



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Ravulizumab (Ultomiris)

Indication : Dans le traitement du trouble du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez l'adulte présentant des anticorps antiaquaporine-4 (AQP4).

Promoteur : Alexion Pharma

Recommandation : Rembourser sous réserve de conditions.



Résumé

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

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Ultomiris dans le traitement du trouble du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO), sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Ultomiris ne doit être remboursé que dans le traitement du TSNMO chez l'adulte présentant des anticorps antiaquaporine 4 (anti-AQP4). La personne doit avoir subi au moins une rechute (aussi appelée « poussée ») de TSNMO dans les 12 mois précédant l'amorce du traitement. Elle doit avoir un score à l'échelle étendue du statut d'invalidité d'au plus 7 points.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Ultomiris ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un neurologue possédant une expertise du traitement du TSNMO, si son coût est réduit d'au moins 73 %. Le traitement par Ultomiris ne doit pas être amorcé pendant une poussée de TSNMO ou être utilisé en combinaison avec le rituximab, le satralizumab, l'éculizumab ou l'inébilizumab.

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

- D'après des données probantes issues d'un essai clinique, Ultomiris réduit la probabilité de rechute de TSNMO comparativement au placebo, ce qui entraîne une amélioration importante pour les patients. Ultomiris réduit aussi la probabilité de perte de capacité fonctionnelle comparativement au placebo.
- Ultomiris répond aux besoins des patients en ce qu'il réduit le risque de rechute, aide à préserver la capacité physique et ralentit la progression de la maladie.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Ultomiris ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction de prix est donc nécessaire.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Ultomiris devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 72,8 millions de dollars au cours des trois prochaines années.



Résumé

Autres renseignements

Qu'est-ce que le trouble du spectre de la neuromyéélite optique?

Le TSNMO est une maladie chronique évolutive grave du système nerveux central qui provoque une inflammation du nerf optique et de la moelle épinière. Les poussées sont imprévisibles et causent des lésions neurologiques permanentes, entraînant une altération graduelle et irréversible de la vision et de la mobilité, et, dans certains cas, la mort des suites d'une insuffisance respiratoire. Au fil du temps, les effets cumulatifs des poussées occasionnent une invalidité, une douleur et une perte d'autonomie grandissantes. Le TSNMO est une maladie rare qui touche de façon disproportionnée les femmes. Des revues systématiques menées sur des données provenant de plusieurs pays estiment la prévalence du TSNMO à entre 0,51 et 4,4 cas par 100 000 personnes, mais il n'existe pas d'estimations propres au Canada.

Besoins non comblés en contexte de trouble du spectre de la neuromyéélite optique

Les patients atteints de TSNMO font valoir un besoin de traitements accessibles qui soient efficaces pour prévenir les poussées de TSNMO, comme la réduction ou l'évitement des rechutes pourrait retarder la progression de l'invalidité et aider à préserver l'autonomie et la qualité de vie liée à la santé.

Combien coûte Ultomiris?

Le traitement par Ultomiris devrait coûter environ 567 618 \$ par patient la première année, puis 522 104 \$ les années suivantes.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande le remboursement du ravulizumab dans le traitement du trouble du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez le patient adulte présentant des anticorps antiaquaporine 4 (anti-AQP4), sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

D'après un essai clinique multicentrique de phase III, ouvert, à un seul groupe (CHAMPION-NMOSD; N = 58), contre placebo (témoin externe), mené auprès de patients adultes atteints de TSNMO présentant des anticorps anti-AQP4 et ayant connu au moins une rechute au cours des 12 mois précédents, le traitement par le ravulizumab entraîne une réduction d'importance clinique de la probabilité de rechute de TSNMO comparativement au placebo. Le ravulizumab est associé à un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,014 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,000 à 0,103) par rapport au placebo. La durée médiane du suivi est de 73,50 semaines (étendue de 11,00 à 117,71) dans le groupe ravulizumab et de 36,00 semaines (étendue de 1,86 à 117,71) dans le groupe placebo. Au cours de la période de suivi à l'étude, aucun des patients du groupe ravulizumab n'a connu de poussée confirmée (critère d'évaluation principal), comparativement à 20 des patients (42,6 %) du groupe placebo, ce qui représente une réduction relative du risque de rechute de 98,6 % (IC à 95 % de 89,7 % à 100,0 %). Le traitement par le ravulizumab entraîne vraisemblablement une réduction d'importance clinique de la proportion de patients présentant une aggravation du score à l'indice ambulatoire de Hauser (HAI, pour *Hauser Ambulation Index*) par rapport au début de l'étude, comparativement au placebo (risque relatif approché = 0,155; IC à 95 % de 0,031 à 0,771). Le recours au ravulizumab pourrait aussi entraîner une réduction d'importance clinique, par rapport au recours au placebo, de la proportion de patients présentant une aggravation du score à l'échelle étendue du statut d'invalidité (EDSS, de l'anglais *Expanded Disability Status Scale*) par rapport au début de l'étude; cependant, les données probantes à ce sujet sont assorties d'un très faible degré de certitude.

Les patients font valoir le besoin d'avoir accès à des options de traitements pouvant réduire le risque de rechutes, préserver la capacité physique et ralentir la progression de la maladie. Le CCEM conclut que le ravulizumab répond en partie à ces besoins, comme il réduit le risque de rechutes et ralentit la progression de la maladie.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour le ravulizumab et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du traitement à l'étude est de 2 386 625 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement au satralizumab. À ce RCED, le ravulizumab n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ dans le traitement du TSNMO chez l'adulte. Une réduction du prix est nécessaire pour que le ravulizumab soit considéré comme rentable à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le patient a subi au moins une « poussée » ou rechute du TSNMO dans les 12 derniers mois.	L'essai CHAMPION-NMOSD montre que le ravulizumab procure des bienfaits aux patients atteints de TSNMO ayant connu au moins une rechute au cours des 12 derniers mois.	Le CCEM constate que les termes « attack » (poussée) et « relapse » (rechute) sont utilisés de façon interchangeable lorsqu'il est question du TSNMO dans la pratique clinique.
2. Le patient a un score EDSS d'au plus 7 points.	Les patients admis à l'essai CHAMPION-NMOSD devaient avoir un score EDSS d'au plus 7 points au départ.	—
3. La durée maximale de la première autorisation est de 12 mois.	L'autorisation de remboursement de 12 mois offre une flexibilité visant à tenir compte des défis pratiques de l'évaluation de la réponse clinique après l'amorce du traitement étant donné l'évolution naturelle du TSNMO.	—
Renouveau		
4. Le médecin mesure et transmet le score à l'EDSS tous les 12 mois après l'autorisation initiale afin de déterminer si le remboursement du ravulizumab doit se poursuivre.	L'évaluation annuelle permet de veiller à ce que le traitement soit utilisé chez les personnes qui en tirent un bénéfice et réduit le risque de traitement inutile. De plus, une évaluation annuelle est raisonnable chez les patients stables d'après l'avis des cliniciens experts.	—
Arrêt du traitement		
5. Le ravulizumab cesse d'être remboursé si le score à l'EDSS du patient est supérieur à 8 points.	L'essai CHAMPION-NMOSD n'appliquait pas de critères d'arrêt du traitement définis. Étant donné l'évolution naturelle du TSNMO, le CCEM conclut que le traitement préventif des rechutes risque de procurer peu de bénéfices cliniques chez les patients lourdement handicapés, ce qui correspond à un score supérieur à 8 points à l'EDSS.	—
Prescription		
6. Le ravulizumab est prescrit par un neurologue ayant une expertise dans le traitement du TSNMO.	Le diagnostic exact du TSNMO est important pour s'assurer que le ravulizumab est prescrit aux bons patients. De plus, plusieurs options de traitements doivent être examinées au moment de choisir le traitement le plus approprié.	—
7. Le traitement par le ravulizumab n'est pas amorcé pendant une poussée de TSNMO.	Le ravulizumab vise à prévenir – et non à traiter – les rechutes du TSNMO. Il n'y a pas de données probantes appuyant une amorce du traitement par le ravulizumab pendant une poussée.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
8. Le ravulizumab n'est pas remboursé s'il est utilisé en combinaison avec le rituximab, le satralizumab, l'éculizumab ou l'inébilizumab.	Il n'existe pas de données probantes appuyant le recours au ravulizumab en combinaison avec le rituximab, le satralizumab, l'éculizumab ou l'inébilizumab.	—
Prix		
9. Le prix est réduit.	Le RCED du ravulizumab est de 2 386 625 \$ comparativement au satralizumab. Une réduction du prix d'au moins 73 % est nécessaire pour que le ravulizumab atteigne un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ comparativement au satralizumab.	—

CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; EDSS = *Extended Disability Status Scale* (échelle étendue du statut d'invalidité); RCED = rapport coût/efficacité différentiel; TSNMO = trouble du spectre de la neuromyéélite optique

Points de discussion

- D'après les observations présentées par les groupes de défense des intérêts des patients, il existe un besoin de traitements accessibles pouvant réduire la fréquence et la gravité des rechutes de TSNMO ainsi que ralentir la progression de l'invalidité, la perte de qualité de vie liée à la santé (QVLS) et la perte d'autonomie qui s'ensuivent. Le ravulizumab pourrait répondre en partie à ces besoins. L'évaluation de certains critères d'évaluation de l'essai CHAMPION-NMOSD au moyen de l'approche GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) conclut avec un degré de certitude élevé que, après un suivi d'une durée médiane de 73,50 semaines, les patients recevant le ravulizumab sont plus susceptibles de ne pas avoir connu de rechute que ceux recevant le placebo. Des données probantes assorties d'un degré de certitude modéré indiquent que le ravulizumab entraîne vraisemblablement une réduction d'importance clinique de la proportion de patients dont le score au HAI s'aggrave par rapport au début de l'étude, et des données ayant un degré de certitude très faible laissent croire que le ravulizumab entraînerait une réduction d'importance clinique de la proportion de patients dont le score à l'EDSS s'aggrave par rapport au début de l'étude. Les données probantes sur le critère d'évaluation relatif à l'EDSS sont associées à un degré de certitude très faible d'après l'évaluation GRADE en raison de leur grande imprécision.
- Le recours à un plan d'étude à un seul groupe de traitement, utilisant le groupe placebo de l'essai PREVENT comme témoin externe, pourrait avoir introduit un risque de biais et de l'incertitude dans les estimations. Cependant, l'évaluation globale semble indiquer que les deux essais cliniques sont assez semblables pour permettre une comparaison valide, et les différences entre les populations de patients pourraient ne pas avoir d'effet important sur le risque de rechute, d'après les cliniciens experts. De plus, les réserves concernant cette incertitude sont atténuées par l'ampleur de la réduction du risque de rechute associée au traitement par le ravulizumab observée dans l'essai CHAMPION-NMOSD.

- Le ravulizumab pourrait avoir un effet d'importance clinique sur la capacité fonctionnelle et la QVLS; cependant, il existe une incertitude dans les données probantes en raison de limites associées au type d'essai et du fait que la signification statistique n'est pas atteinte ou évaluée de façon convenable pour tous les critères. Le clinicien expert souligne que le maintien de la capacité fonctionnelle et de la QVLS est très important pour les patients, mais qu'il peut être difficile d'observer des changements touchant ces critères d'évaluation en contexte d'essai clinique, étant donné que la perte de capacité fonctionnelle et de qualité de vie est cumulative au fil du temps et liée à la gravité des rechutes.
- Les patients n'étaient pas admis à l'essai CHAMPION-NMOSD s'ils avaient reçu le rituximab au cours des trois mois précédant la visite de sélection et n'étaient pas autorisés à recevoir le rituximab au cours de l'essai. Les cliniciens experts indiquent que le rituximab est potentiellement utilisé comme traitement de première intention en prévention des rechutes du TSNMO. Cependant, on ignore si les résultats de l'essai CHAMPION-NMOSD peuvent être généralisés aux patients ayant reçu le rituximab.
- Les résultats de la métaanalyse en réseau (MR) laissent entendre que le ravulizumab fonctionne mieux que d'autres anticorps monoclonaux dans certains contextes, mais la quantification du bienfait par rapport aux comparateurs n'est pas claire en raison des limites de la MR et des vastes intervalles de crédibilité entourant ces estimations.
- Les cliniciens experts mentionnent que la décision d'arrêter le traitement en fonction du score d'invalidité doit reposer sur des facteurs médicaux et non sur des facteurs relatifs au remboursement, comme il est complexe de mesurer l'invalidité en contexte de TSNMO et qu'il n'existe pas d'échelle validée chez cette population. L'EDSS n'est pas validée en contexte de TSNMO et présente des limites lorsqu'il est question d'évaluer l'invalidité de nature autre qu'ambulatoire chez cette population (p. ex. acuité visuelle, autres formes de paralysie). Bien que l'EDSS ne soit pas validée en contexte de TSNMO, elle est utilisée dans la pratique clinique et constitue actuellement le meilleur outil disponible pour évaluer la réponse au traitement.
- Le CCEM aborde le fait qu'il n'y existe pas de données probantes pouvant servir à déterminer l'ordre à suivre entre le rituximab, l'inébilizumab, le satralizumab, l'éculizumab et le ravulizumab ou à établir le bienfondé de passer d'un traitement à un autre, et donc que la place du ravulizumab dans l'arsenal thérapeutique est incertaine. De plus, aucune données probantes n'ont été présentées qui pourraient aider à déterminer l'ordre le plus avantageux sur le plan du rapport coût/efficacité.

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.



Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Ran Goldman, Trudy Huyghebaert, Peter Jamieson, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Edward Xie et Peter Zed, et MM. Dan Dunsky, Bob Gagné et Morris Joseph.

Date de la réunion : Le 25 janvier 2024

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.

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 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 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.