

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Ravulizumab (Ultomiris)

Indication : Dans le traitement, chez l'adulte ou l'enfant âgé d'au moins un mois, du syndrome hémolytique et urémique atypique, afin d'inhiber la microangiopathie thrombotique induite par le complément.

Promoteur : Alexion Pharma

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

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 chez le 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. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. 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'un tribunal 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 est autorisée à des fins non commerciales seulement 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 lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

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.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement d'Ultomiris?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Ultomiris dans le traitement de l'adulte ou de l'enfant (âgé d'au moins un mois) atteint du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa), afin d'inhiber la microangiopathie thrombotique (MAT) induite par le complément, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Ultomiris ne doit être remboursé que chez les adultes et les enfants (âgés d'un mois et plus) atteints du SHUa présentant des signes de MAT progressive (formation de caillots dans les petits vaisseaux sanguins) et de lésions ou de dysfonctionnement touchant au moins un organe. Ultomiris pourrait être remboursé chez les patients ayant reçu une greffe de rein, mais pas chez ceux ayant déjà essayé le ravulizumab et ayant connu un échec de traitement.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Ultomiris ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un néphrologue ou un hématologue ou en consultation avec un de ces spécialistes. Son coût ne doit pas dépasser celui de l'inhibiteur du complément le moins cher remboursé dans le traitement du SHUa.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- D'après les données probantes issues de deux essais cliniques, Ultomiris montre une amélioration d'importance clinique de la réponse complète de la MAT (retour à la normale de certains vaisseaux sanguins et amélioration du taux de créatinine sérique) chez les adultes et les enfants atteints du SHUa.
- Ultomiris comble un besoin en matière d'option thérapeutique supplémentaire qui s'administre moins souvent que le traitement de référence actuel.
- Selon le prix indiqué par le promoteur pour Ultomiris et les prix courants accessibles au public pour l'éculizumab, Ultomiris coûte moins cher que l'éculizumab.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Ultomiris devrait faire économiser aux régimes d'assurance médicaments publics environ 50 millions de dollars sur les trois prochaines années. Toutefois, les économies prévues sont incertaines pour tous les régimes participants, car ce ne sont pas tous les régimes qui remboursent l'éculizumab dans le traitement du SHUa.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le syndrome hémolytique et urémique atypique?

Le syndrome hémolytique et urémique est une affection qui peut survenir chez l'adulte et l'enfant lorsque de petits vaisseaux sanguins du rein ou d'autres organes deviennent endommagés et enflammés.

Besoins non comblés en contexte de syndrome hémolytique et urémique atypique

Ce ne sont pas tous les patients qui ont accès au traitement de référence offert actuellement contre le SHUa.

Combien coute Ultomiris?

On s'attend à ce que le cout du traitement par Ultomiris varie en raison de sa posologie établie en fonction du poids et des différences de couts entre la première année de traitement et les années suivantes. Chez l'adulte, Ultomiris coute entre 569 140 \$ et 685 887 \$ la première année et entre 474 284 \$ et 569 140 \$ les années suivantes. Chez l'enfant, Ultomiris coute entre 116 747 \$ et 488 877 \$ la première année et entre 94 857 \$ et 426 855 \$ les années suivantes.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du ravulizumab dans le traitement, chez l'adulte ou l'enfant âgé d'au moins un mois, du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa), afin d'inhiber la microangiopathie thrombotique (MAT) induite par le complément, sous réserve des conditions énoncées au tableau 1.

Justification

Deux essais de phase III à un seul groupe de traitement et menés en mode ouvert (c'est-à-dire l'essai 311 mené chez des adultes atteints du SHUa et l'essai 312 mené chez des enfants atteints du SHUa qui n'ont jamais été traités par un inhibiteur du complément [cohorte 1] ou qui ont déjà été traités par l'éculizumab [cohorte 2]) montrent que le traitement par le ravulizumab après 26 semaines est associé à une amélioration d'importance clinique de la réponse complète de la MAT (essai 311 : 53,6 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 39,6 % à 67,5 %; cohorte 1 de l'essai 312 : 77,8 %; IC à 95 % de 52,4 % à 93,6 %). La réponse complète de la MAT est maintenue à la durée médiane du suivi de 75,57 semaines (essai 311) et de 84,2 semaines (cohorte 1 de l'essai 312). Chez les patients de la cohorte 2 de l'essai 312, les paramètres hématologiques demeurent stables à la 26^e semaine. Le profil d'innocuité du ravulizumab constaté dans les essais 311 et 312 semble concorder avec son profil connu, et aucune nouvelle préoccupation n'est soulevée en matière d'innocuité.

Le SHUa est une maladie rare qui met la vie en danger et l'accès au traitement pharmacologique existant varie d'un régime d'assurance médicaments public à l'autre. Sur la base de l'évolution naturelle de la maladie sans traitement, le Comité conclut qu'un besoin est à combler. En outre, la fréquence d'administration du ravulizumab est moins grande que celle de l'éculizumab, entraînant un fardeau d'administration moins lourd d'après les résultats rapportés par les patients. Sur la base des données limitées des essais, le CCEM conclut que le ravulizumab pourrait combler certains des besoins soulevés par les patients, tels que des effets secondaires tolérables et un fardeau d'administration moins lourd.

Selon le prix indiqué par le promoteur pour le ravulizumab et le prix courant accessible au public pour l'éculizumab, le ravulizumab coûte moins cher que l'éculizumab. Comme le ravulizumab n'est pas jugé plus efficace que l'éculizumab, son coût total ne devrait pas dépasser celui de l'éculizumab.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
Instauration		
<p>1. L'adulte ou l'enfant âgé d'au moins un mois répond aux trois critères suivants pour un premier traitement :</p> <p>1.1. diagnostic initial confirmé de SHUa, défini par la présence d'une MAT :</p> <p>1.1.1. activité de l'ADAMTS13 \geq 10 % dans le sang prélevé avant la plasmaphérèse ou la perfusion de plasma;</p> <p>1.1.2. test de dépistage d'ECTS négatif chez le patient ayant des antécédents de diarrhée sanglante dans les deux semaines précédant le début du traitement;</p> <p>1.1.3. présence d'une MAT inexplicquée (pas une MAT secondaire);</p> <p>1.2. signes d'une MAT évolutive, révélée par les analyses de laboratoire en dépit de la plasmaphérèse, s'il y a lieu. Manifestation de l'un des signes suivants :</p> <p>1.2.1. thrombocytopénie inexplicquée (pas une MAT secondaire), comme en témoigne la numération plaquettaire $< 150 \times 10^9/l$, et hémolyse conformément à deux des indications que voici : présence de schizocytes sur le frottis sanguin, taux d'haptoglobine bas, voire nul, ou taux de LDH au-dessus de la normale;</p> <p>1.2.2. MAT confirmée par une biopsie tissulaire en l'absence de signes de baisse plaquettaire et d'hémolyse;</p> <p>1.3. manifestation documentée d'au moins un signe clinique de lésion ou d'insuffisance organique active :</p> <p>1.3.1. dysfonctionnement rénal sur la foi d'une des indications suivantes :</p> <p>1.3.1.1. baisse du DFG > 20 % en cas d'insuffisance rénale préexistante;</p> <p>1.3.1.2. taux de CrS $>$ la limite supérieure de l'écart</p>	<p>Selon l'avis des cliniciens experts et les données probantes issues de deux essais cliniques de phase III qui montrent une amélioration d'importance clinique de la réponse complète de la MAT chez les adultes et les enfants atteints du SHUa qui n'ont jamais été traités par un inhibiteur du complément et une stabilisation des paramètres hématologiques chez les patients ayant déjà été traités par l'éculizumab.</p>	<p>De l'avis des cliniciens experts, les régimes d'assurance médicaments pourraient envisager le traitement par le ravulizumab au cas par cas chez les patients qui ne répondent pas ou connaissent une perte de réponse au traitement par l'éculizumab (p. ex., lorsque la biologie de l'activation du complément montre nettement une activation de la protéine C5 [selon l'évaluation biochimique des voies d'activation du complément ou l'analyse génétique] et selon le jugement clinique, où l'inhibition de la protéine C5 serait une approche raisonnable de la prise en charge de la maladie).</p> <p>D'après l'opinion des cliniciens experts, chez les enfants, où la présence de PTT est plus rare, il est peu probable que les cliniciens commencent par la plasmaphérèse (c'est-à-dire une instauration précoce de la plasmaphérèse jusqu'à ce qu'il y ait confirmation du diagnostic), car l'utilisation de la plasmaphérèse n'est pas recommandée dans ce contexte; toutefois, les cliniciens experts consultés sont d'avis que cette approche serait prudente chez les patients plus âgés.</p>

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
<p>normal pour l'âge ou DFG < 60 ml/min et détérioration de la fonction rénale en dépit de la plasmaphérèse ou de la perfusion de plasma en l'absence d'antécédents d'insuffisance rénale (c'est-à-dire en l'absence de mesure de référence du DFGe);</p> <p>1.3.1.3. taux de CrS > limite supérieure de l'écart normal selon l'âge chez l'enfant (déterminé par un pédiatre néphrologue ou en consultation avec lui);</p> <p>1.3.2. apparition d'anomalies neurologiques liées à la MAT;</p> <p>1.3.3. autres signes cliniques liés à la MAT, dont l'ischémie cardiaque, l'ischémie intestinale, la pancréatite et l'occlusion veineuse rétinienne.</p>		
<p>2. Le patient greffé ayant des antécédents documentés de SHUa (c'est-à-dire des antécédents de MAT [pas uniquement une MAT secondaire] et une activité de l'ADAMTS13 > 10 %) serait admissible au traitement par le ravulizumab s'il correspond à l'une des situations suivantes :</p> <p>2.1. présence d'une MAT immédiatement (de quelques heures à un mois) après la greffe de rein;</p> <p>2.2. perte antérieure d'un rein ou d'un greffon rénal attribuable à une MAT;</p> <p>2.3. antécédents de SHUa confirmé et besoin d'un traitement prophylactique par le ravulizumab au moment d'une greffe de rein.</p>	<p>Selon l'avis des cliniciens experts.</p> <p>La MAT apparait le plus souvent dans le mois qui suit la greffe, ainsi, on pourrait considérer qu'immédiatement signifie de quelques heures à un mois suivant la greffe.</p> <p>Le patient qui a déjà perdu un rein pour cause de MAT ou de SHUa et qui voit apparaître un SHUa dans le greffon rénal devrait être admissible au traitement par le ravulizumab, car à chaque greffe ultérieure, le greffon court le même risque d'être touché par cette affection.</p>	<p>En ce qui concerne la condition 2.3, de l'avis des cliniciens experts, si le génotype du SHUa est lié aux tissus (c'est-à-dire absent du greffon), le ravulizumab devrait alors être administré avant la greffe et pendant au moins un mois suivant la greffe, et il faut surveiller étroitement l'apparition d'une récurrence après l'arrêt du traitement.</p>
<p>3. Le patient n'a pas d'antécédents d'échec au traitement par le ravulizumab (c'est-à-dire traité par le ravulizumab lors d'une récurrence antérieure du SHUa).</p> <p>3.1. L'échec au traitement se définit comme correspondant à l'un des cas de figure suivants :</p> <p>3.1.1. dépendant à la dialyse à six mois après le début du traitement et aucune disparition ou stabilisation des complications neurologiques</p>	<p>Les critères d'exclusion des essais 311 et 312 sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> • mise en évidence d'un SHU d'origine médicamenteuse; • prise antérieure d'écilizumab ou d'autres inhibiteurs du complément. <p>Les cliniciens experts affirment qu'ils ne traiteraient pas de nouveau un patient par le ravulizumab s'il a déjà connu un échec à ce traitement.</p>	<p>—</p>

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
<p>ou extrarénales si elles étaient présentes au départ;</p> <p>3.1.2. sous dialyse pendant au moins quatre des six derniers mois de traitement par le ravulizumab et aucune disparition ou stabilisation des complications neurologiques ou extrarénales si elles étaient présentes au départ;</p> <p>3.1.3. aggravation de la fonction rénale révélée par une diminution du DFGe ou une augmentation du taux de CrS $\geq 25\%$ depuis le début du traitement.</p>	<p>Les critères d'exclusion des essais 311 et 312 sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> • mise en évidence d'un SHU d'origine médicamenteuse; • prise antérieure d'écilizumab ou d'autres inhibiteurs du complément. <p>Les cliniciens experts affirment qu'ils ne traiteraient pas de nouveau un patient par le ravulizumab s'il a déjà connu un échec à ce traitement.</p>	<p>—</p>
Renouvellement		
<p>4. La réponse au traitement est évaluée à 6 mois, à 12 mois, puis une fois par année et répond aux conditions suivantes :</p> <p>4.1. la réponse au traitement est définie comme étant notamment la normalisation hématologique (p. ex., numération plaquettaire, taux de LDH), la stabilisation des lésions organiques (comme l'insuffisance rénale aigüe et l'ischémie cérébrale), la survie du greffon chez les personnes à risque et l'évitement de la dialyse pour les patients chez qui l'insuffisance rénale n'est pas terminale;</p> <p>4.2. le traitement par le ravulizumab peut être renouvelé tant et aussi longtemps que le patient montre une réponse au traitement, ou à la discrétion du médecin traitant (p. ex., financement à long terme reposant sur des facteurs comme une réserve organique limitée ou une mutation génétique à haut risque comme le déficit en facteur H);</p> <p>4.3. au moment de l'évaluation à six mois, on exige une réponse au traitement sans qu'il y ait un échec au traitement (défini au point 3.1 ci-dessus);</p> <p>4.4. au moment de l'évaluation à 12 mois et des évaluations annuelles, on exige une réponse au traitement sans qu'il y ait un échec au traitement (défini au point 3.1 ci-dessus) et la présence d'une réserve organique limitée ou d'une mutation génétique à haut risque;</p> <p>4.4.1. la réserve organique limitée se définit comme étant une cardiomyopathie importante, une</p>	<p>De l'avis des cliniciens experts, les critères d'évaluation indiquant une réponse favorable sont la disparition de la MAT (normalisation du taux de LDH et de la numération plaquettaire) et la stabilisation des lésions organiques, comme l'insuffisance rénale aigüe et l'ischémie cérébrale, la survie du greffon chez les personnes à risque et l'évitement de la dialyse pour les patients chez qui l'insuffisance rénale n'est pas terminale.</p> <p>Selon les cliniciens experts, on ignore la durée nécessaire du traitement d'inhibition de la protéine C5 du complément. Chez les patients atteints du SHUa qui ne présentent aucune mutation génétique du complément, il est possible d'arrêter le traitement par le ravulizumab de trois à six mois après l'obtention d'une rémission. Un traitement à vie peut être envisagé chez les patients présentant des variations génétiques à haut risque du complément (notamment, le déficit en facteur H) ou une réserve organique limitée. Les patients présentant des mutations du gène <i>DGKE</i> peuvent cesser le traitement si l'on ne constate aucune réponse.</p>	<p>—</p>

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
<p>atteinte neurologique, gastro-intestinale ou pulmonaire liée à la MAT ou une insuffisance rénale chronique au stade 4 ou 5 (DFGe < 30 ml/min).</p>		
<p>5. Le patient ayant déjà reçu un diagnostic de SHUa et qui a répondu au traitement par le ravulizumab sans avoir connu d'échec au traitement est admissible à un retraitement par le ravulizumab s'il présente de nouveau une MAT liée au SHUa et qu'il répond aux conditions cliniques suivantes :</p> <p>5.1. hémolyse importante, comme en témoigne la présence de schizocytes sur le frottis sanguin, un taux d'haptoglobine bas, voire nul, ou un taux de LDH au-dessus de la normale;</p> <p>5.2. L'UNE OU L'AUTRE de ces conditions :</p> <p>5.2.1. consommation plaquettaire déterminée par la présence soit d'une diminution $\geq 25\%$ du nombre de plaquettes par rapport à la valeur initiale du patient ou d'une thrombocytopénie (numération plaquettaire $< 150 \times 10^9/l$);</p> <p>5.2.2. atteinte organique liée à la MAT (p. ex., élévation inexplicée du taux de CrS accompagnée d'une présence d'hémoglobine dans l'urine révélée par le test d'urine rapide sur bandelette) établie notamment par une biopsie récente.</p>	<p>De l'avis des cliniciens experts, si un patient présente de nouveau une MAT liée au SHUa, il faut reprendre le traitement par le ravulizumab pour prévenir l'apparition de lésions organiques.</p>	<p>—</p>
Prescription		
<p>6. Le ravulizumab est prescrit par un pédiatre néphrologue, un néphrologue, un pédiatre hématologue ou un hématologue ou en consultation avec un de ces spécialistes.</p>	<p>D'après les commentaires des cliniciens experts, le ravulizumab peut être administré à domicile sous supervision infirmière ou à un centre de perfusion. Un spécialiste, comme un néphrologue ou un hématologue possédant une expertise dans le traitement de la MAT, doit assurer le suivi des patients.</p>	<p>—</p>

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
Prix		
7. Le prix du ravulizumab doit être négocié de manière à ce que le cout du traitement pour les régimes d'assurance médicaments ne dépasse pas celui du traitement par l'inhibiteur du complément le moins cher remboursé dans le traitement du SHUa.	<p>La comparaison de traitements indirecte soumise par le promoteur n'établit rien de concluant sur la non-infériorité du ravulizumab par rapport à l'éculizumab. De plus, la constatation d'une absence de différence statistiquement significative entre ces deux médicaments dans ce contexte donne lieu à une incertitude importante en raison des problèmes méthodologiques associés aux données disponibles.</p> <p>Les données probantes sont insuffisantes pour justifier le paiement d'un surcout pour le traitement par le ravulizumab par rapport à l'inhibiteur du complément le moins cher dans le traitement du SHUa.</p>	—
Faisabilité de l'adoption		
8. La faisabilité de l'adoption du ravulizumab est examinée.	<p>Il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption. Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public pour l'éculizumab, le ravulizumab devrait entraîner des économies de couts pour les régimes qui remboursent l'éculizumab chez cette population. Toutefois, il subsiste une incertitude concernant les économies possibles de couts pour l'ensemble des régimes participants, car à l'heure actuelle, ce ne sont pas tous les régimes qui remboursent l'éculizumab. La faisabilité de l'adoption sera un enjeu dans ces provinces et ces territoires.</p>	—

ADAMTS13 = désintégrine et métalloprotéinase au domaine thrombospondine de type 1, 13^e membre; CrS = créatinine sérique; DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé; DGKE = diacylglycérol kinase, epsilon; ECTS = *Escherichia coli* produisant la toxine Shiga; LDH = lactodéshydrogénase; MAT = microangiopathie thrombotique; PTT = purpura thrombopénique thrombotique; SHUa = syndrome hémolytique et urémique atypique

Points de discussion

- Les régimes d'assurance médicaments demandent une reconsidération de la recommandation provisoire au sujet du remboursement du ravulizumab dans le traitement, chez l'adulte ou l'enfant âgé d'au moins un mois, du SHUa, afin d'inhiber la MAT induite par le complément.
- Un sous-comité du CCEM examine les commentaires du promoteur et les réponses de l'équipe d'examen de l'ACMTS et des cliniciens experts à chaque élément soulevé par les régimes d'assurance médicaments. Des éléments similaires sont soulevés dans la rétroaction du groupe de défense des intérêts des patients; par exemple, obtenir des éclaircissements sur la condition d'amorce du traitement concernant la plasmaphérese ou aborder le retraitement comme une condition de remboursement plutôt que comme un conseil de mise en œuvre.
- Au cours de la réunion de reconsidération, le sous-comité du CCEM se penche sur la demande d'éclaircissements et de conseils des régimes d'assurance médicaments concernant les conditions d'amorce du traitement, les conditions de renouvellement et le guide de mise en œuvre. Plus précisément, il aborde la condition d'amorce du traitement qui concerne la plasmaphérese et prend acte de la rétroaction du promoteur et du groupe de défense des intérêts des patients et des commentaires des cliniciens experts et constate l'absence d'un nombre minimal de séances de plasmaphérese dans les essais 311 et 312. Il est également question de la recommandation des cliniciens experts concernant la possibilité d'un traitement à vie par le ravulizumab chez les patients présentant des variations génétiques du complément à haut risque, comme le déficit en facteur H. Le sous-comité reconnaît qu'il existe d'autres mutations génétiques à haut risque. Il se penche sur la rétroaction du groupe de défense des intérêts des patients concernant la condition d'amorce du traitement liée à la présence d'une insuffisance ou de lésions organiques. Bien que cette condition n'ait pas été soulevée par les régimes d'assurance médicaments participants, le promoteur ou le groupe de cliniciens, le sous-comité prend acte des préoccupations soulevées par le groupe de patients. Ainsi, il convient de réviser les conditions d'amorce du traitement par le ravulizumab aux fins d'éclaircissements et de conseils aux provinces et aux territoires.
- En raison de l'incertitude des données cliniques tenant à la méthodologie à groupe unique des essais 311 et 312, le CCEP délibère sur le ravulizumab en tenant compte du critère relatif aux besoins importants non comblés décrits à la section 9.3.1 des *Procédures relatives aux examens en vue du remboursement à l'ACMTS*. Étant donné la rareté et la gravité de cette maladie, pour laquelle l'accès au traitement pharmacologique existant varie d'un régime d'assurance médicaments public à l'autre, le Comité conclut que d'après les données probantes dont il dispose, le ravulizumab entraîne une amélioration d'importance clinique de la réponse complète de la MAT.
- Le promoteur a soumis une analyse pondérée à l'aide du score de propension qui compare le ravulizumab et l'éculizumab; toutefois, aucune conclusion ne peut être tirée sur l'efficacité et l'innocuité comparatives de ces médicaments en raison de plusieurs limites sur le plan de la méthodologie.
- Les économies relevées dans les résultats de l'analyse de l'impact budgétaire laissent supposer que tous les patients du scénario de référence recevraient l'éculizumab. Bien que le ravulizumab pourrait se révéler plus économique que l'éculizumab sur la base des prix accessibles au public, on s'attend à ce qu'il coûte plus cher que le traitement symptomatique optimal (TSO) pour ce qui est du coût d'acquisition des traitements. Dans

les provinces et les territoires qui ne remboursent pas l'éculizumab, on s'attend à ce que le ravulizumab augmente le budget.

- Il est possible que des biosimilaires de l'éculizumab fassent leur entrée sur le marché dans l'avenir, et il deviendra de plus en plus important de se doter de stratégies appropriées de gestion des listes de médicaments pour veiller à l'utilisation optimale des produits biologiques novateurs et des biosimilaires. Bien qu'au moment du présent examen, l'efficacité et le rapport cout/efficacité de tels biosimilaires par rapport à ceux du ravulizumab soient inconnus, le CCEM juge que le ravulizumab risque de ne pas être rentable comparativement à un biosimilaire de l'éculizumab si un tel produit venait à pénétrer le marché.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte, Sources d'information utilisées par le Comité, Points de vue des parties prenantes, Données probantes cliniques et Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Demande de reconsidération

Les régimes d'assurance médicaments demandent une reconsidération de la recommandation provisoire au sujet du remboursement du ravulizumab dans le traitement, chez l'adulte ou l'enfant âgé d'au moins un mois, du SHUa afin d'inhiber la MAT induite par le complément, sous réserve de certaines conditions. Dans leur demande, les régimes d'assurance médicaments demandent des éclaircissements et des conseils sur les conditions de remboursement suivantes : conditions d'amorce du traitement, conditions de renouvellement et guide de mise en œuvre.

Lors de l'analyse de la demande de reconsidération des régimes d'assurance médicaments, le sous-comité du CCEM se penche sur les renseignements suivants :

- la rétroaction des régimes d'assurance médicaments participant au processus d'examen de l'ACMTS, du promoteur, d'un groupe de défense des intérêts des patients (SHUa Canada) et d'un groupe de cliniciens (Calgary Apheresis Group) sur la recommandation provisoire;
- les commentaires du promoteur concernant la rétroaction des régimes d'assurance médicaments sur la recommandation provisoire;
- l'information provenant de la demande initiale et de la documentation supplémentaire (p. ex., commentaires de deux cliniciens spécialistes possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement du SHUa et les commentaires de l'équipe d'examen de l'ACMTS) liée aux conditions d'amorce du traitement, aux conditions de renouvellement et au guide de mise en œuvre.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, MM. Dan Dunsky, Bob Gagné et Morris Joseph, et M^{me} Heather Neville.

Date de la réunion : Le 26 octobre 2022

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion (reconsidération, demande de révision mineure) : Le 17 février 2023