



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Ravulizumab (Ultomiris)

Indication : Dans le traitement de la myasthénie généralisée avec anticorps dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine chez l'adulte.

Promoteur : Alexion Pharma

Recommandation finale : Ne pas rembourser.

Résumé

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

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Ultomiris dans le traitement de la myasthénie généralisée avec anticorps dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine chez l'adulte

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

- Bien que des données probantes tirées d'un essai clinique (essai CHAMPION) donnent à penser qu'Ultomiris contribuerait à des améliorations dans la réalisation des activités de la vie quotidienne et à une diminution de la gravité de la maladie après 26 semaines, on ne sait pas si le traitement par immunosuppresseurs était optimisé au moment de l'admission à l'essai. Les patients du groupe d'Ultomiris et du groupe du placebo ont reçu des doses stables d'immunosuppresseurs; toutefois, on ignore si ces traitements étaient optimisés dans les deux groupes. Dans l'essai CHAMPION, les critères d'admissibilité définissant la durée du traitement par immunosuppresseurs et la durée d'administration de doses stables d'immunosuppresseurs sont inférieurs aux délais de réponse maximale, selon des cliniciens experts consultés par l'ACMTS. Bien que certaines données probantes (délai moyen depuis le diagnostic de myasthénie, durée moyenne du traitement par corticostéroïdes) soient disponibles, en l'absence de renseignements sur la dose, on ignore si le traitement par corticostéroïdes était optimisé au moment de l'admission à l'essai.
- D'après les commentaires des groupes de cliniciens et de défense des intérêts des patients, il existe un besoin non comblé chez les patients symptomatiques dont la myasthénie généralisée n'est pas jugée réfractaire aux immunosuppresseurs. Bien que certaines données probantes tirées de l'essai CHAMPION aient été présentées pour [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]. Il y a un besoin à combler de traitement efficace de la myasthénie généralisée, mais l'essai CHAMPION n'avait pas pour critère que la maladie soit réfractaire chez les patients admis. Par conséquent, le nombre de patients de l'essai CHAMPION dont la maladie était réfractaire est incertain, et on ignore si les résultats obtenus lors de l'essai seraient identiques chez des patients atteints de myasthénie généralisée réfractaire. La capacité connue d'Ultomiris à combler les besoins des patients dont la maladie

Résumé

est réfractaire aux immunosuppresseurs est donc limitée par le plan de l'essai CHAMPION, où Ultomiris était utilisé plus tôt dans le paradigme de traitement de la myasthénie généralisée et où il n'y avait pas de critère de sélection de maladie réfractaire aux immunosuppresseurs.

- L'essai CHAMPION n'a pas permis de produire de données probantes sur l'innocuité ou l'efficacité d'Ultomiris par rapport à d'autres traitements utilisés en pratique clinique comme le rituximab, l'administration intraveineuse d'immunoglobulines ou la plasmaphérèse thérapeutique. On ignore donc quel serait le bénéfice du traitement par Ultomiris comparativement aux traitements utilisés en pratique clinique.
- D'autres types de données probantes (comparaisons de traitements indirectes et étude observationnelle) [REDACTED].

Autres renseignements

Qu'est-ce que la myasthénie généralisée?

La myasthénie est une affection qui provoque une faiblesse musculaire. Chez certains patients, les symptômes ne se limitent qu'aux muscles des yeux (myasthénie oculaire); toutefois, la plupart des patients reçoivent un diagnostic de myasthénie généralisée ou leur état évolue en quelques années vers la myasthénie généralisée, qui touche la tête et le cou ainsi que d'autres muscles. Les symptômes sont les paupières tombantes et la diplopie, la modification de l'expression faciale, la difficulté à mastiquer et à avaler la nourriture, la difficulté à parler et, dans les cas plus graves de la maladie, la difficulté à bouger les membres et à respirer.

Besoins non comblés en contexte de myasthénie généralisée

Chez la plupart des patients atteints de myasthénie généralisée, la maîtrise des symptômes est obtenue par un traitement de référence; toutefois, chez certains, aucun de ces traitements ne fonctionne. Le nombre d'options thérapeutiques est donc restreint chez ces patients.

Combien coûte Ultomiris?

On s'attend à ce que le coût du traitement par Ultomiris varie en raison de sa posologie établie en fonction du poids et des différences de coûts entre la première année de traitement et les années suivantes. Ultomiris coûte de 569 140 \$ à 685 887 \$ la première année et de 474 284 \$ à 569 140 \$ les années suivantes.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser le ravulizumab dans le traitement de la myasthénie généralisée avec anticorps dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine (anti-RACH) chez l'adulte.

Justification

Les données probantes tirées d'un essai clinique randomisé de phase III, multicentrique et mené à double insu contre placebo (essai CHAMPION) laissent entendre que l'administration du ravulizumab dans le traitement de la myasthénie généralisée avec anticorps anti-RACH chez l'adulte contribue à des améliorations statistiquement significatives et potentiellement importantes sur le plan clinique dans la réalisation des activités de la vie quotidienne et à une diminution statistiquement significative et potentiellement importante sur le plan clinique de la gravité de la maladie après 26 semaines, par rapport au placebo. Les patients des deux groupes de l'essai CHAMPION ont reçu des doses stables d'immunosuppresseurs; toutefois, dans les deux groupes, on ignore si ces traitements étaient optimisés. L'essai CHAMPION n'a pas permis de produire des données probantes sur l'efficacité ou l'innocuité du ravulizumab par rapport à des comparateurs pertinents (p. ex., rituximab, immunoglobulines par voie intraveineuse, plasmaphérèse thérapeutique). L'essai CHAMPION ne permettait pas les ajustements thérapeutiques, [REDACTED], et, en l'absence de renseignements sur la dose, on ignore si cela dénote une posologie optimisée. Un besoin est à combler en matière de traitement efficace chez les patients atteints de myasthénie généralisée réfractaire. Toutefois, l'essai CHAMPION n'avait pas pour critère une maladie réfractaire chez les patients admis; on ne connaît donc pas la proportion de patients de l'essai chez qui la maladie était réfractaire. Il y aurait également un besoin à combler chez les patients qui demeurent symptomatiques et dont la myasthénie généralisée n'est pas jugée réfractaire aux immunosuppresseurs; toutefois, une lacune dans les données probantes subsiste concernant la comparaison entre le ravulizumab et le traitement par immunosuppresseurs optimisé en ce qui a trait à l'efficacité, à la durabilité de l'effet ou à l'innocuité chez cette population de patients. [REDACTED]

Les patients soulèvent le besoin de nouveaux traitements pouvant atténuer l'intensité des exacerbations de la myasthénie généralisée, contribuer au maintien de leur autonomie et prévenir l'hospitalisation, et ils souhaitent des traitements présentant peu d'effets secondaires et dont l'administration est pratique (p. ex., prise orale une fois par jour, facile à avaler, délai d'action rapide et longue durée d'action). Le ravulizumab serait plus pratique sur le plan de l'intervalle entre les perfusions qui est plus long chez une sous-population (p. ex., pouvant être comparé à certains schémas d'administration intraveineuse d'immunoglobulines); toutefois, le ravulizumab ne répond pas au désir d'un traitement par voie orale facile à avaler ni à d'autres besoins soulevés par les patients. L'effet du ravulizumab sur l'hospitalisation est incertain en raison de la nature exploratoire du critère d'évaluation analysé.

Points de discussion

- Le promoteur demande une reconsidération de la recommandation provisoire de ne pas rembourser le ravulizumab dans le traitement de la myasthénie généralisée avec anticorps anti-RACH chez l'adulte. Le CCEM s'est penché sur chacune des questions soulevées par le promoteur dans sa demande de reconsidération.
- En ce qui concerne le paradigme thérapeutique et le traitement de référence actuels, on traite d'abord les symptômes de la myasthénie généralisée par des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE), puis par des corticostéroïdes et des immunosuppresseurs si le soulagement des symptômes par les inhibiteurs de l'AChE n'est pas suffisant. Selon les cliniciens experts, la réponse maximale au traitement par les immunosuppresseurs survient généralement dans les deux à six mois suivant le début du traitement. Par la suite, une diminution lente et graduelle de la dose de corticostéroïdes est amorcée (optimisation du traitement par immunosuppresseurs). Bien que l'essai CHAMPION permettait la prise concomitante de médicaments, comme des inhibiteurs de l'AChE, des immunosuppresseurs (corticostéroïdes, azathioprine, mofétilmycophénolate, méthotrexate, tacrolimus, cyclosporine, cyclophosphamide) et un traitement de secours (p. ex., corticostéroïdes à fortes doses, immunoglobulines par voie intraveineuse ou plasmaphérèse thérapeutique), les patients admis à l'essai qui prenaient des corticostéroïdes ou suivaient un traitement par immunosuppresseurs devaient, selon le protocole, conserver le même schéma posologique. Le CCEM reconnaît que certaines exceptions concernant des modifications de doses ou de schémas d'administration étaient autorisées (p. ex., modification du schéma posologique en raison d'effets toxiques ou d'effets secondaires connus associés à l'immunosuppresseur).
- Au cours de la réunion de reconsidération, le CCEM note que dans l'essai CHAMPION, [REDACTED]
[REDACTED]. En l'absence de renseignements sur la dose, on ignore si cela indique que les patients ne recevaient pas la posologie optimisée avant leur admission à l'essai ou s'il s'agissait du traitement de référence.
- Au cours de la réunion de reconsidération, le CCEM se penche également sur la rétroaction du promoteur, des groupes de cliniciens et des cliniciens experts concernant la stabilisation de la posologie au moment de l'admission à l'essai. Dans l'essai CHAMPION, les critères d'admissibilité définissant la durée du traitement par immunosuppresseurs et la durée d'administration de doses stables d'immunosuppresseurs sont inférieurs aux délais de réponse maximale, selon des cliniciens experts consultés par l'ACMTS. Le Comité prend note du temps moyen écoulé depuis le diagnostic de myasthénie et de la durée moyenne du traitement par corticostéroïdes. Toutefois, en l'absence de renseignements sur la dose, on ne sait toujours pas si le traitement par corticostéroïdes était optimisé au moment de l'admission à l'essai. Dans les antécédents thérapeutiques relevés pour l'essai CHAMPION (remontant à deux ans avant la période de sélection), 5 % des patients n'avaient suivi aucun traitement par immunosuppresseurs, près du quart des patients n'avaient pris aucun corticostéroïde, près du tiers des patients n'avaient suivi qu'un seul traitement par immunosuppresseurs, tandis que près des deux tiers en avaient suivi au moins deux. Au moment

de la première dose du médicament à l'étude, 10 % des patients ne suivent aucun traitement par immunosuppresseurs, près du tiers des patients ne prennent aucun corticostéroïde, un peu plus de 40 % des patients ne suivent qu'un seul traitement par immunosuppresseurs, tandis que près de la moitié des patients en suivent deux.

- Concernant la rareté de cette affection, malgré sa faible incidence, des options thérapeutiques sont offertes aux patients (p. ex., azathioprine, mofétilmycophénolate, cyclophosphamide, cyclosporine, tacrolimus, méthotrexate, prednisone). Ce ne sont peut-être pas tous les patients de toutes les provinces et de tous les territoires qui ont accès à l'ensemble des options thérapeutiques offertes. Toutefois, les traitements de référence offerts à l'heure actuelle sont généralement efficaces chez la plupart des patients, selon les cliniciens experts.
- Le CCEM délibère sur l'indication approuvée par Santé Canada qui englobe une vaste population de patients, dont ceux n'ayant jamais été traités par des immunosuppresseurs et ceux qui ont déjà reçu un tel traitement, de même que les patients suivant un continuum de gravité de la myasthénie généralisée. Malgré les options thérapeutiques offertes, un besoin est à combler en matière de traitement efficace pour les patients dont la myasthénie généralisée est réfractaire (p. ex., les patients chez qui les symptômes persistent malgré un traitement par des doses acceptables de corticostéroïdes, d'autres traitements par immunosuppresseurs ou une administration intraveineuse chronique d'immunoglobulines ou une plasmaphérèse thérapeutique ou chez qui les doses ou la fréquence de ces traitements ne peuvent être réduites). Les critères d'inclusion de l'essai CHAMPION n'exigent pas que la maladie soit réfractaire, et on ne connaît pas le nombre de patients de l'essai dont la myasthénie généralisée est réfractaire. Par conséquent, on ne peut généraliser directement les résultats de l'essai CHAMPION aux patients dont la myasthénie généralisée est réfractaire, et on ne connaît pas l'ampleur du bénéfice clinique du ravulizumab chez cette population.
- Au cours de la réunion de reconsidération, le CCEM se penche sur la capacité limitée du ravulizumab à occuper le même contexte thérapeutique que celui de l'éculizumab chez les patients dont la maladie est réfractaire aux immunosuppresseurs en raison du plan de l'essai CHAMPION, qui utilise le ravulizumab plus tôt dans le paradigme thérapeutique de la myasthénie généralisée et qui n'a pas pour critère que la maladie soit réfractaire aux immunosuppresseurs chez les patients admis. Par conséquent, le CCEM conclut que l'efficacité du ravulizumab à combler ce besoin chez les patients dont la maladie est réfractaire demeure inconnue.
- Au cours de la réunion de reconsidération, il est question de la capacité du ravulizumab à combler un besoin chez une population qui demeure symptomatique, mais dont la maladie n'est pas nécessairement jugée réfractaire.

. Par conséquent, il subsiste une lacune dans les données probantes concernant la comparaison entre le ravulizumab et le traitement par immunosuppresseurs optimisé en ce qui a trait à l'efficacité, à la durabilité de l'effet ou à l'innocuité chez cette population de patients.

- Le CCEM aborde les besoins des patients et, en particulier, leur désir d'avoir un médicament dont l'administration est pratique (p. ex., prise orale une fois par jour, facile à avaler, délai d'action rapide et longue durée d'action). Bien que le ravulizumab soit administré moins souvent que l'éculizumab (toutes les huit semaines, comparativement à toutes les deux semaines), cet avantage possible du ravulizumab sur le plan de la posologie est difficile à estimer, car à l'heure actuelle, l'éculizumab n'est pas remboursé par les provinces ou les territoires dans le traitement de la myasthénie généralisée avec anticorps anti-RACH chez l'adulte. Par ailleurs, le ravulizumab est administré par voie intraveineuse et non par voie orale. Toutefois, l'intervalle entre deux perfusions de ravulizumab est plus long chez un sous-ensemble de patients que pour certains schémas d'administration intraveineuse d'immunoglobulines.
- Les patients accorderaient de l'importance à une amélioration de la qualité de vie liée à la santé (QVLS). La variation du score au questionnaire MG-QoL15r (*revised 15-item Myasthenia Gravis Quality of Life*) entre le début de l'essai et la 26^e semaine n'est pas statistiquement significative; la variation du score au questionnaire Neuro-QoL (*Neurological Quality of Life*) sur la fatigue entre le début de l'essai et la 26^e semaine a fait l'objet d'une analyse après un résultat antérieur non significatif dans le plan d'analyse statistique hiérarchique, entraînant un risque accru d'erreur de type I. Le score au questionnaire EQ-5D (*EuroQol 5-Dimensions*) est un critère d'évaluation exploratoire et n'a fait l'objet d'aucune analyse statistique en bonne et due forme.

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

Le promoteur présente une demande de reconsidération visant la recommandation provisoire sur le traitement de la myasthénie généralisée avec anticorps anti-RACH chez l'adulte. Il demande que le CCEM reconsidère son examen portant sur le ravulizumab en fonction des points suivants :

- Le plan de l'essai CHAMPION permet une comparaison solide entre le ravulizumab et d'autres traitements de référence pertinents contre la myasthénie généralisée.
- Les besoins à combler sont considérables chez les patients atteints de myasthénie généralisée qui demeurent symptomatiques malgré le traitement, en raison des limites du traitement de référence actuel. Le ravulizumab cible de façon sélective la pathogenèse sous-jacente de la maladie et montre un délai d'action rapide, un bénéfice clinique soutenu et un profil d'innocuité bien toléré qui comble les lacunes actuelles dans la prise en charge des patients atteints de myasthénie généralisée.
- Le promoteur propose que les critères de remboursement du ravulizumab s'harmonisent avec les besoins à combler des patients, la population étudiée la mieux représentée dans l'essai pivot CHAMPION et les commentaires des cliniciens pour assurer un accès aux patients qui en ont le plus besoin, plus particulièrement ceux atteints de myasthénie généralisée qui demeurent

symptomatiques (score au questionnaire MG-ADL [*Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*] ≥ 6 et stades de II à IV selon la classification de la *Myasthenia Gravis Foundation of America* [MGFA]) malgré au moins deux traitements antérieurs par des immunosuppresseurs.

- L'ACMTS surestime l'impact budgétaire potentiel du ravulizumab.

Lors de l'analyse de la demande de reconsidération du promoteur, le Comité a tenu compte des renseignements suivants :

- la rétroaction du promoteur;
- les renseignements issus de la demande initiale au sujet des éléments relevés par le promoteur;
- les commentaires de deux cliniciens experts possédant une expertise du diagnostic et de la prise en charge de la myasthénie généralisée;
- la rétroaction des régimes d'assurance médicaments publics;
- la rétroaction d'un groupe de cliniciens : groupe de cliniciens neuromusculaires du NMD4C (Neuromuscular Disease Network for Canada);
- la rétroaction provenant de deux groupes de défense des intérêts des patients : Dystrophie musculaire Canada et la Canadian Organization for Rare Disorders.

Toute la rétroaction reçue en réponse à la recommandation provisoire de la part des groupes de cliniciens et des régimes publics d'assurance médicaments est disponible sur le site Web de l'ACMTS.

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 Dunskey, Bob Gagné et Morris Joseph, et M^{me} Heather Neville.

Date de la réunion (premier examen) : Le 22 mars 2023

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion (reconsidération) : Le 26 juillet 2023

Absences : Deux membres sont absents.

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, 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 chez un 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 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.