. Le patient doit avoir obtenu un score à l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) inférieur ou égal à sept points.
3. Le traitement par l'éculizumab ne devrait pas être amorcé pendant un épisode de TSNMO.
4. La durée maximale de la première autorisation est de 12 mois.

Critère de renouvellement

Le médecin doit mesurer et fournir les scores EDSS tous les six mois après la première autorisation pour déterminer si le remboursement de l'éculizumab doit se poursuivre.

Critères d'arrêt

Le remboursement du traitement par l'éculizumab doit cesser si le score EDSS du patient est égal ou supérieur à huit points.

Condition de prescription

La prescription de l'éculizumab dans le traitement du TSNMO doit être réservée au neurologue expert dans le traitement de ce trouble.

Condition relative au prix

Le prix est réduit.

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, 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 : Traitement du trouble du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO).

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'éculizumab dans le traitement du TSNMO chez l'adulte séropositif pour les anticorps antiaquaporine 4 (anti-AQP4), sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

- Le patient doit avoir connu au moins deux épisodes de TSNMO au cours des 12 derniers mois ou trois épisodes au cours des 24 derniers mois dont au moins un au cours des 12 mois précédant l'amorce du traitement :
 - malgré un essai adéquat d'autres traitements préventifs accessibles contre le TSNMO;
 - intolérance aux autres traitements préventifs contre le TSNMO.
- Le patient doit avoir obtenu un score à l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) inférieur ou égal à sept points.
- Le traitement par l'éculizumab ne devrait pas être amorcé pendant un épisode de TSNMO.
- La durée maximale de la première autorisation est de 12 mois.

Critère de renouvellement

Le médecin doit mesurer et fournir les scores EDSS tous les six mois après la première autorisation pour déterminer si le remboursement de l'éculizumab doit se poursuivre.

Critères d'arrêt

Le remboursement du traitement par l'éculizumab doit cesser si le score EDSS du patient est égal ou supérieur à huit points.

Condition de prescription

La prescription de l'éculizumab dans le traitement du TSNMO doit être réservée au neurologue expert dans le traitement de ce trouble.

Condition relative au prix

Le prix est réduit.

Motifs de la recommandation

- Un essai clinique randomisé (ECR) mené à double insu (PREVENT; N = 143) démontre que l'éculizumab, comparativement au placebo, entraîne une réduction statistiquement significative du risque d'épisodes confirmés en cours d'essai chez une population de patients atteints du TSNMO rigoureusement choisis qui sont séropositifs pour les anticorps anti-AQP4 (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,058; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,017 à 0,197; P < 0,0001). L'ampleur de l'effet thérapeutique de l'éculizumab dans la réduction du risque d'épisodes semble importante sur le plan clinique selon les commentaires de cliniciens experts dans le traitement du TSNMO.
- Les critères d'inclusion de l'essai PREVENT exigent que les patients aient un score EDSS inférieur à sept points et aient connu au moins deux épisodes de TSNMO au cours des 12 mois précédents ou trois épisodes au cours des 24 mois précédents dont au moins un au cours des 12 mois précédant l'admission à l'essai. En outre, plus de 90 % des patients admis dans l'essai PREVENT avaient pris des corticostéroïdes et suivi d'autres thérapies immunosuppressives (TIS) avant la répartition aléatoire, et environ 78 % des patients traités par l'éculizumab ont suivi pendant l'essai un traitement de fond par des corticostéroïdes, l'azathioprine, le mycophénolate ou d'autres TIS. Par conséquent, le CCEM a pris en compte les données probantes qui appuient surtout l'utilisation de l'éculizumab après que les traitements offerts actuellement se soient montrés inefficaces dans la prévention des épisodes de TSNMO.
- Selon les nouvelles analyses de l'ACMTS du modèle pharmacoéconomique du promoteur, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) de l'éculizumab combiné aux soins usuels est de 1 508 152 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ)

comparativement aux soins usuels seuls. Par conséquent, l'éculizumab n'est pas considéré comme une option thérapeutique rentable au prix indiqué (6 742 \$ par fiole à usage unique de 300 mg pour injection IV; cout annuel de 701 168 \$ par patient après la première année). Une réduction de prix de 96 % est nécessaire pour que l'éculizumab combiné aux soins usuels atteigne un RCED inférieur à 50 000 \$ par AVAQ gagnée.

Points de discussion

- Les commentaires du groupe de défense des intérêts des patients transmis à l'ACMTS mettent en évidence un besoin à combler dans le traitement du TSNMO, et le CCEM conclut que l'éculizumab pourrait combler ce besoin.
- Bien que les résultats relatifs au critère d'évaluation principal soient solides pour la constatation de la présence d'épisodes par le médecin traitant et pour les analyses à postériori qui traitent les abandons de traitement comme des échecs dans le groupe de l'éculizumab, l'ampleur de l'effet thérapeutique est moindre pour les autres méthodes d'analyse. Par conséquent, l'effet thérapeutique de l'éculizumab pourrait être plus faible que celui observé dans l'évaluation des épisodes confirmés au cours de l'essai PREVENT.
- L'effet de l'éculizumab sur l'incapacité, mesurée par la variation du score EDSS, est incertain, car la valeur de P ne respecte pas les degrés habituels de signification statistique ($P = 0,0597$). De la même façon, les effets de l'éculizumab sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et les mesures des symptômes sont également incertains, car ces analyses ne respectent pas la séquence d'analyse statistique hiérarchique prédéterminée.
- L'essai PREVENT n'a pas appliqué de critères définis d'abandon du traitement à l'étude. D'après les commentaires des experts cliniciens, le traitement préventif contre les épisodes procure un bénéfice clinique limité lorsque les patients sont atteints d'une incapacité grave, correspondant à un score EDSS égal ou supérieur à huit points.
- Les patients étaient exclus de l'essai s'ils avaient pris du rituximab trois mois avant la consultation de sélection, et la prise de ce médicament n'était pas permise durant l'essai. Selon les commentaires des cliniciens, il se peut que le rituximab soit utilisé comme traitement de première intention pour prévenir les épisodes de TSNMO. Par conséquent, la généralisabilité des résultats de l'essai PREVENT aux patients ayant récemment pris du rituximab est incertaine.
- Les patients présentaient un taux d'épisodes annualisé (TEA) moyen de 1,99 (écart type [ÉT] de 0,94) dans les 24 mois précédant la date d'admission à l'essai, 56 % des patients présentant une névrite optique, 81 % une myélite transverse, 23 % des symptômes liés au tronc cérébral et 10 % des symptômes cérébraux.
- Cet essai est également limité par un taux d'abandon différentiel inexplicé (16,7 % pour l'éculizumab contre 6,4 % pour le placebo) et de nombreuses violations majeures au protocole (environ 40 % des patients par groupe thérapeutique). Bien que l'effet des violations au protocole sur l'estimation des critères d'évaluation de l'essai soit difficile à vérifier, ce pourcentage élevé peut laisser entrevoir certaines préoccupations quant à la qualité générale de l'essai.
- Une phase de prolongation de plus longue durée de l'essai est limitée par son plan en mode ouvert et observationnel, mais semble indiquer une poursuite du bénéfice relatif à un nombre moins élevé d'épisodes sur plusieurs années grâce au traitement par l'éculizumab.
- Dans cet ECR de taille relativement modeste, il n'y a aucune indication sérieuse d'effets néfastes autres que ceux déjà signalés dans la monographie de l'éculizumab. Toutefois, l'éculizumab a été associé à des effets néfastes importants, mais rares, comme l'anémie, l'hypertension et les infections, particulièrement celles à méningocoques, chez d'autres populations. La monographie du produit recommande que tous les patients soient vaccinés contre les infections méningococciques avant ou au moment d'amorcer le traitement par l'éculizumab.

Contexte

L'éculizumab est approuvé par Santé Canada dans le traitement du TSNMO chez l'adulte séropositif pour les anticorps anti-AQP4. L'éculizumab ne vise pas le traitement aigu d'un épisode de TSNMO. Il s'agit d'un anticorps monoclonal. Il est offert sous forme de solution parentérale de 30 ml (10 mg/ml) pour injection IV, et la posologie approuvée par Santé Canada est de 900 mg par semaine pendant les quatre premières semaines, suivis de 1 200 mg pour la cinquième dose une semaine plus tard, et 1 200 mg toutes les deux semaines par la suite.

Historique de l'examen du médicament

Le CCEM a déjà examiné l'éculizumab dans le traitement du syndrome hémolytique et urémique atypique et de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne et n'a pas recommandé son remboursement dans les deux cas (18 juillet 2013 et 18 février 2010).

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 qui comprend un seul ECR (et sa phase de prolongation) sur l'éculizumab et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du promoteur. Il a également pris en compte l'opinion de cliniciens experts spécialistes du traitement du TSNMO, et les commentaires d'un groupe de défense des intérêts des patients à propos des résultats du traitement et d'aspects importants pour les patients.

Résumé des observations de patients

Un groupe de défense des patients, la Société canadienne de la sclérose en plaques, a présenté un exposé. Les observations des patients ont été recueillies à l'aide d'un sondage en ligne mené au début de 2020 et qui a recueilli 11 réponses de patients et d'aidants. Voici le résumé des principaux commentaires du groupe de défense des patients :

- Les patients atteints du TSNMO et leurs aidants décrivent les répercussions importantes de cette maladie sur leur vie et la nature débilatante des dommages causés par les épisodes. Les effets sur leur vision et leur mobilité peuvent entraîner une incapacité et avoir une incidence sur toutes les sphères de leur vie, dont l'emploi, le revenu familial, le besoin accru d'aide ou de soins, la perte d'autonomie, l'isolement, les pertes cognitives et les difficultés accrues liées à la mobilité.
- En l'absence d'un traitement approuvé contre le TSNMO, de nombreux patients déclarent prendre des médicaments hors indication comme l'azathioprine et le rituximab.
- Des patients déclarent avoir essayé d'autres types de traitements, comme la naturopathie, les suppléments naturels, l'acupuncture, les ventouses et les ajustements chiropratiques, car ils estiment qu'il n'y a plus d'options.
- Dans leur espérance quant à de nouveaux traitements, les patients accordent une extrême importance à la diminution du nombre d'épisodes de la maladie et à leur évitement ainsi qu'à la réduction de l'incapacité qui en découle.

Essais cliniques

La revue systématique porte sur un ECR multicentrique, mené à double insu chez des patients de 18 ans et plus ayant reçu un diagnostic de neuromyéélite optique ou de TSNMO. Les patients de l'essai PREVENT (N = 143) sont répartis au hasard dans un rapport de 2:1 dans deux groupes, l'un recevant l'éculizumab (900 mg par semaine pour les quatre premières doses commençant au jour 1, suivis de 1 200 mg toutes les deux semaines commençant à la semaine 4) et l'autre recevant le placebo.

Les principales limites de l'essai PREVENT sont le pourcentage disproportionné de patients qui ont abandonné le traitement prématurément dans le groupe de l'éculizumab (16,7 %) par rapport à ceux du groupe du placebo (6,4 %), le nombre élevé de violations importantes au protocole (39 % dans le groupe de l'éculizumab, 43 % dans celui du placebo), la sous-estimation probable du RRI dans les deux groupes de traitement liée à la censure des patients après un événement du critère d'évaluation principal (épisodes ultérieurs au premier épisode), les évaluations limitées de l'efficacité reposant sur des sous-groupes pertinents sur le plan clinique, et l'incapacité d'interpréter les résultats liés à l'état fonctionnel et à la QVLS, car l'analyse statistique hiérarchisée s'est arrêtée à un ordre supérieur de comparaison.

Aucun essai comparant l'éculizumab à un traitement de référence ne fait partie de la présente revue.

Critères d'évaluation

L'ACMTS établit les critères d'évaluation a priori dans le protocole de sa revue systématique. De ces critères, le CCEM aborde les suivants : le temps écoulé avant le premier épisode confirmé en cours d'essai, le TEA, le score EDSS, le questionnaire EuroQol 5-Dimensions 5-Levels (EQ-5D-3L) et le formulaire court (36) du sondage sur la santé (SF-36) évalués en cours d'essai, le score de Rankin modifié (SRm) et le score selon l'*Hauser Ambulation Index* (HAI). La productivité (p. ex., la capacité d'aller à l'école, de

travailler) est un critère d'évaluation indiqué dans le protocole de la revue comme étant important pour les patients, mais l'essai PREVENT ne l'a pas évaluée.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'essai PREVENT est le temps écoulé avant le premier épisode confirmé en cours d'essai. L'épisode confirmé en cours d'essai est défini comme étant une nouvelle apparition de symptômes neurologiques ou l'aggravation de symptômes neurologiques déjà présents, accompagnée d'un changement objectif (signe clinique) à l'examen neurologique qui persiste plus de 24 heures. Les signes et les symptômes devaient être attribués au TSNMO. L'épisode devait être précédé d'au moins 30 jours de stabilité clinique. Le taux d'épisodes confirmés en cours d'essai est calculé pour chaque groupe de patients sur la base du nombre total d'épisodes divisé par le temps-personne en années. La confirmation des épisodes en cours d'essai repose sur le consensus d'un comité indépendant de confirmation des épisodes, composé de deux neurologues et d'un neuro-ophtalmologiste. Ce comité ne connaissait pas le groupe de traitement des patients et a examiné tous les cas d'épisodes déterminés par les médecins traitants et les épisodes possibles (cas d'intérêt) rétrospectivement en utilisant les mêmes critères que le médecin traitant.

Les symptômes et l'incapacité sont mesurés par le score EDSS, le SRm et le score HAI. L'EDSS évalue l'incapacité par l'intermédiaire des huit systèmes fonctionnels de Kurtzke (pyramidal, cérébelleux, tronc cérébral, sensitif, intestin et vessie, visuel, cérébral, autre) et l'ambulation. L'EDSS est une échelle d'évaluation clinique ordinale qui va de 0 (examen neurologique normal) à 10 (décès) par paliers de 0,5 point. La validité de l'EDSS a été établie et cette échelle est utilisée comme référence standard dans l'évaluation de nouvelles échelles. Aucune différence minimale importante (DMI) propre au TSNMO n'a été trouvée. Des estimations indirectes peuvent être obtenues de patients atteints de sclérose en plaques, où une étude révèle qu'une variation de 1,5 point comme score unique est considérée comme une détérioration suffisante du point de vue du patient. Le SRm est une échelle générique utilisée par le clinicien pour mesurer le degré d'incapacité ou d'autonomie par rapport aux activités quotidiennes des personnes qui souffrent d'une incapacité neurologique. Cette échelle va de 0 (aucun symptôme) à 6 (décès). Aucune DMI n'a été établie dans la documentation scientifique pour les patients atteints du TSNMO. Le HAI évalue l'ambulation et est utilisé pour mesurer le temps que prend un patient et l'effort qu'il déploie pour parcourir une distance de huit mètres en marchant. Cette échelle va de 0 à 9, 0 étant le meilleur score (asymptomatique; complètement mobile, se déplace sans aide) et 9 étant le pire score (confiné au fauteuil roulant; transfert impossible sans aide). On ne constate aucune DMI dans la documentation scientifique pour les patients atteints du TSNMO.

La QVLS a été évaluée à l'aide du questionnaire EQ-5D-3L et du SF-36. Aucune étude évaluant la validité ou la fiabilité de ces échelles n'a été trouvée dans la documentation scientifique pour les patients atteints du TSNMO; bien que les deux échelles aient été validées chez les patients atteints de sclérose en plaques. Aucune DMI n'a été établie dans la documentation scientifique pour les patients atteints du TSNMO.

Efficacité

Dans l'essai PREVENT, le traitement par l'éculizumab montre une réduction statistiquement significative du risque d'un épisode confirmé en cours d'essai comparativement au placebo (RRI = 0,058; IC à 95 % de 0,017 à 0,197; $P < 0,0001$), représentant une réduction du risque de 94,2 % (IC à 95 % de 80,3 % à 98,3 %), à l'avantage de l'éculizumab. L'ampleur de l'effet thérapeutique de l'éculizumab est atténuée lorsque l'on tient compte de l'effet de la proportion plus élevée de patients qui abandonnent prématurément l'essai dans le groupe de l'éculizumab (16,7 %) par rapport au groupe du placebo (6,4 %) (analyse de la sensibilité à postériori : RRI = 0,297; IC à 95 % de 0,154 à 0,572; $P = 0,0001$), ou lorsque l'épisode est évalué par le médecin traitant au lieu d'être confirmé par le comité de confirmation (RRI = 0,180; IC à 95 % de 0,095 à 0,343; $P < 0,0001$).

De la même façon, le rapport ajusté du TEA confirmés en cours d'essai montre des résultats statistiquement significatifs et importants sur le plan clinique (TEA = 0,045; IC à 95 % de 0,013 à 0,151; $P < 0,0001$), représentant une réduction du TEA de 95,5 % (IC à 95 % de 84,9 % à 98,7 %). D'après l'analyse exploratoire, le traitement par l'éculizumab est associé à des épisodes moins graves que le traitement par le placebo.

Les analyses par sous-groupes sont généralement considérées comme descriptives; ces analyses sont limitées par la petite taille des échantillons et la caractérisation insuffisante des sous-groupes, ce qui empêche de tirer des inférences statistiques.

La variation du score EDSS à partir du début de l'essai est de $-0,18$ (ÉT = 0,814) pour le groupe de l'éculizumab et de $0,12$ (ÉT = 0,945) pour celui du placebo, $P = 0,0597$. Comme la différence entre les groupes de traitement concernant les scores EDSS n'est pas statistiquement significative, des inférences statistiques n'ont pu être réalisées sur les critères d'évaluation testés par la

suite selon le plan d'analyse statistique hiérarchique, soit la variation du SRm, la variation du score HAI et la variation du score au questionnaire EQ-5D-3L par rapport au début de l'essai. De la même façon, les critères d'évaluation testés qui ne figurent pas au plan d'analyse statistique hiérarchique (comme le SF-36) sont considérés comme descriptifs en raison du risque d'un taux d'erreur de type I amplifié.

La phase de prolongation à long terme en mode ouvert de l'essai en cours indique que la réduction du risque d'épisodes du TSNMO est maintenue pendant une période prolongée. Toutefois, les résultats de cet essai ne confirment pas le bénéfice à long terme de l'éculizumab à cause de son plan (mode ouvert, aucun comparateur, observationnel avant et après), et du risque de biais de sélection en raison de l'admission d'un nombre relativement restreint de patients provenant de l'essai PREVENT jusqu'à la date limite de collecte des données de l'analyse intermédiaire.

Effets néfastes (innocuité)

Dans l'essai PREVENT, les événements indésirables sont aussi fréquents chez les patients du groupe de l'éculizumab (91,7 %) que chez ceux du groupe du placebo (95,7 %). Les événements indésirables graves sont plus fréquents chez les patients recevant le placebo (55,3 %) que chez ceux recevant l'éculizumab (31,3 %); toutefois, cette différence est pratiquement éliminée lorsque l'on exclut l'aggravation du TSNMO.

Les effets néfastes notables mentionnés dans le protocole de la présente revue sont : les réactions graves à la perfusion, les infections graves (p. ex., méningococciques et respiratoires), l'hémolyse ou un faible taux d'hémoglobine. Des réactions à la perfusion sont survenues chez 6,3 % des patients du groupe de l'éculizumab et chez 4,3 % de ceux du groupe du placebo. Aucun cas d'infection méningococcique n'est signalé dans l'essai PREVENT. La fréquence des infections graves liées au système respiratoire est semblable dans les groupes de traitement. Dans l'essai PREVENT, un patient du groupe de l'éculizumab est décédé au cours de l'essai. Le décès est attribuable à un épanchement pleural infectieux et considéré par le chercheur comme étant « probablement lié au médicament à l'étude ».

Dans l'ensemble, l'essai PREVENT n'a révélé aucune autre préoccupation relative à l'innocuité que celles constatées dans les essais menés sur d'autres indications de l'éculizumab et celles décrites dans la monographie du produit. Toutefois, il est à noter que la taille de l'échantillon de l'essai PREVENT est relativement modeste, le groupe de l'éculizumab ne comptant que 96 patients. La survenue et la fréquence des événements indésirables au cours de la phase de prolongation à long terme de l'essai sont semblables à celles de la phase principale de l'essai. Toutefois, l'absence d'un groupe de comparaison dans la phase de prolongation de l'essai rend difficile l'interprétation des résultats.

L'innocuité comparative de l'éculizumab et d'autres traitements contre le TSNMO n'a pu être évaluée, comme le comparateur de l'essai PREVENT était un placebo et qu'il n'y avait pas de comparaisons de traitements indirectes pertinentes.

Cout et rapport cout/efficacité

Au prix soumis par le promoteur de 6 742 \$ par fiole de 300 mg, le cout annuel de l'éculizumab est de 728 136 \$ pour la première année et de 701 168 \$ par la suite, fondé sur la posologie recommandée pour le TSNMO.

Le promoteur a soumis une analyse cout-utilité qui compare l'éculizumab combiné aux soins usuels (TIS à dose stable ou autres médicaments concomitants comme les corticostéroïdes, l'azathioprine, le mofétilmycophénolate, le méthotrexate, le tacrolimus, la cyclosporine ou le cyclophosphamide soit en combinaison ou en monothérapie) aux soins usuels seuls dans le traitement du TSNMO chez l'adulte séropositif pour les anticorps anti-AQP4. L'analyse adopte la perspective d'un système public de soins de santé au Canada et s'inscrit dans l'horizon temporel de la vie entière (65 ans). Un modèle de transition d'états de Markov a pris en compte les couts et les effets à long terme de l'évolution d'une maladie récurrente pouvant entraîner une incapacité à long terme. Le modèle comporte quatre états de santé uniques (c.-à-d. aucun épisode, épisodes, incapacité à long terme [définie comme étant incapable de marcher sans aide ou ayant au moins un œil fonctionnellement aveugle] et décès). Les patients atteints du TSNMO et qui ne présentent aucune incapacité à long terme amorcent la modélisation dans l'état de santé aucun épisode et peuvent y demeurer ou passer soit à l'état de santé épisodes ou à celui décès. Le modèle autorise jusqu'à 10 épisodes puis, à chaque épisode ultérieur, on suppose que les patients courent un risque accru d'éprouver une incapacité à long terme ou de mourir; passant donc respectivement à l'état de santé incapacité à long terme ou à celui de décès. Si un patient se trouve dans l'état de santé incapacité à long terme, il y demeure jusqu'au décès et aucune autre récurrence d'épisode n'est suivie. Le promoteur suppose que les patients cesseront la prise d'éculizumab lorsqu'ils auront subi leur premier épisode et que les patients qui ont abandonné le traitement à

cause d'un épisode recevront les soins usuels. L'efficacité comparative est estimée à partir des données relatives au temps écoulé avant le premier épisode pour l'éculizumab et les soins usuels déclarées dans l'essai PREVENT (groupes de l'éculizumab et du placebo). Les valeurs d'utilité associées aux états de santé aucun épisode et épisodes sont calculées à l'aide d'un modèle de régression à effets mixtes reposant sur les données du questionnaire EQ-5D-3L recueillies au cours de l'essai PREVENT et de sa phase de prolongation. Dans le scénario de référence du promoteur, le RCED de l'éculizumab est de 1 382 186 \$ par AVAQ gagnée comparativement aux soins usuels seuls.

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

- La généralisabilité et la validité de l'efficacité clinique comparative sont incertaines. L'essai PREVENT a recruté une population de patients chez qui la maladie est très active; le risque de subir un épisode est donc plus élevé. La définition de l'épisode utilisée dans le modèle repose sur la confirmation par un comité indépendant, ce qui ne reflète probablement pas la façon dont le médicament sera administré dans les milieux de pratique canadiens.
- La survie et la qualité de vie à long terme reposent sur l'extrapolation. La distribution exponentielle utilisée pour modéliser le temps écoulé avant le premier épisode et le temps écoulé avant les épisodes ultérieurs manque de validité apparente. Les résultats extrapolés n'ont pu être validés, car il n'y a pas de données cliniques comparatives et la majeure partie (99 %) du bénéfice différentiel apparaît au cours de la période extrapolée.
- Le traitement est arrêté après le premier épisode, ce qui ne correspond pas au traitement clinique par l'éculizumab escompté dans la pratique selon les experts cliniciens consultés.
- L'état de santé incapacité à long terme comprend des patients présentant soit l'une des incapacités (c.-à-d. vision ou mobilité) ou les deux; ce qui suppose implicitement qu'il n'y a aucune différence entre ces groupes en ce qui concerne les coûts et la qualité de vie. Aucun épisode n'a été modélisé par la suite, ce qui ne reflète pas l'évolution naturelle de la maladie.
- Les valeurs d'utilité des états de santé peuvent sous-estimer les répercussions de l'épisode sur la QVLS des patients.
- Tous les coûts pertinents ne sont pas calculés selon la perspective d'un système public de soins de santé et les hypothèses du modèle concernant l'administration du médicament peuvent ne pas refléter la façon dont l'éculizumab serait administré dans les milieux de pratique canadiens.

L'ACMTS a tenté de résoudre les limites en remplaçant la définition de l'épisode par « tout épisode en cours d'essai », en choisissant la distribution gamma pour extrapoler le temps écoulé avant le premier épisode, en permettant aux patients de poursuivre leur traitement par l'éculizumab tout au long de leur vie, en incorporant les coûts de la vaccination et de l'administration du médicament et en supposant que l'éculizumab ne serait administré qu'en consultation externe. Dans le scénario de référence de l'ACMTS, le RCED de l'éculizumab combiné aux soins usuels est de 1 508 152 \$ par AVAQ comparativement aux soins usuels seuls (coûts différentiels de 15 569 618 \$ et AVAQ différentielles de 10,32). Une réduction de prix de 96 % serait nécessaire pour atteindre un RCED inférieur à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ.

Les résultats de la nouvelle analyse de l'ACMTS sont fortement tributaires des effets thérapeutiques de l'éculizumab combiné aux soins usuels par rapport à ceux des soins usuels seuls; plusieurs limites associées à l'essai PREVENT n'ont pu être évaluées dans les nouvelles analyses. Il convient d'user de prudence dans l'interprétation des résultats, car 99 % du bénéfice différentiel pour l'éculizumab combiné aux soins usuels est accumulé à des moments au-delà desquels les données cliniques sont disponibles. Le rapport coût/efficacité de l'éculizumab par rapport à celui du rituximab, de la mitoxantrone ou de l'immunoglobuline G par voie IV demeure inconnu.

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^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 15 juillet 2020

Absences

Un membre est absent.

Conflits d'intérêts

Aucun.