

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Ravulizumab (Ultomiris)

Indication : Ultomiris (ravulizumab pour injection) est indiqué dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne chez l'adulte.

Promoteur : Alexion Pharma Canada

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 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'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'hémoglobinurie paroxystique nocturne chez l'adulte, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Ultomiris ne doit être remboursé que chez les patients qui répondent aux critères actuels de remboursement d'un médicament semblable, l'éculizumab, dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne. Les patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne et recevant déjà un traitement par l'éculizumab, s'ils maintiennent une bonne réponse à ce traitement, devraient pouvoir passer à Ultomiris.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Les modalités de remboursement d'Ultomiris doivent être semblables à celles de l'éculizumab dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne. De plus, le coût du traitement par Ultomiris ne doit pas dépasser celui du traitement par l'éculizumab.

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

- Selon les données probantes issues de deux essais cliniques, Ultomiris n'est pas inférieur à l'éculizumab en matière de maîtrise de l'hémolyse (destruction des globules rouges) au sein des vaisseaux sanguins et d'élimination du besoin de transfusions sanguines.
- Bien que la fréquence des perfusions intraveineuses soit moins importante avec Ultomiris qu'avec l'éculizumab (toutes les 8 semaines contre toutes les 2 semaines), les données probantes ne sont pas suffisantes pour montrer que la qualité de vie liée à la santé est meilleure avec Ultomiris qu'avec l'éculizumab.
- Rien n'indique qu'Ultomiris permet de traiter l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) plus efficacement que l'éculizumab. Par conséquent, le prix d'Ultomiris devrait être établi de manière à ce que le traitement ne soit pas plus cher qu'avec l'éculizumab.
- Si le prix véritablement payé par les régimes publics d'assurance médicaments pour l'éculizumab est inférieur de 1 % à son prix courant accessible au public, Ultomiris serait plus cher que l'éculizumab; une réduction de prix serait alors nécessaire.
- D'après les prix accessibles au public, l'impact budgétaire triennal du remboursement d'Ultomiris serait de 13 180 849 \$.

Autres renseignements

Qu'est-ce que l'hémoglobinurie paroxystique nocturne?

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est une maladie extrêmement rare au cours de laquelle la moelle osseuse produit des globules rouges anormaux qui sont détruits prématurément par le système immunitaire, ce qui entraîne tout un éventail de symptômes et de complications, comme la formation de caillots sanguins potentiellement mortels. On estime qu'il y a environ 0,13 nouveau cas de cette maladie par an pour 100 000 personnes.

Besoins non comblés en contexte d'hémoglobinurie paroxystique nocturne

Certains patients traités par l'éculizumab ne répondent pas bien au traitement, ou le traitement entraîne chez eux une hémolyse en dehors des vaisseaux sanguins. De plus, les perfusions intraveineuses d'éculizumab toutes les 2 semaines représentent un fardeau pour les patients.

Combien coute Ultomiris?

Le remboursement d'Ultomiris devrait coûter aux régimes publics d'assurance médicaments entre 569 140 \$ et 685 887 \$ la première année et entre 474 284 \$ et 569 140 \$ les années suivantes, en fonction du poids du patient.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du ravulizumab dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez l'adulte, sous réserve des conditions énoncées dans le tableau 1.

Justification

D'après deux essais cliniques randomisés (ECR), le traitement par le ravulizumab entraîne un bénéfice clinique analogue à celui de l'éculizumab chez les patients adultes atteints d'HPN. Les résultats de l'essai 301 (N = 246) chez des patients n'ayant jamais été traités et de l'essai 302 (N = 197) chez des patients dont l'hémolyse intravasculaire est maîtrisée adéquatement par la posologie d'éculizumab recommandée dans la monographie montrent la non-infériorité du ravulizumab par rapport à l'éculizumab pour ce qui est du pourcentage de patients réussissant à se passer de transfusion (marge de non-infériorité de 20 % pour la différence moyenne), de la proportion de patients présentant une normalisation du taux de lactate déshydrogénase (LDH) (marge de non-infériorité de 0,39 pour le rapport des cotes dans l'essai 301 et absente du plan d'analyse statistique hiérarchique dans l'essai 302) et de la variation moyenne, en pourcentage, du taux de LDH (marges de non-infériorité de 20 % dans l'essai 301 et de 15 % dans l'essai 302 pour la différence moyenne) pendant 26 semaines de traitement, l'efficacité s'étant maintenue jusqu'à 52 semaines de traitement lors des périodes de prolongation des essais. Les données probantes relatives à la maîtrise des symptômes, comme la diminution de la fatigue, appuient la non-infériorité du ravulizumab par rapport à l'éculizumab. Il existe des besoins à combler en matière de traitements efficaces chez les patients présentant une maîtrise insuffisante de l'hémolyse intravasculaire malgré un traitement par l'éculizumab, de traitements répondant au problème de l'hémolyse extravasculaire (un effet iatrogène de l'éculizumab chez certains patients) et de traitements présentant un fardeau moins lourd (c'est-à-dire s'administrant moins fréquemment ou plus facilement). Le dernier des besoins à combler ressort clairement des observations des patients soumises à l'ACMTS. Sachant que le ravulizumab a le même mode d'action que l'éculizumab, les données soumises sont insuffisantes pour supposer que le ravulizumab répond aux deux premiers besoins. Même si le ravulizumab pourrait répondre au troisième des besoins, étant donnée sa moins grande fréquence d'administration, il n'a pas été possible de vérifier si ce traitement était associé à une meilleure qualité de vie liée à la santé que l'éculizumab en raison de l'absence d'analyse statistique pour le critère d'évaluation touchant cet aspect, du mode ouvert des deux essais cliniques et du manque de données étayant la validité de l'échelle d'évaluation de la qualité de vie liée à la santé utilisée au cours des deux essais menés chez les patients atteints d'HPN.

D'après la nouvelle analyse du scénario de référence réalisée par l'ACMTS, si l'on se fie au prix indiqué par le promoteur pour le ravulizumab et au prix accessible au public pour l'éculizumab, pour une efficacité similaire, le ravulizumab est moins cher que l'éculizumab chez les patients atteints d'HPN. Toutefois, ces résultats dépendent très fortement des hypothèses formulées au sujet du prix de l'éculizumab. En effet, il suffirait que le prix de l'éculizumab remboursé soit inférieur de 1 % au prix accessible au public pour que le ravulizumab revienne plus cher. D'après les données cliniques probantes disponibles, le ravulizumab est non inférieur à l'éculizumab; par conséquent, rien ne justifie un surcout pour le ravulizumab.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce, renouvellement, arrêt et prescription	
1. Le remboursement se fait selon les mêmes modalités que pour l'éculizumab pour ce qui est de l'amorce, du renouvellement, de l'arrêt et de la prescription du traitement, avec l'ajout de la condition 2 pour l'amorce du traitement et de la condition 3 pour la prescription.	Étant donné le manque de données appuyant une efficacité supérieure du ravulizumab par rapport à l'éculizumab, le CCEM estime qu'il est convenable de rembourser le ravulizumab selon les modalités actuelles de remboursement de l'éculizumab par les régimes publics d'assurance médicaments du Canada.
Amorce du traitement	
2. Le remboursement du ravulizumab n'est pas offert aux patients ayant présenté une réponse initiale insuffisante à l'éculizumab ou chez qui ce traitement a échoué à la posologie recommandée par Santé Canada.	Il n'existe pas suffisamment de données probantes pour appuyer l'éventuel bénéfice clinique offert par le ravulizumab chez les patients ne répondant pas ou plus à l'éculizumab.
Prescription	
3. Le ravulizumab est prescrit uniquement à la posologie recommandée par Santé Canada.	Les patients traités par le ravulizumab lors des essais 301 et 302 ont reçu la posologie recommandée dans la monographie, sans possibilité d'augmenter ni la dose, ni la fréquence d'administration. Il n'existe à l'heure actuelle aucune donnée explicitant l'emploi du ravulizumab à une autre posologie que celle recommandée dans la monographie.
Prix	
4. Le prix du ravulizumab doit être négocié de manière à ce que le coût du traitement pour le régime d'assurance médicaments ne dépasse pas celui du traitement par l'éculizumab, remboursé dans le traitement de l'HPN chez l'adulte.	Aucune donnée clinique ne porte à croire que l'efficacité du ravulizumab est supérieure à celle de l'éculizumab et on ne dispose d'aucune donnée comparant l'efficacité de ces produits à long terme. Il n'existe donc pas suffisamment de données pour justifier un surcoût du ravulizumab par rapport à l'éculizumab chez les patients adultes atteints d'HPN.
Faisabilité de l'adoption	
5. Il faut se pencher sur la faisabilité de l'adoption du ravulizumab.	Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.

HPN = hémoglobinurie paroxystique nocturne

Mise en œuvre

Un résumé des aspects qui pourraient rendre difficile la mise en œuvre d'une recommandation, relevés par le CCEM et les régimes d'assurance médicaments, figure au tableau 2.

Tableau 2 : Conseils de mise en œuvre du CCEM

Condition du tableau 1	Considérations et conseils
1	Les patients recevant déjà un traitement par l'éculizumab et présentant une réponse satisfaisante à ce traitement devraient pouvoir passer directement au ravulizumab sans avoir besoin de répondre aux critères d'amorce.
4	Étant donné le cout différentiel des doses d'attaque du ravulizumab, les régimes d'assurance médicaments devront déboursier davantage durant la première année de traitement, tant pour les patients n'ayant jamais été traités et commençant un traitement par le ravulizumab que pour les patients passant de l'éculizumab au ravulizumab. La compensation de ces couts prendra probablement des années si l'on compare les couts totaux du ravulizumab à ceux de l'éculizumab; il s'agit d'un élément à prendre en considération pour le cas où le ravulizumab serait remboursé.

Points de discussion

- Selon le clinicien expert, jusqu'à 20 % des patients qui reçoivent l'éculizumab dans le traitement de l'HPN ont besoin de la dose la plus élevée de ce traitement (1 200 mg) pour obtenir un blocage complet du complément. On ne dispose d'aucune donnée probante appuyant l'efficacité du ravulizumab chez ces patients en particulier, puisqu'ils avaient de grandes chances d'être exclus de l'essai 302 et que les patients ayant participé à l'essai 301 n'avaient jamais été traités. Par conséquent, le ravulizumab ne devrait pas être envisagé comme traitement de deuxième intention chez les patients ne présentant pas une réponse satisfaisante à l'éculizumab à la posologie recommandée par Santé Canada.
- Il est possible que des biosimilaires de l'éculizumab arrivent sur le marché à l'avenir. Il sera donc de plus en plus important d'élaborer des stratégies adéquates en matière de remboursement pour optimiser à la fois l'utilisation des médicaments biologiques novateurs et celle de leurs biosimilaires. Bien que l'efficacité et le rapport cout/efficacité comparatifs de tels biosimilaires par rapport au ravulizumab ne soient pas connus au moment de la présente analyse, le CCEM estime que le ravulizumab risque de ne pas être économique par rapport à un biosimilaire de l'éculizumab si un tel produit devait arriver sur le marché.

Contexte

Santé Canada a autorisé l'usage du ravulizumab dans le traitement de l'HPN chez l'adulte. Le ravulizumab est un inhibiteur du complément terminal qui se lie de manière spécifique à la protéine C5 du complément et inhibe l'hémolyse intravasculaire médiée par le complément terminal. Il est offert sous forme de solution concentrée pour perfusion à 10 mg/ml; le schéma posologique recommandé par Santé Canada consiste en une unique dose d'attaque, suivie, deux semaines plus tard, de la première des doses d'entretien qui sont administrées toutes les 8 semaines. Les doses d'attaque et d'entretien sont établies en fonction du poids du patient, selon trois plages de poids corporel.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- une revue de deux ECR menés chez des adultes atteints d'HPN, deux études de prolongation de longue durée de ces ECR et une sous-étude sur les préférences des patients;
- les observations de patients recueillies par un groupe de défense des intérêts des patients, l'Association canadienne d'hémoglobinurie paroxystique nocturne;
- les commentaires des régimes d'assurance médicaments publics participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires d'un spécialiste clinicien possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement de l'HPN;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations de patients

Un groupe de défense des intérêts des patients, l'Association canadienne d'hémoglobinurie paroxystique nocturne, a soumis des observations. Les renseignements ont été recueillis à l'aide d'entrevues individuelles avec six personnes atteintes d'HPN vivant au Canada ainsi que d'une recherche dans la littérature scientifique. Voici les répercussions négatives de l'HPN qui ont été évoquées : dépendance envers les transfusions fréquentes et difficulté, pour les patients et leurs proches aidants, de poursuivre des études ou de se rendre au travail à cause de la fréquence des consultations cliniques, des transfusions sanguines et des hospitalisations. Selon les observations recueillies, les patients veulent avoir plusieurs choix de traitement, et ils préfèrent le schéma thérapeutique du ravulizumab (toutes les 8 semaines), qui est moins contraignant que celui de l'éculizumab (toutes les 2 semaines); ce schéma permet en effet une amélioration de la qualité de vie et la possibilité de faire de plus longs voyages. Les patients atteints d'HPN, qui sont immunovulnérables, préféreraient en outre se rendre moins fréquemment en clinique pour leurs perfusions dans le contexte de la pandémie actuelle.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Les observations suivantes ont été formulées par un spécialiste clinicien possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement de l'HPN.

L'un des besoins non comblés des patients atteints d'HPN est que la qualité de vie des patients recevant l'éculizumab pourrait être améliorée par une modification du calendrier thérapeutique ou une simplification du mode d'administration du traitement. Par ailleurs, à la posologie de l'éculizumab recommandée dans la monographie de produit et approuvée par Santé Canada dans le traitement de l'HPN, environ 20 % des patients n'obtiennent pas une maîtrise complète des signes et symptômes associés à une inhibition pharmacologique

incomplète de la protéine C5; cet aspect pourrait toutefois être réglé par l'administration de doses plus importantes d'éculizumab. Enfin, le besoin de maîtrise de l'hémolyse extravasculaire des patients qui présentent une anémie significative sur le plan clinique des suites du traitement par l'éculizumab n'est pas comblé; on ne s'attend cependant pas à ce que le ravulizumab soit associé à une amélioration sur le plan de l'hémolyse extravasculaire.

Le ravulizumab a le même mode d'action que l'éculizumab. Si ce traitement était remboursé, il remplacerait l'éculizumab comme traitement de première intention chez la plupart des patients. Parmi les patients qui ont besoin d'un traitement anticomplément, on compte ceux qui présentent un clone HPN confirmé (généralement une taille de clone de globule blanc > 10 %), une hémolyse (c'est-à-dire un taux de LDH > 1,5 fois la limite supérieure de la normale [LSN]) et des symptômes. Presque tous les patients présentant une HPN hémolytique qui sont admissibles à un traitement par l'éculizumab, sinon tous, devraient répondre au traitement par le ravulizumab. Aucun de ces deux traitements ne serait efficace chez la petite proportion de patients d'origine japonaise (environ 3 %) ou chinoise de la dynastie Han (environ 1 %) qui présentent un polymorphisme annulant l'effet de l'éculizumab, puisqu'il n'existe alors pas de cible efficace sur la protéine C5. Pour l'instant, on pourrait privilégier l'éculizumab plutôt que ravulizumab pendant la grossesse, étant donné l'existence de données appuyant l'efficacité et l'innocuité de l'éculizumab; cet état de fait pourrait changer avec l'augmentation de l'expérience clinique sur le ravulizumab.

Une réponse au traitement d'importance clinique devrait comporter une réduction des signes et symptômes (fatigue, dyspnée, douleur abdominale, dysfonction érectile, amélioration de la fonction rénale, etc.) ou une diminution des besoins de transfusion. La réponse est évaluée à la fois au moyen d'un examen des signes et symptômes et à partir des résultats d'analyses biochimiques montrant une réduction de l'hémolyse intravasculaire (taux de LDH < 1,5 fois la LSN), une augmentation du nombre de cellules (taux d'hémoglobine, par exemple) ainsi qu'à l'aide d'autres paramètres (créatinine ou échocardiogramme, notamment). Il est rare d'envisager l'arrêt d'un traitement anticomplément, mais cela peut se faire en cas d'absence de réponse (presque toujours associée au polymorphisme qui annule l'effet de l'inhibition de la protéine C5), de survenue d'effets indésirables graves et persistants (très rares), de progression de la maladie vers une aplasie médullaire grave nécessitant une greffe de moelle osseuse ou de la diminution de la taille du clone HPN à moins de 10 %, si celle-ci s'accompagne d'une disparition de l'hémolyse d'importance clinique.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Tableau 3 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Question de mise en œuvre	Réponse
Amorce du traitement	
<p>Soliris (éculizumab) est remboursé par la plupart des régimes publics d'assurance médicaments; cependant dans la plupart des cas, les critères de remboursement ne sont pas accessibles au public. Pour prendre part aux essais cliniques menés sur le ravulizumab, les patients devaient avoir reçu un diagnostic d'HPN confirmé par une cytométrie de flux, avec une taille de clone pour les granulocytes ou les monocytes d'au moins 5 % avant l'amorce du traitement. Selon les critères actuels d'admissibilité à un traitement par Soliris, il est nécessaire de présenter une taille de clone d'au moins 10 %. Par souci de cohérence, il faudrait appliquer les mêmes critères d'amorce que pour Soliris.</p> <p>Question au clinicien expert : À partir de quelle taille de clone peut-on poser un diagnostic d'HPN?</p>	<p>Le clinicien expert estime que le seuil de taille de clone HPN de 10 % convient probablement, à partir du moment où on accepte une taille de clone d'au moins 10 % soit pour les granulocytes, soit pour les monocytes. En Ontario, les critères actuels ne permettent de prendre en compte que la taille de clone granulocytaire. Or il arrive parfois que des patients atteints d'une maladie évolutive chez lesquels la taille de clone pour les monocytes est bien supérieure à 10 % présentent une taille de clone granulocytaire d'environ 9 %. Par conséquent, le type de clone doit être pris en considération en plus de sa taille dans les critères d'amorce du traitement.</p> <p>Le CCEM partage l'avis du clinicien expert au sujet de l'utilisation d'une valeur seuil de taille du clone de 10 % pour la pose d'un diagnostic d'HPN.</p>
Poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement	
<p>Envisager d'appliquer les mêmes critères de renouvellement que pour Soliris.</p>	<p>Le CCEM convient que les critères de renouvellement du remboursement du ravulizumab devraient être les mêmes que pour Soliris.</p>
Cessation du traitement	
<p>Envisager d'appliquer les mêmes critères de cessation du traitement que pour Soliris.</p>	<p>Le CCEM convient que les critères de cessation du ravulizumab devraient être les mêmes que pour Soliris.</p>
Prescription du traitement	
<p>La dose de Soliris recommandée est de 900 mg par voie intraveineuse toutes les 2 semaines. Toutefois, en cas de crise d'hémolyse, le promoteur a indiqué que la dose pouvait être augmentée à 1 200 mg ou plus toutes les 2 semaines. La dose du ravulizumab est déterminée en fonction du poids et administrée par voie intraveineuse toutes les 8 semaines.</p> <p>Question au clinicien expert : Serait-il possible d'augmenter la dose du ravulizumab?</p>	<p>Selon le clinicien expert, l'expérience acquise avec le ravulizumab est très limitée au Canada, mais celle acquise aux États-Unis porte à croire que certains patients continuent à subir des crises d'hémolyse avec la dose recommandée. Dans de tels cas, le ravulizumab est administré toutes les 7 semaines, voire même toutes les 6 semaines au besoin. Avec l'éculizumab, la tendance est d'augmenter la dose pour maintenir le même calendrier d'administration; cependant, il est difficile de savoir s'il est possible d'augmenter la dose de ravulizumab.</p> <p>Le CCEM s'en remet à l'avis du clinicien expert pour ce qui est de l'augmentation de la dose ou de la réduction des intervalles d'administration du ravulizumab, et indique qu'il n'est pas de son ressort d'effectuer des recommandations au sujet d'un schéma posologique autre que le schéma autorisé par Santé Canada pour le médicament à l'étude.</p>

Question de mise en œuvre	Réponse
Aspects systémique et économique	
<p>Le prix indiqué pour le ravulizumab est de 7 296,67 \$ le flacon, pour un coût annuel de 561 841 \$. On s'attend à ce que des patients passent de Soliris à Ultomiris. Le brevet de Soliris expirera en 2027, et celui du ravulizumab en 2035. Si les patients passent à ce nouvel inhibiteur plus pratique de la protéine C5, alors les économies qui pourraient être obtenues grâce à l'entrée de biosimilaires sur le marché seront perdues.</p> <p>Question au Comité :</p> <p>Selon le rapport d'analyse de l'impact budgétaire, Ultomiris deviendrait rentable à partir de la 4^e année d'utilisation. Ces données sont-elles toujours valables sachant que des biosimilaires pourraient arriver sur le marché à l'avenir?</p>	<p>Le CCEM reconnaît que des biosimilaires de l'éculizumab ou du ravulizumab pourraient arriver sur le marché à un moment donné; on ne dispose cependant pas de renseignements de comparaison de l'efficacité ou des coûts de tels produits biosimilaires à l'heure actuelle.</p>

CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS; HPN = hémoglobinurie paroxystique nocturne

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

Deux études pertinentes, les études ALXN1210-PNH-301 et ALXN1210-PNH-302 (appelées ci-après essai 301 et essai 302, respectivement) ont été incluses dans la revue systématique de l'ACMTS. Dans les deux cas, il s'agissait d'essais cliniques randomisés (ECR) de non-infériorité avec groupes parallèles menés en mode ouvert contre un traitement actif. Les deux essais ont été commandités par Alexion Pharmaceuticals, et la période d'évaluation primaire s'étendait de 2016 à 2018 dans les deux cas. L'essai 301 (N = 246) a été mené chez des patients adultes atteints d'HPN n'ayant jamais été traités, et l'essai 302 (N = 197), chez des patients adultes atteints d'HPN recevant l'éculizumab. Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 entre les groupes du ravulizumab et de l'éculizumab. La non-infériorité du ravulizumab par rapport à l'éculizumab était évaluée pour la possibilité de se passer de transfusions, la fatigue, les crises d'hémolyse, la normalisation du taux de LDH et la stabilisation du taux d'hémoglobine pendant une période d'évaluation primaire de 26 semaines.

Les patients ayant pris part aux deux essais avaient reçu un diagnostic d'HPN confirmé par cytométrie de flux (taille du clone de granulocytes ou de monocytes supérieure ou égale à 5 %); les patients de l'essai 301 présentaient un taux de LDH d'au moins 1,5 fois la LSN et avaient présenté au moins un signe ou symptôme d'HPN au cours des 3 derniers mois. Les patients ayant pris part à l'essai 302 devaient recevoir un traitement par l'éculizumab et présenter un taux de LDH stable depuis au moins les 6 derniers mois. Dans l'ensemble des deux essais, environ la moitié des patients étaient de sexe masculin, la plupart étaient blancs ou d'origine asiatique et l'âge moyen était compris entre 45 ans et 49 ans. Dans l'essai 301, la plupart des patients présentaient un taux de LDH d'au moins 3 fois la LSN et avaient reçu au moins une transfusion au cours de la dernière année. Les patients ayant pris part à l'essai 302 avaient un taux moyen de LDH compris entre 228 U/L et 235 U/L (la LSN

du taux de LDH étant située à 246 U/L), avec entre 12,2 % et 13,4 % des patients ayant reçu au moins une transfusion au cours de la dernière année. Les patients de l'essai 301 avaient reçu le diagnostic il y a moins longtemps (entre 6,4 et 6,7 ans) que les patients de l'essai 302 (entre 11,9 et 12,4 ans), qui recevaient l'éculizumab depuis entre 5,6 et 6,0 ans en moyenne. Une proportion moins importante de patients avaient présenté un événement vasculaire indésirable majeur dans l'essai 301 (entre 13,6 % et 20,7 %) que dans l'essai 302 (entre 22,4 % et 28,9 %).

Efficacité

Les résultats des critères d'évaluation principaux des essais, soit la possibilité de se passer de transfusions, la normalisation du taux de LDH et la variation du taux de LDH en pourcentage, sont résumés dans la présente synthèse. Les autres résultats d'importance clinique (qualité de vie liée à la santé et fatigue) sont également présentés. Quant aux résultats des analyses de l'ensemble des critères d'évaluation principaux et secondaires clés prévues au protocole, ils étaient conformes aux analyses primaires.

Possibilité de se passer de transfusions

La possibilité de se passer de transfusions était l'un des critères d'évaluation principaux de l'essai 301 et un critère d'évaluation secondaire clé de l'essai 302, dont la non-infériorité a été évaluée pour les deux essais selon la méthode d'analyse prédéfinie. Dans l'essai 301, 73,6 % des patients du groupe du ravulizumab et 66,1 % de ceux du groupe de l'éculizumab ont réussi à se passer de transfusions pendant l'ensemble de la période d'évaluation primaire de 26 semaines; la différence moyenne entre le ravulizumab et l'éculizumab était de 6,8 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -4,66 % à 18,14 %). Dans l'essai 302, 87,6 % des patients du groupe du ravulizumab et 82,7 % de ceux du groupe de l'éculizumab ont réussi à se passer de transfusions pendant l'ensemble de la période d'évaluation primaire de 26 semaines; la différence moyenne entre le ravulizumab et l'éculizumab était de 5,5 % (IC à 95 % de -4,27 % à 15,68 %). La non-infériorité a été établie dans les deux essais, puisque la valeur inférieure des IC à 95 % était supérieure à -20 % dans les deux cas.

Hémolyse intravasculaire

La normalisation du taux de LDH était l'un des critères d'évaluation principaux de l'essai 301 et un critère d'évaluation secondaire de l'essai 302. Dans l'essai 301, la proportion de patients ayant atteint une normalisation du taux de LDH entre le 29^e jour et le 183^e jour était de 0,536 (IC à 95 % de 0,459 à 0,612) dans le groupe du ravulizumab et de 0,494 (IC à 95 % de 0,417 à 0,570) dans le groupe de l'éculizumab, avec un rapport des cotes de 1,187 (IC à 95 % de 0,796 à 1,769) pour le ravulizumab par rapport à l'éculizumab. La non-infériorité a été établie puisque la valeur inférieure des IC à 95 % était supérieure à 0,39. Dans l'essai 302, la proportion de patients ayant atteint une normalisation du taux de LDH entre le départ et le 183^e jour était de 0,660 (IC à 95 % de 0,561 à 0,747) dans le groupe du ravulizumab et de 0,708 (IC à 95 % de 0,613 à 0,788) dans le groupe de l'éculizumab, avec un rapport des cotes de 0,801 (IC à 95 % de 0,500 à 1,282) pour le ravulizumab par rapport à l'éculizumab (ce critère n'était pas inclus dans le plan d'analyse statistique hiérarchique).

Le pourcentage moyen de variation du taux de LDH au 183^e jour par rapport au départ était le critère d'évaluation principal de l'essai 302 et un critère d'évaluation secondaire clé de l'essai 301. Une analyse de non-infériorité a été effectuée pour les deux essais, et une analyse de supériorité a été réalisée dans l'essai 302 conformément à la méthode d'analyse prédéfinie. Dans l'essai 302, la différence entre les moyennes des moindres carrés (DMMC) pour la variation du taux de LDH en pourcentage était de -9,21 % (IC à 95 % de -18,84 % à

0,42 %) pour le ravulizumab par rapport à l'éculizumab. La non-infériorité a été établie puisque la valeur supérieure de l'IC à 95 % était inférieure à 15 %. Le pourcentage de variation du taux de LDH était le premier critère de la séquence hiérarchique d'analyse de la supériorité lors de l'essai 302. Le seuil de signification n'a pas été atteint pour ce qui est de la supériorité, et aucune analyse complémentaire n'a été réalisée par la suite. Dans l'essai 301, la DMMC pour la variation du taux de LDH en pourcentage était de -0,83 % (IC à 95 % de -5,21 % à 3,56 %) pour le ravulizumab par rapport à l'éculizumab. La non-infériorité a été établie puisque la valeur supérieure de l'IC à 95 % était inférieure à 20 %.

Qualité de vie liée à la santé

La variation du score de santé globale au questionnaire Core 30 de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-30) entre le départ et la 26^e semaine était un critère d'évaluation secondaire qui ne faisait partie de la méthode d'analyse prédéfinie d'aucun des deux essais. Une augmentation du score de santé globale correspond à une amélioration de l'état de santé. Dans l'essai 301, la variation du score de santé globale des patients des groupes du ravulizumab et de l'éculizumab était de 13,17 (écart-type [É.-T.] de 21,44) et de 12,85 (É.-T. de 21,83), respectivement. Dans l'essai 302, les scores au départ et à la 26^e semaine étaient similaires, et ce, dans les deux groupes, avec une variation du score de santé globale de 1,15 (É.-T. de 16,51) dans le groupe du ravulizumab et de -1,93 (É.-T. de 15,34) dans le groupe de l'éculizumab.

Symptômes d'HPN

La variation du score total à l'échelle FACIT-Fatigue (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) était un critère d'évaluation secondaire clé. Elle fait l'objet d'une analyse de non-infériorité dans les deux essais selon la méthode d'analyse prédéfinie. Les plus bas scores à l'échelle FACIT-Fatigue correspondent à une fatigue plus importante. Dans l'essai 301, la DMMC pour le score total entre le départ et la 26^e semaine était de 7,07 (erreur type de la moyenne [ETM] : 0,77) dans le groupe du ravulizumab, et de 6,40 (ETM : 0,79) dans le groupe de l'éculizumab, pour une différence moyenne de 0,67 (IC à 95 % de -1,21 à 2,55) entre le ravulizumab et l'éculizumab. Dans l'essai 302, la DMMC pour le score total entre le départ et la 26^e semaine était de 2,01 (ETM : 0,697) dans le groupe du ravulizumab, et de 0,54 (ETM : 0,704) dans le groupe de l'éculizumab, pour une différence moyenne de 1,47 (IC à 95 % de -0,21 à 3,15) entre le ravulizumab et l'éculizumab. La non-infériorité a été établie dans les deux essais, puisque les valeurs inférieures des IC à 95 % étaient supérieures à -5 et à -3 dans les essais 301 et 302, respectivement.

Innocuité

La plupart des patients (entre 86,8 % et 88,0 %) des deux groupes de traitements des deux essais ont signalé au moins un événement indésirable (EI). L'EI le plus fréquent était les céphalées; on n'a pas constaté de déséquilibre flagrant en matière d'EI. Des EI graves ont été signalés chez entre 4,1 % et 8,8 % des patients de chacun des groupes de traitements dans les deux essais. Les EI graves les plus fréquents étaient l'hémolyse et la pyrexie; ces EI ont été signalés chez 3,1 % des patients ou moins dans chacun des groupes de traitement. Aucun abandon du traitement à cause d'un EI n'a été à déplorer dans les deux essais. Un patient du groupe de l'éculizumab de l'essai 301 est décédé à cause d'un adénocarcinome pulmonaire pendant la phase de prolongation de l'essai.

Pour ce qui est des effets néfastes notables, des infections graves ont été signalées chez entre 1,0 % et 3,3 % des patients de chacun des groupes de traitements dans les deux essais. Des réactions liées à la perfusion ont été signalées chez entre 3,1 % et 8,8 % des patients de

chacun des groupes de traitements dans les deux essais. Un cas d'apparition d'anticorps antimédicament en cours de traitement a été signalé dans chacun des groupes de traitement de l'essai 301 ainsi que dans le groupe de l'éculizumab de l'essai 302. La concentration de ces anticorps était faible.

Évaluation critique

Les marges préétablies de non-infériorité pour les critères d'évaluation principaux et secondaires clés (excepté possiblement pour la variation en pourcentage du taux de LDH) se fondaient sur une perte de bénéfice dont l'ampleur pourrait ne pas être acceptable sur le plan clinique. Plusieurs facteurs atténuent cependant le risque de perte inacceptable de bénéfice avec le ravulizumab par rapport à l'éculizumab. Tous les critères d'évaluation principaux et secondaires clés ont atteint leurs seuils respectifs de non-infériorité, il y avait très peu de données manquantes, les analyses effectuées selon le protocole concordent avec les analyses primaires pour tous les critères d'évaluation, et un seuil plus ambitieux aurait été atteint pour l'ensemble des critères d'évaluation.

Comme les essais étaient menés en mode ouvert, les résultats qui dépendaient d'une évaluation subjective, comme les scores au questionnaire EORTC QLQ-30 et à l'échelle FACIT-Fatigue, auraient pu être biaisés en faveur du ravulizumab. En outre, la fiabilité, la validité et la sensibilité du questionnaire EORTC QLQ-30 et de l'échelle FACIT-Fatigue restent à caractériser chez les patients atteints d'HPN. Une analyse statistique n'a été effectuée que pour le score à l'échelle FACIT-Fatigue, et pas pour les autres évaluations de symptômes obtenues au questionnaire EORTC QLQ-30.

Le choix des critères d'admissibilité de l'essai 302 faisait en sorte que les patients qui avaient besoin d'une dose plus importante ou d'une plus grande fréquence d'administration de l'éculizumab que celles qui sont recommandées dans la monographie auraient été exclus de l'essai. Bien que ces patients aient été inclus dans l'essai 301, il n'était pas possible d'administrer une autre dose que celle recommandée dans la monographie de l'éculizumab (dose d'entretien de 900 mg) pendant les essais, ce qui pourrait avoir biaisé les résultats de l'évaluation de l'efficacité en faveur du ravulizumab, étant donné la posologie de l'éculizumab utilisée en pratique clinique.

Autres données probantes pertinentes

Description des études

Les résultats de l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité provenant des périodes de prolongation des essais 301 (N = 243) et 302 (N = 191), au cours desquelles les patients ont tous reçu le ravulizumab, ont également été soumis par le promoteur. Ils sont présentés dans le présent rapport pour la période de 26 semaines consécutive à la période de traitement avec répartition aléatoire. Une sous-étude sur les préférences du patient (N = 95), à laquelle les patients de l'essai 302 qui avaient participé à la période de prolongation de cet essai et qui avaient reçu au moins deux doses de ravulizumab pendant cette période de prolongation étaient admissibles, figure également dans la demande soumise par le promoteur. Aux fins de cette sous-étude, un nouveau questionnaire sur les préférences du patient a été élaboré. L'objectif de l'étude était d'évaluer les préférences du patient entre le ravulizumab et l'éculizumab ainsi que de repérer les principaux facteurs influant sur cette préférence.

Effacité

Les résultats des périodes de prolongation de l'essai 301 et de l'essai 302 sont présentés sous forme de statistiques sommaires. Selon ces résultats, l'efficacité, évaluée en fonction de la possibilité de se passer de transfusions, du score à l'échelle FACIT-Fatigue, des crises d'hémolyse, de la normalisation du taux de LDH et de la stabilisation du taux d'hémoglobine, s'est généralement maintenue pendant 26 semaines supplémentaires sous traitement par le ravulizumab à l'issue de la période de traitement à répartition aléatoire.

Les réponses au questionnaire administré lors de l'étude sur les préférences du patient indiquent que dans l'ensemble, 93 % des patients ont préféré le ravulizumab, 43 % d'entre eux justifiant ce choix principalement par la fréquence des perfusions et 23 %, par la qualité de vie globale.

Innocuité

Lors des périodes de prolongation des essais 301 et 302, les profils d'innocuité étaient du même ordre que ceux observés pendant la période de traitement à répartition aléatoire; aucun nouveau problème d'innocuité n'a été décelé. La fréquence des céphalées a diminué entre les deux périodes d'évaluation, et ce dans les deux groupes de traitement des deux essais.

Évaluation critique

Les périodes de prolongation des essais 301 et 302 ne fournissent pas de données probantes sur l'efficacité comparative du ravulizumab et de l'éculizumab : en effet, tous les patients ayant participé à ces périodes de prolongation ont reçu le ravulizumab. De plus, la réduction de la taille de l'échantillon au-delà de 52 semaines de traitement a empêché toute évaluation des résultats après 1 an de traitement, ce qui constitue une lacune étant donné la nature chronique de la maladie.

En raison de plusieurs facteurs limitants repérés dans la sous-étude sur les préférences du patient, des incertitudes substantielles pèsent sur les résultats de cette sous-étude. Parmi ces incertitudes, on compte le manque de données appuyant la fiabilité et la sensibilité du questionnaire, le biais de rappel potentiel étant donné que le ravulizumab était le traitement le plus récent chez l'ensemble des patients, la taille limitée de l'échantillon par rapport à la population de l'essai 302 et l'incertitude quant aux raisons de la réduction de la taille de cet échantillon.

Données probantes économiques

Tableau 4 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Modèle de cohorte markovien
Population cible	Adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), stratifiés selon qu'ils n'avaient jamais reçu de traitement par un inhibiteur du complément ou que leur état était stable sous éculizumab.
Traitement	Ravulizumab
Prix indiqué	Ravulizumab, flacon de 30 ml à 10 mg/ml : 7 296,67 \$
Cout du traitement	En supposant que les patients reçoivent 6,5 administrations par an après la première année, le cout annuel du ravulizumab est compris entre 474 284 \$ et 569 140 \$, en fonction du poids du patient.
Comparateur	Éculizumab
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Horizon temporel de la vie entière (jusqu'à 100 ans).
Principales sources de données	Essai 301 chez des patients n'ayant jamais été traités (cohorte 1) et essai 302 chez des patients stables depuis au moins 6 mois sous la dose d'éculizumab recommandée (cohorte 2).
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • Selon l'examen clinique mené par l'ACMTS, le ravulizumab est non inférieur à l'éculizumab pour tous les critères d'évaluation, y compris ceux utilisés dans le modèle soumis par le promoteur. Aucune conclusion n'a pu être formulée quant à une éventuelle supériorité. Le modèle soumis par le promoteur porte cependant à croire que les patients recevant le ravulizumab obtiendraient de meilleurs résultats que ceux recevant l'éculizumab. Par exemple, sur l'ensemble de la durée du modèle, ils ne subiraient jamais de crise d'hémolyse due à une inhibition incomplète de la protéine C5. • Les états de santé utilisés dans le modèle ne sont pas représentatifs de tous les aspects importants de la maladie qui ont des répercussions sur la qualité de vie des patients, l'utilisation des ressources de santé ou la mortalité, comme les thromboses. • Le promoteur a choisi des valeurs d'utilité propres à un traitement, alors que ces valeurs devraient porter sur les états de santé et non sur des traitements particuliers. Par ailleurs, le promoteur a introduit un gain d'utilité associé à la fréquence réduite des consultations pour l'administration du ravulizumab, ce qui n'a pas été correctement mis en œuvre dans le modèle soumis; d'autre part, l'augmentation de l'utilité était fondée sur une hypothèse, présentant donc une incertitude inhérente. • La probabilité qu'il faille augmenter la dose tant de l'éculizumab que du ravulizumab présente une forte incertitude, étant donné qu'aucun lien entre une dose plus importante et une amélioration de l'efficacité du médicament n'a été établi lors des essais cliniques. De plus, on ne sait pas avec certitude comment s'effectuerait l'augmentation de la dose du ravulizumab ou de l'éculizumab (une dose plus élevée à la même fréquence d'administration, une augmentation de la fréquence d'administration ou l'ajout d'une dose d'éculizumab aux patients recevant le ravulizumab, par exemple).

Aspect	Description
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • L'ACMTS a effectué de nouvelles analyses afin de pallier les limites de la demande du promoteur, en supposant que l'efficacité du ravulizumab est la même que celle de l'éculizumab et que les valeurs d'utilité en matière d'états de santé sont les mêmes pour le ravulizumab et l'éculizumab et en supprimant le gain d'utilité associé à la fréquence des consultations chez les patients recevant le ravulizumab. • Quand on suppose que l'efficacité clinique du ravulizumab est la même que celle de l'éculizumab, le cout total de traitement est moins élevé, ce qui entraîne au final des économies de 13 386 \$. Il n'est pas du tout certain que des économies pourront être réalisées étant donné que celles-ci ne surviendront que beaucoup plus tard (c'est-à-dire que les couts plus élevés de la première année de traitement ou des doses d'attaque de ravulizumab ne seront compensés qu'après 26 ans chez les patients n'ayant jamais été traités et après 34 ans chez ceux ayant déjà reçu un traitement); d'autre part, il suffirait que le cout effectif de l'éculizumab soit seulement 1 % moins élevé que le prix courant accessible au public pour que le ravulizumab soit plus cher que l'éculizumab.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur :

- La population de l'analyse de l'impact budgétaire est représentative de la taille de la population chez laquelle le traitement par l'éculizumab est actuellement remboursé, et non de la population correspondant à l'indication approuvée par Santé Canada pour l'éculizumab ou le ravulizumab.
- L'adoption du ravulizumab devrait être plus importante que celle estimée par le promoteur.
- Le promoteur a supposé qu'aucun nouveau patient atteint d'HPN ne commencerait un traitement par un inhibiteur du complément quand le ravulizumab commencerait à être remboursé, ce qui a été jugé inapproprié. Parmi les nouveaux patients, on s'attend à ce qu'une plus grande proportion commence un traitement par le ravulizumab que ce qui transparait dans les estimations du promoteur.
- En raison de l'approche utilisée par le promoteur en matière de cessation du traitement, le nombre de patients admissibles au traitement dans le scénario de référence n'est pas le même que dans le scénario du nouveau médicament, ce qui ne devrait pas être le cas. Le taux d'abandon du traitement par un inhibiteur du complément a aussi été jugé plus élevé que ce à quoi on pourrait s'attendre.
- Lors de l'analyse de l'impact budgétaire, le promoteur a supposé que 10 % des patients traités par l'éculizumab recevraient une dose supérieure à la dose recommandée de façon permanente, ce qui ne correspond pas à l'analyse pharmacoéconomique des scénarios de référence du promoteur ou de l'ACMTS.
- Le nombre d'administrations de doses d'entretien de ravulizumab pendant la première année a été sous-estimé.
- La répartition des poids des patients utilisée lors de l'analyse de l'impact budgétaire pour déterminer le cout des médicaments est incertaine.

Dans ses nouvelles analyses, l'ACMTS a augmenté la part de marché du ravulizumab, en modifiant le nombre de nouveaux patients admissibles à un traitement par un inhibiteur du complément pour le faire passer de 0 à 14 chaque année, augmenté la proportion de nouveaux patients commençant un traitement par le ravulizumab, utilisé le taux d'abandon du traitement observé lors de l'essai 302, supposé que les doses d'éculizumab n'étaient pas augmentées et supposé que les patients traités par le ravulizumab recevaient 7 doses

d'entretien pendant la première année de traitement. D'après les réanalyses, l'impact budgétaire estimé du remboursement du ravulizumab serait de 6 956 164 \$ la première année, de 3 259 336 \$ la deuxième année et de 2 965 349 \$ la troisième année, pour un impact budgétaire total sur trois ans de 13 180 849 \$. Il est à noter que l'estimation de l'impact budgétaire présente des incertitudes, étant donné que l'estimation sur trois ans de l'ACMTS représente plus du double de l'estimation du promoteur (1 055 670 \$ sur trois ans). Dans l'éventualité où une partie des patients recevant l'éculizumab recevraient une dose supérieure à 900 mg de façon continue, l'impact budgétaire associé au remboursement du ravulizumab serait moins important. Ce scénario part également de l'hypothèse que les patients recevant le ravulizumab n'ont pas besoin de recevoir une dose supérieure à la dose recommandée.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

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, Peter Zed, M^{me} Heather Neville et MM. Dan Dunskey et Bob Gagné

Date de la réunion : Le 15 décembre 2021

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.