

Examen en vue du remboursement de l'ACMTS

Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement

(finale)

Satralizumab (Enspryng)

Dans le traitement du trouble du spectre de la neuromyéélite optique

Recommandation : Rembourser sous réserve de conditions

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

Version : 1.0

Date de publication : Avril 2021

Longueur du rapport : 11 pages

Messages clés

- Les données cliniques donnent à penser qu'Enspryng devrait être remboursé dans le traitement du TSNMO chez le patient de 12 ans et plus séropositif pour des anticorps anti-AQP4 ayant subi au moins une rechute du TSNMO dans les 12 mois précédant l'amorce du traitement malgré un essai adéquat d'autres traitements préventifs du TSNMO, ou intolérant à ces traitements. Le patient doit avoir un score EDSS d'au plus 6,5 points.
- Le prix d'Enspryng doit être réduit de 80 % à 89 % pour que le médicament soit considéré comme rentable.
- Si le prix d'Enspryng n'est pas réduit suffisamment pour que le médicament soit abordable pour les payeurs publics, il pourrait y avoir des retards dans l'offre du traitement aux patients atteints du TSNMO admissibles. Cependant, d'autres traitements sont offerts dans la prévention des rechutes du TSNMO.

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

L'ACMTS recommande le remboursement d'Enspryng par les régimes d'assurance médicaments dans le traitement du trouble du spectre de la neuromyérite optique (TSNMO) sous réserve de certaines conditions.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Enspryng ne doit être remboursé que si son prix est réduit de 80 % à 89 %.

Quels sont les patients admissibles?

Enspryng ne doit être remboursé que dans le traitement du TSNMO chez le patient de 12 ans et plus séropositif pour des anticorps antiaquaporine 4 (AQP4). Le patient doit avoir subi au moins une rechute de TSNMO dans les 12 mois précédant l'amorce du traitement malgré un essai adéquat d'autres traitements préventifs du TSNMO accessibles, ou être intolérant à ces traitements. Il doit avoir un score à l'échelle étendue d'incapacité de Kurtzke (EDSS, pour *expanded disability status scale*) d'au plus 6,5 points.

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

Les données probantes de deux essais cliniques montrent qu'Enspryng, administré seul ou en combinaison avec un immunosuppresseur, réduit la fréquence des rechutes de TSNMO comparativement au placebo. Enspryng n'est pas rentable au prix suggéré.

Qu'est-ce que le TSNMO?

Le TSNMO est une maladie du système nerveux central à médiation immunitaire invalidante rare. Les personnes atteintes présentent des poussées ou des rechutes aiguës qui causent des dommages aux nerfs optiques et à la moelle spinale, ce qui peut mener à une mobilité réduite, à la paralysie, à la cécité ou au décès. L'incidence du TSNMO varie de 0,053 à 0,40 par 100 000 personnes, et sa prévalence varie de 0,51 à 4,4 par 100 000 personnes.

Qu'est-ce qu'Enspryng?

Enspryng est approuvé par Santé Canada en monothérapie ou en combinaison avec un immunosuppresseur dans le traitement du TSNMO chez l'adolescent ou l'adulte séropositif pour des anticorps anti-AQP4. C'est un médicament (anticorps) qui bloque les effets de l'interleukine, une protéine qui joue un rôle essentiel dans l'inflammation du système nerveux des personnes atteintes du TSNMO.

Combien coûte-t-il?

Le traitement par Enspryng devrait coûter environ 132 300 \$ par patient la première année, puis 122 850 \$ par patient les années subséquentes.

Quels sont les autres traitements du TSNMO?

Les immunosuppresseurs, les immunomodulateurs et les corticostéroïdes sont offerts dans la prévention des rechutes du TSNMO.

Besoins non comblés des patients atteints du TSNMO

La plupart des médicaments actuellement offerts dans la prévention des rechutes du TSNMO ne sont pas approuvés spécifiquement pour cette utilisation et sont associés à de nombreux effets secondaires difficiles à tolérer pour les patients. Malgré les nombreux médicaments offerts, le besoin de trouver des médicaments efficaces dans la prévention des rechutes du TSNMO et ayant peu d'effets secondaires persiste.

Combien coûtent les autres traitements?

Soliris, Rituxan, Actemra, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil coûtent 701 168 \$, 10 173 \$, 184 262 \$, de 246 \$ à 369 \$, et de 541 \$ à 6 805 \$, respectivement, par patient annuellement.

SATRALIZUMAB (ENSPRYNG — HOFFMANN-LA ROCHE)

Domaine thérapeutique : Dans le traitement du trouble du spectre de la neuromyéélite optique

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande le remboursement du satralizumab dans le traitement du trouble du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez le patient adulte ou adolescent (âgé de 12 ans et plus) séropositif pour des anticorps antiaquaporine 4 (AQP4) sous réserve des conditions énumérées au Tableau 1.

Justification

Selon deux essais contrôlés randomisés (ECR) menés à double insu (étude 898, N = 83; étude 900, N = 95) chez des patients atteints du TSNMO séropositifs pour des anticorps anti-AQP4, le satralizumab a procuré une réduction des rechutes. Dans l'étude 898, le rapport des risques instantanés (RRI) du délai avant la première rechute confirmée selon la définition du protocole dans le sous-groupe séropositif pour des anticorps anti-AQP4 était de 0,21 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,06 à 0,75), à l'avantage d'un traitement combinant le satralizumab et un immunosuppresseur comparativement à un immunosuppresseur combiné au placebo. Dans l'étude 900, ce même RRI était de 0,26 (IC à 95 % de 0,11 à 0,63), à l'avantage du satralizumab seul comparativement au placebo. Les résultats des deux études sont considérés comme d'importance clinique.

Le prix du satralizumab suggéré par le promoteur est de 9 450 \$ par seringue préremplie à usage unique, pour un coût annuel de 132 300 \$ la première année et de 122 850 \$ les années subséquentes. Dans les nouvelles analyses effectuées par l'ACMTS, le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) du satralizumab est de 337 535 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement à l'absence de traitement, et le RCED du satralizumab combiné à un immunosuppresseur est de 752 179 \$ par AVAQ comparativement aux immunosuppresseurs seuls. Le rapport coût/efficacité du satralizumab est incertain en raison des limites des données probantes sur l'efficacité du satralizumab comparativement aux autres traitements du TSNMO et des limites du modèle économique soumis par le promoteur. Une réduction du prix est nécessaire pour augmenter les chances que le satralizumab en monothérapie ou en combinaison avec un immunosuppresseur soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
1. Le patient doit avoir subi au moins une rechute du TSNMO dans les 12 derniers mois, soit : 1.1. malgré un essai adéquat d'autres traitements préventifs du TSNMO; 1.2. parce qu'il est intolérant aux autres traitements préventifs du TSNMO.	Les patients admis à l'étude 900 devaient avoir subi au moins une rechute du TSNMO dans les 12 derniers mois.
2. Les patients doivent avoir un score EDSS d'au plus 6,5 points.	Les patients admis aux études 898 et 900 devaient avoir un score EDSS d'au plus 6,5 points au départ.
3. Le satralizumab ne doit pas être amorcé durant un épisode de rechute du TSNMO.	Le satralizumab 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 satralizumab durant un épisode de rechute du TSNMO.
4. La durée maximale de la première autorisation est de 12 mois.	L'autorisation de financement de 12 mois est flexible afin de tenir compte des défis pratiques de l'évaluation de la réponse clinique après l'amorce du traitement étant donné l'évolution naturelle du TSNMO.
Renouvellement	
Le médecin doit mesurer et fournir le score EDSS tous les six mois après l'autorisation initiale afin de déterminer si le remboursement du satralizumab doit être poursuivi.	Selon les cliniciens experts, la réponse au traitement d'entretien serait évaluée tous les six mois après la période de traitement initial. En tenant compte de ce qui précède et de l'évolution clinique du TSNMO, le CCEM conclut que la réponse au traitement doit être évaluée tous les six mois après la période initiale d'autorisation (voir la condition d'amorce 4 et les conditions de cessation).
Cessation	
Le satralizumab ne doit plus être remboursé si le score EDSS du patient est de 8 points ou plus.	Aucune des deux études n'appliquait de critères de cessation 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 lorsque les patients sont lourdement handicapés, ce qui correspond à un score EDSS de 8 points ou plus.
Prescription	
Le satralizumab doit être prescrit par un neurologue ayant une expertise dans le traitement du TSNMO.	Le diagnostic exact du TSNMO est important pour s'assurer que le satralizumab est prescrit aux bons patients. De plus, plusieurs options de traitements doivent être examinées au moment de choisir le traitement le plus approprié.
Prix	
Une baisse du prix.	Le satralizumab est plus coûteux en monothérapie que l'absence de traitement, et en combinaison avec un immunosuppresseur que les immunosuppresseurs seuls. Une réduction du prix de 80 % à 89 % est nécessaire pour que le satralizumab soit considéré comme rentable comparativement à l'absence de traitement ou aux immunosuppresseurs à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS; EDSS = *Extended Disability Status Scale*, échelle étendue d'incapacité de Kurtzke; TSNMO = trouble du spectre de la neuromyéélite optique.

Points de discussion

- Selon les commentaires du groupe de défense des intérêts des patients, le besoin d'un traitement qui réduit les poussées de la maladie et qui permet de rester à domicile pour recevoir le traitement est une priorité élevée. De plus, l'atténuation des symptômes, la réduction des incapacités et l'amélioration de la qualité de vie sont des résultats importants pour les patients lorsqu'il est question de traitement du TSNMO. Les effets du satralizumab sur la douleur et la fatigue ont été évalués à titre de critères d'évaluation secondaires dans les études 898 et 900. Cependant, dans les deux études, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes quant à la variation du score à l'échelle visuelle analogique (ÉVA) de la douleur ou du score de l'évaluation fonctionnelle du traitement contre les maladies chroniques - Fatigue (FACIT-F, pour *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) entre le début de l'étude et la semaine 24. Selon les cliniciens experts, on ne s'attend pas à ce que le satralizumab ait un effet direct sur la douleur ou la fatigue. De manière similaire, dans les études 898 et 900, les effets du satralizumab sur la qualité de vie liée à la santé et les résultats fonctionnels ne montrent pas de différence entre le satralizumab et les traitements comparateurs. Cependant, ces deux éléments ont été évalués à titre d'autres résultats dans les deux études; ainsi, la méthodologie des essais ne permet pas de détecter les différences entre les groupes de traitement.
- Les données sur l'efficacité des études 898 et 900 sont fondées sur des analyses d'un sous-groupe prédéterminé de patients atteints du TSNMO séropositifs pour des anticorps anti-AQP4. Environ les deux tiers des patients admis à chacune des études étaient séropositifs pour des anticorps anti-AQP4 au départ. Les résultats sont plus difficiles à interpréter en raison de la petite taille des échantillons, des analyses qui n'étaient pas ajustées pour tenir compte de la multiplicité, et de la répartition aléatoire des patients, qui n'a pas été stratifiée au début de l'étude en fonction du statut des anticorps anti-AQP4; cependant, le CCEM conclut que ces limites n'ont pas de répercussions importantes sur les résultats des études. De plus, le sous-groupe séropositif pour des anticorps anti-AQP4 est la population visée par l'indication approuvée par Santé Canada du satralizumab.
- Les ECR examinés avaient différents critères d'admissibilité en ce qui trait à la fréquence des rechutes du TSNMO. L'étude 898 a été menée auprès d'adolescents et d'adultes ayant subi au moins deux rechutes dans les deux années précédant le début de l'étude, dont l'une devait avoir eu lieu au cours des 12 derniers mois. L'étude 900 a quant à elle été menée auprès d'adultes ayant subi au moins une rechute dans l'année précédant le début de l'étude, qui pouvait être une première poussée. Étant donné l'évolution naturelle du TSNMO, les effets potentiellement invalidants des rechutes et les données probantes disponibles, le CCEM conclut que les conditions d'amorce du traitement sont appuyées par le nombre de rechutes du TSNMO antérieures utilisé dans l'étude 900.
- Les études 898 et 900 exigeaient toutes deux que les patients aient un score EDSS d'au plus 6,5 points pour être admissibles aux ECR. Le score EDSS moyen au début de l'étude des patients des sous-groupes séropositifs pour des anticorps anti-AQP4 traités par le satralizumab était de 4,3 (écart type [ÉT] = 1,6; médiane = 4,0; plage = 1,0 à 6,5) dans l'étude 898 et de 4,0 (ÉT = 1,5; médiane = 4,0; plage = 1,0 à 6,5) dans l'étude 900. Par conséquent, les données probantes actuellement disponibles sur l'efficacité du satralizumab en monothérapie ou en combinaison avec un immunosuppresseur portent sur les patients ayant un score EDSS d'au plus 6,5 points à l'amorce du traitement.
- Les patients étaient exclus s'ils avaient reçu le rituximab avant la visite de sélection et n'étaient pas autorisés à recevoir le rituximab durant l'étude, car son mode d'action chevauche celui du satralizumab en réduisant les plasmoblastes. Les cliniciens ont indiqué que le rituximab est potentiellement utilisé en traitement préventif des rechutes du TSNMO. Par conséquent, le caractère généralisable des résultats des études 898 et 900 aux patients ayant déjà reçu le rituximab est incertain.
- Il n'y a actuellement pas de données comparatives directes sur les effets néfastes et l'efficacité du satralizumab par rapport aux immunosuppresseurs, à l'éculizumab ou au rituximab. Une comparaison de traitements indirecte (CTI) fournie par le promoteur estime les effets thérapeutiques relatifs et l'innocuité du satralizumab par rapport à l'éculizumab. Cependant, puisque l'analyse comporte des limites importantes, comme la petite taille de l'échantillon et les différences non résolues entre les essais inclus, de nombreuses hypothèses de l'analyse ne se sont probablement pas concrétisées. Les résultats de la CTI sont hautement incertains, et aucune conclusion ne peut être tirée quant à l'efficacité et à l'innocuité comparatives du satralizumab et de l'éculizumab chez les patients atteints du TSNMO séropositifs pour des anticorps anti-AQP4.
- Selon deux études de prolongation à long terme, le satralizumab permet de réduire le nombre de rechutes de manière continue; toutefois, les résultats sont limités par le mode ouvert et la méthodologie observationnelle de ces études ainsi que par des différences dans la définition des rechutes par rapport à celle utilisée dans les études 898 et 900.
- Il n'y avait pas de signes d'augmentation des événements indésirables graves dans les ECR par rapport aux traitements comparateurs.

Contexte

Le satralizumab est indiqué par Santé Canada en monothérapie ou en combinaison avec un immunosuppresseur dans le traitement du TSNMO chez l'adulte ou l'adolescent séropositif pour des anticorps anti-AQP4. Le satralizumab est un immunosuppresseur inhibiteur du récepteur de l'interleukine. Il est offert dans une seringue préremplie à usage unique de 120 mg/ml, et la dose initiale approuvée par Santé Canada est de 120 mg par injection sous-cutanée aux semaines 0, 2 et 4, suivie d'une dose d'entretien de 120 mg toutes les quatre semaines. Le satralizumab n'est pas destiné au traitement aigu d'une rechute de TSNMO.

Survol des données probantes

Pour émettre sa recommandation, le CCEM a examiné les renseignements suivants :

- une revue systématique qui comprend deux ECR menés chez des patients atteints du TSNMO;
- la perspective des patients recueillie par un groupe de défense des intérêts des patients, la Société canadienne de la sclérose en plaques;
- les commentaires de quatre cliniciens spécialistes ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement du TSNMO;
- un examen du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Résumé des observations de patients

La Société canadienne de la sclérose en plaques a fourni des observations de patients pour cette demande. La perspective des patients a été obtenue au moyen d'un sondage en ligne auquel ont répondu 37 personnes, dont 25 (68 %) ayant un diagnostic de TSNMO. Voici le résumé des principales observations du groupe de défense des intérêts des patients :

- Le TSNMO est une maladie auto-immune invalidante grave caractérisée par des rechutes qui peuvent mener à des déficits neurologiques majeurs et permanents. Les patients atteints du TSNMO rapportent de la douleur, une faiblesse musculaire, une paralysie, une perte de la vision et des problèmes d'incontinence urinaire ou fécale causés par les rechutes. L'invalidité croissante mène à l'instabilité ou à la perte d'emploi, à un besoin accru d'assistance ou de soins, à la perte de l'autonomie, à l'isolement, au déclin cognitif et à des problèmes de mobilité accrus.
- Les patients atteints du TSNMO souhaitent avoir accès à un traitement préventif des rechutes sécuritaire et efficace, puisque l'intervention précoce visant à éliminer les rechutes est essentielle pour éviter l'invalidité et améliorer les résultats à long terme.
- Ils espèrent que le satralizumab réduira les poussées et l'invalidité et leur permettra de s'administrer eux-mêmes leur traitement à domicile. Le satralizumab pourrait permettre aux personnes vivant avec le TSNMO de conserver leur emploi, d'assumer leurs rôles et responsabilités familiaux et sociaux plus longtemps, d'améliorer leur qualité de vie et de diminuer le besoin d'aidant naturel ou payé.

Essais cliniques

La revue systématique comprend deux ECR à double insu menés chez des patients atteints de neuromyéélite optique (NMO) ou de TSNMO (étude 898 et étude 900). Les patients ont été répartis aléatoirement dans deux groupes, l'un recevant un placebo et l'autre 120 mg de satralizumab en injection sous-cutanée aux semaines 0, 2 et 4, puis une injection toutes les quatre semaines par la suite.

L'étude 898 a été menée auprès de 83 adultes et adolescents (de 12 à 74 ans), dont 55 (66 %) étaient séropositifs pour des anticorps anti-AQP4 (c.-à-d. la population visée par l'indication). Les patients admis devaient avoir subi au moins deux rechutes au cours des deux dernières années (dont l'une étant survenue dans les 12 derniers mois) et ont tous reçu un traitement immunosuppresseur de fond par l'azathioprine, le mycophénolate mofétil ou un corticostéroïde durant l'essai. L'étude 900 a été menée auprès de 95 adultes, âgés de 18 à 74 ans, ayant subi au moins une rechute au cours de la dernière année, y compris la première poussée. Le sous-groupe séropositif pour des anticorps anti-AQP4 comprenait 64 patients (67 %). Les plans de ces deux essais événementiels prévoyaient la fin de l'étude à l'atteinte de 26 événements de rechute (le critère d'évaluation principal) dans l'étude 898 ou à l'atteinte de 44 événements de rechute (le critère d'évaluation principal) ou 1,5 an après la fin de la répartition aléatoire dans l'étude 900. La durée médiane du traitement pour les groupes recevant le placebo et le satralizumab est respectivement de 33 et 107 semaines dans l'étude 898 et de 55 et 92 semaines dans l'étude 900.

L'examen des données probantes est axé sur les résultats des sous-groupes séropositifs pour des anticorps anti-AQP4, puisqu'il s'agit de la population visée par l'indication au Canada.

Critères d'évaluation

L'ACMTS établit les critères d'évaluation à priori dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- Occurrence des rechutes du TSNMO, mesurée dans les études par le délai avant la première rechute clinique ou selon la définition du protocole. Une rechute selon la définition du protocole désigne tout symptôme neurologique nouveau ou aggravé attribuable à la NMO ou au TSNMO persistant au moins 24 heures et qui n'est pas attribuable aux facteurs cliniques de confusion et qui répond aux critères prédéfinis de variation du score EDSS ou du score des systèmes fonctionnels (FSS, pour *Functional System Score*). Tous les événements étaient confirmés par un comité décisionnaire indépendant qui n'était pas informé de l'attribution du traitement. Une rechute clinique désigne toute rechute rapportée par un chercheur sans processus décisionnel.
- Les variations de la douleur sont mesurées au moyen d'une ÉVA.
- Les variations des symptômes de fatigue sont basées sur les scores au FACIT-F. Le FACIT-F est un questionnaire à 13 éléments qui mesure le degré de fatigue quotidienne d'un patient au cours d'une semaine. Le score total varie de 0 à 52, où 0 représente le pire état possible et 52 le meilleur état (moins de fatigue).
- Les variations de l'invalidité sont mesurées par le score EDSS et l'échelle de Rankin modifiée. L'EDSS est une mesure quantitative de l'invalidité fondée sur un examen neurologique standard. Il s'agit d'une échelle ordinale qui varie de 0 (examen neurologique normal) à 10 points (décès) et qui augmente par tranche de demi-point lorsqu'un score EDSS de 1 est atteint. Les étapes 1,0 à 4,5 de l'EDSS désignent les personnes qui sont pleinement ambulatrices, alors que les étapes 5,0 à 9,5 désignent un handicap ambulateur. L'échelle de Rankin modifiée est une échelle rapportée par le clinicien qui mesure le degré d'invalidité ou de dépendance dans les activités quotidiennes des personnes qui souffrent d'un trouble neurologique. L'échelle varie de 0 (aucune invalidité) à 6 (décès).
- Les variations à la qualité de vie liée à la santé sont mesurées au moyen du questionnaire sur la santé court en 36 points (SF-36, pour *Short Form-36*) et du questionnaire EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D).
- Les effets néfastes.

Dans les deux essais, le critère d'évaluation principal est le délai avant la première rechute confirmée selon la définition du protocole dans la population en intention de traiter (IDT).

Efficacité

Dans le sous-groupe de patients séropositifs pour des anticorps anti-AQP4 de l'étude 898, 43 % des patients recevant le placebo et un immunosuppresseur et 11 % de ceux recevant le satralizumab et un immunosuppresseur ont présenté une rechute confirmée selon la définition du protocole, le RRI étant de 0,21 (IC à 95 % de 0,06 à 0,75; $P = 0,0086$, sans ajustement du risque d'erreur de type I). Dans le sous-groupe correspondant de l'étude 900, 57 % des patients recevant le placebo et 22 % de ceux recevant le satralizumab ont présenté une rechute confirmée selon la définition du protocole, le RRI étant de 0,26 (IC à 95 % de 0,11 à 0,63; $P = 0,0014$, sans ajustement du risque d'erreur de type I). D'après les observations des cliniciens experts, ces différences sont considérées comme étant d'importance clinique.

Dans le sous-groupe de patients séropositifs pour des anticorps anti-AQP4 de l'étude 898, 68 % des patients recevant le placebo et 41 % de ceux recevant le satralizumab ont présenté une rechute clinique (RRI de 0,53; IC à 95 % de 0,25 à 1,12; $P = 0,092$, sans ajustement du risque d'erreur de type I). Dans le sous-groupe correspondant de l'étude 900, 61 % et 46 % des patients des groupes recevant le placebo et le satralizumab, respectivement, ont présenté une rechute clinique, le RRI étant de 0,51 (IC à 95 % de 0,25 à 1,03; $P = 0,056$, sans ajustement du risque d'erreur de type I).

Les résultats indiquent une réduction du taux de rechute annualisé (TRA) avec le satralizumab comparativement au placebo dans l'étude 898 (rapport du TRA = 0,3; IC à 95 % de 0,1 à 0,8; $p = 0,018$, sans ajustement du risque d'erreur de type I), mais pas dans l'étude 900 (rapport du TRA = 0,3; IC à 95 % de 0,1 à 1,1; $P = 0,067$, sans ajustement du risque d'erreur de type I). Ces résultats sont considérés comme des résultats complémentaires appuyant les effets du satralizumab sur les rechutes puisque le TRA est rapporté pour l'ensemble de la population en IDT seulement et pas pour le sous-groupe séropositif pour des anticorps anti-AQP4, et que les patients ont été censurés au moment de leur première rechute et qu'ainsi les rechutes subséquentes n'ont pas été enregistrées, de sorte que le TRA est probablement sous-estimé.

Aucune différence statistiquement significative n'a été détectée entre les groupes pour ce qui est de la variation du score à l'ÉVA de la douleur ou du score FACIT-F entre le début de l'étude et la semaine 24 pour toute la population en IDT dans les deux études (critères d'évaluation secondaires). Les données sur la douleur et la fatigue du sous-groupe séropositif pour des anticorps anti-AQP4 sont semblables aux résultats des populations globales des études.

Les essais ne font pas état de la qualité de vie liée à la santé ni de l'invalidité dans le sous-groupe séropositif pour des anticorps anti-AQP4. Aucune différence n'a été relevée entre les groupes d'après la population en IDT dans l'une ou l'autre des études pour ce qui est de la variation à partir du début de l'étude du score EDSS, du score à l'échelle de Rankin modifiée, de l'acuité visuelle, de l'EQ-5D ou du SF-36.

Effets néfastes (innocuité)

Le pourcentage de patients ayant subi un événement indésirable varie de 75 % à 95 % dans les groupes recevant le placebo et de 90 % à 92 % dans les groupes recevant le satralizumab. Après l'ajustement en fonction de la durée du suivi, le taux d'événements indésirables est de 495 à 514 événements par 100 personnes-années (PA) parmi ceux recevant le placebo, et de 474 à 485 événements par 100 PA parmi ceux recevant le satralizumab.

Les événements indésirables les plus courants sont les infections urinaires, les infections des voies respiratoires supérieures, les céphalées, la rhinopharyngite et les réactions liées à l'injection. Le taux d'infections varie de 150 à 163 événements par 100 PA parmi ceux recevant le placebo, et de 100 à 133 événements par 100 PA parmi ceux recevant le satralizumab.

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez de 16 % à 21 % des patients recevant le placebo et chez de 17 % à 19 % des patients recevant le satralizumab, le taux d'événements indésirables graves étant respectivement de 15 à 20 événements par 100 PA et de 12 à 17 événements par 100 PA. Davantage de patients ont arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable dans l'essai incluant un traitement d'appoint (étude 898 : placebo = 12 %; satralizumab = 7 %) que dans l'essai portant sur le traitement en monothérapie (étude 900 : placebo = 3 %; satralizumab = 2 %).

Aucun cas de décès, d'hépatotoxicité ou d'anaphylaxie n'a été rapporté dans l'une ou l'autre des études.

Preuves indirectes

Le promoteur a soumis une CTI qui estime l'innocuité et les effets thérapeutiques relatifs du satralizumab par rapport à ceux de l'éculizumab ou de l'inébilizumab, ce dernier n'étant actuellement pas offert au Canada. Des méthodes de méta-analyse en réseau (MR) bayésienne ont été utilisées pour combiner les données de quatre ECR, dont une analyse par sous-groupes de patients séropositifs pour des anticorps anti-AQP4. Les résultats de la MR pour ce qui est du délai avant la première rechute selon la définition du protocole ne montrent pas de différence entre le satralizumab et l'éculizumab, ni entre le satralizumab et le placebo, et les intervalles de crédibilité de 95 % sont larges, ce qui indique une précision limitée des estimations de l'effet du traitement. Une tendance similaire dans les résultats a été observée pour les analyses du TRA, la proportion de patients n'ayant pas subi de rechute à la semaine 48, la variation du score EDSS à la semaine 48, le retrait en raison d'un événement indésirable, et le taux d'infections graves.

Bien que la MR ait été menée au moyen de méthodes statistiques acceptées, il y a de nombreuses différences entre les populations et les méthodologies des études, les modificateurs de l'effet et la définition des critères d'évaluation qui n'ont pas été prises en compte adéquatement. Compte tenu de ces limites et du réseau épars employé pour la méta-analyse, les résultats sont hautement incertains et aucune conclusion ne peut être tirée sur l'innocuité et l'efficacité comparatives du satralizumab et de l'éculizumab chez les patients atteints du TSNMO séropositifs pour des anticorps anti-AQP4.

Cout et rapport cout/efficacité

Au prix proposé de 9 450 \$ par seringue préremplie, le cout annuel du satralizumab par patient est de 132 300 \$ la première année et de 122 850 \$ les années subséquentes.

Le promoteur a soumis deux analyses cout/utilité évaluant le satralizumab, avec ou sans traitement d'entretien par un immunosuppresseur, dans le traitement de l'adolescent ou de l'adulte atteint du TSNMO séropositif pour des anticorps anti-AQP4.

Le satralizumab en monothérapie a été comparé à l'absence de traitement dans un modèle, et le satralizumab en combinaison avec un immunosuppresseur d'entretien (c.-à-d. l'azathioprine, le mycophénolate mofétil ou un corticostéroïde) a été comparé aux immunosuppresseurs d'entretien seuls dans le second modèle. L'analyse économique a été menée du point de vue du payeur de soins de santé du secteur public sur un horizon temporel de la vie entière (défini comme étant de 50 ans). Les modèles cout/utilité partagent une structure de Markov commune dans laquelle les états de santé sont définis par le score EDSS afin de refléter les répercussions des rechutes sur la gravité de la maladie et la qualité de vie liée à la santé. Le modèle comprend 10 états de santé EDSS (c.-à-d. EDSS 0 à 9) ainsi qu'un état de santé absorbant représentant le décès. Au début du modèle, les patients avaient divers scores EDSS; après chaque cycle, ils pouvaient soit rester dans le même état EDSS (reflétant une maladie stable), subir une rechute (c.-à-d. transiter vers un état EDSS plus élevé) ou décéder. Les patients ne pouvaient pas améliorer leur état (c.-à-d. transiter vers un score EDSS plus faible) après s'être remis d'une rechute et l'on supposait qu'ils poursuivaient leur traitement par le satralizumab jusqu'à l'arrêt du traitement. L'efficacité du traitement a été mesurée par le délai avant la première rechute confirmée selon la définition du protocole en utilisant les données de l'étude 900 pour le satralizumab comparativement à l'absence de traitement et de l'étude 898 pour le satralizumab combiné à un immunosuppresseur comparativement aux immunosuppresseurs seuls. L'état de santé et les valeurs d'utilité associées aux soignants sont dérivés des études 898 et 900 et de la littérature publiée. La fréquence des événements indésirables est basée sur les données des études 898 et 900.

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

- Les analyses cout/utilité soumises ne reflètent pas entièrement la place prévue du satralizumab dans le traitement. Étant donné l'absence de données cliniques comparant le satralizumab seul aux immunosuppresseurs seuls, le rapport cout/efficacité du satralizumab comparativement aux immunosuppresseurs demeure inconnu.
- La définition de rechute utilisée par le promoteur dans le modèle est basée sur le processus décisionnel d'un comité indépendant, ce qui ne reflète pas la pratique canadienne.
- L'évolution naturelle a été modélisée d'après l'EDSS; cependant, la validité et la fiabilité de cette approche chez les patients atteints du TSNMO sont inconnues. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont soulevé des réserves quant aux bases de données choisies pour orienter les estimations de l'évolution naturelle : les années de vie attendues sont probablement surestimées dans les deux groupes de traitement.
- Des désutilités associées aux soignants ont été appliquées, ce qui ne concorde pas avec la perspective du payeur de soins de santé du secteur public.
- La fréquence des événements indésirables est fondée sur les études cliniques respectives. Bien que moins d'événements indésirables aient été observés dans le groupe recevant le satralizumab et un immunosuppresseur que dans le groupe recevant seulement un immunosuppresseur dans l'étude 898, ces différences sont probablement attribuables au hasard et ne seraient peut-être pas observées dans la pratique clinique.

L'ACMTS a tenté d'aborder les limites cernées dans les deux modèles économiques en changeant la définition de la rechute et en retirant les désutilités associées aux soignants. De plus, pour le modèle économique du satralizumab combiné à un immunosuppresseur comparativement aux immunosuppresseurs seuls, l'ACMTS suppose qu'il n'y a pas de différence dans la fréquence des événements indésirables entre les groupes. Dans le scénario de référence de l'ACMTS, le RCED du satralizumab est de 337 535 \$ par AVAQ comparativement à l'absence de traitement et le RCED du satralizumab combiné à un immunosuppresseur est de 752 179 \$ par AVAQ comparativement aux immunosuppresseurs. Une réduction du prix de 80 % est requise pour le satralizumab en monothérapie et de 89 % pour le satralizumab en combinaison avec un immunosuppresseur afin que le médicament soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ.

L'ACMTS n'a pas été en mesure d'aborder les limites inhérentes au modèle économique et les incertitudes découlant de la surestimation des années de vie. Fait à noter, les analyses économiques n'abordent pas le rapport cout/efficacité du satralizumab comparativement aux immunosuppresseurs.

Membres du CCEM

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

Réunion du 17 mars 2021

Absences

Aucune.

Conflits d'intérêts

Aucun.

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.

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.