

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Édaravone en suspension orale (Radicava)

Indication : Dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique.

Promoteur : Mitsubishi Tanabe 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 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. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Radicava en suspension orale?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Radicava dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA), sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Radicava en suspension orale ne doit être remboursé dans le traitement de la SLA chez l'adulte que dans une population comparable et selon des modalités semblables à celles de Radicava administré par voie intraveineuse dans le même contexte.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Radicava en suspension orale ne doit être remboursé que s'il est prescrit selon les mêmes modalités que Radicava administré par voie intraveineuse, et si son coût pour le régime d'assurance médicaments ne dépasse pas celui de la préparation administrée par voie intraveineuse.

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

- Selon les données probantes issues d'un essai clinique randomisé, la biodisponibilité de Radicava en suspension orale est comparable à celle de Radicava administré par voie intraveineuse chez des personnes en bonne santé. La biodisponibilité y était définie comme étant la mesure de la quantité et la vitesse selon lesquelles une substance active est absorbée, à partir d'une forme pharmaceutique, et atteint la circulation générale pour devenir disponible au site d'action envisagé. Étant donné que la biodisponibilité est comparable, Radicava en suspension orale pourrait ralentir le déclin du fonctionnement physique chez les patients atteints de SLA, comme il est démontré pour Radicava administré par voie intraveineuse.
- Le traitement par Radicava en suspension s'accompagne d'effets secondaires maîtrisables.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, les coûts annuels par patient de Radicava en suspension orale et de Radicava administré par voie intraveineuse sont les mêmes prix courants accessibles au public. Le Comité estime que les données probantes ne justifient pas un coût plus élevé pour Radicava en suspension orale que pour Radicava administré par voie intraveineuse.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Radicava en suspension orale devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 38 millions de dollars sur les trois prochaines années.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la sclérose latérale amyotrophique?

La SLA est une maladie rare et incurable dans laquelle les neurones qui contrôlent les muscles dégénèrent et meurent. Les patients présentent une faiblesse, des secousses involontaires et une raideur des muscles, qui entraînent des difficultés à marcher, à respirer, à avaler et à parler. Les patients ont par la suite besoin d'une assistance en matière de respiration ou de mobilité et 80 % survivent moins de 5 ans après l'apparition des symptômes. Au Canada, environ 3 000 personnes vivent avec la SLA et environ 1 000 décèdent de la maladie chaque année.

Besoins non comblés en contexte de sclérose latérale amyotrophique

Il est besoin de traitements qui ralentissent l'évolution de la SLA, aident les patients à maintenir leur autonomie et prolongent leur survie.

Combien coute Radicava en suspension orale?

On s'attend à ce que le traitement par Radicava en suspension orale coute par patient environ 123 280 \$ la première année, puis 119 600 \$ les années suivantes.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'édaravone en suspension orale dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA), sous réserve des conditions énoncées au tableau 1.

Justification

Selon une étude randomisée en mode ouvert évaluant une seule dose, l'étude MT-1186-J03 (N = 42) examinant la bioéquivalence de la préparation d'édaravone en suspension orale et de celle d'édaravone administré par voie intraveineuse (IV) d'édaravone chez des personnes en bonne santé, l'édaravone oral affiche une biodisponibilité comparable à l'édaravone IV. Puisqu'il a été montré que l'édaravone IV ralentit le déclin de la motricité chez les patients atteints de SLA, une biodisponibilité comparable donne à penser que les mêmes conclusions valent pour l'édaravone oral. Une étude à groupe unique menée en mode ouvert, l'étude MT-1186-A01 (N = 185) évaluant l'innocuité et la tolérabilité à long terme de l'édaravone oral chez des patients atteints de SLA montre que les effets néfastes de l'édaravone oral peuvent être jugés acceptables, et aucune préoccupation majeure en matière d'innocuité n'a été soulevée.

Si l'on se fie au prix indiqué par le promoteur de l'édaravone oral et aux prix accessibles au public de l'édaravone IV, le cout annuel par patient de l'édaravone oral équivaut à celui de l'édaravone IV, et les deux formes affichent une biodisponibilité comparable. Il n'y a pas de données probantes qui laissent entendre que le cout de l'édaravone oral devrait être supérieur à celui de l'édaravone IV.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Instauration, renouvellement, arrêt et prescription		
1. Il est inscrit sur la liste des médicaments assurés selon les mêmes modalités d'instauration, de renouvellement, d'arrêt et de prescription que l'édaravone IV.	Le CCEM estime qu'il est plus pertinent pour le remboursement de l'édaravone oral de respecter les critères actuels des régimes d'assurance médicaments publics pour l'édaravone IV.	Selon les commentaires du clinicien expert, l'édaravone oral serait bénéfique à la fois chez les patients jamais encore traités par l'édaravone et chez ceux qui en ont déjà reçu. L'édaravone oral peut être administré à domicile sans modalités particulières, mais les patients doivent tout de même être suivis par un spécialiste ayant l'expérience de la SLA.
Prix		
2. Le prix de l'édaravone administré par voie orale est négocié de manière à ce que le cout du traitement pour le régime d'assurance médicaments ne dépasse pas celui de l'édaravone IV.	En fonction des prix accessibles au public, le cout annuel par patient de l'édaravone oral équivaut à celui de l'édaravone IV.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Faisabilité de l'adoption		
3. La faisabilité de l'adoption de l'édaravone en suspension orale est examinée.	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, de façon que le remboursement de l'édaravone en suspension orale ne contribue pas à accroître les dépenses des régimes d'assurance médicaments.	—

CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; IV = intraveineuse; SLA = sclérose latérale amyotrophique

Points de discussion

- Dans leurs commentaires, les patients et les cliniciens insistent : l'édaravone oral serait plus facilement accessible aux patients que l'édaravone IV, et son administration réduit les risques d'exposition à des événements indésirables (EI), évitables, associés à la perfusion, et le fardeau associé à l'administration par intraveineuse, tant pour le système de soins de santé que pour les patients atteints de SLA. Toutefois, il n'y a pas de données probantes comparatives appuyant l'innocuité ou l'efficacité de l'édaravone oral, ce qui laisse planer l'incertitude au sujet de son utilité clinique.
- Il n'existe pas de données probantes sur l'utilisation de l'édaravone oral en combinaison avec d'autres médicaments dans le traitement de la SLA.
- Une administration est souhaitée plus pratique que celle par intraveineuse, qui contribue au fardeau, constitue un obstacle dans l'accès au traitement chez certains patients. Toutefois, il n'y a pas de données probantes comparant l'édaravone oral et l'édaravone IV sur les critères comme la préférence des patients, l'adhésion au traitement ou la charge des aidants.
- L'édaravone oral pourrait mener à une adoption plus importante que ce qui est actuellement observé pour l'édaravone IV, ce qui pourrait entraîner l'accroissement de l'impact budgétaire associé à l'édaravone oral, et ce, de plus grande envergure que ce que l'ACMTS laisse entendre; il faudrait en tenir compte dans l'évaluation de la faisabilité de l'adoption.

Contexte

La SLA est une affection neuromusculaire évolutive caractérisée par la dégénérescence des motoneurons inférieurs et supérieurs. Habituellement, le premier symptôme est la faiblesse des membres, mais parfois apparaissent d'abord des symptômes de la forme bulbaire de la maladie comme des difficultés d'élocution et de déglutition. Avec le temps, le fonctionnement d'autres parties du corps, comme d'autres membres ou les muscles respiratoires, s'altèrent. L'affaiblissement progressif des muscles et, en fin de compte, l'insuffisance respiratoire mènent au décès. La SLA est une affection hétérogène sur le plan clinique quant au tableau clinique et au taux de progression. Il n'existe pas de test définitif permettant d'établir un diagnostic de SLA et la période entre l'apparition des symptômes et le diagnostic peut être

longue. On ignore l'étiologie de la maladie. Cependant, des facteurs génétiques sont en cause dans des grappes familiales de cas. Dans une revue systématique canadienne publiée en 2009, on estime que le taux d'incidence de la SLA corrigé en fonction de l'âge est de 2,0 à 2,4 par 100 000 personnes.

À l'heure actuelle, la SLA est incurable. Les traitements de la SLA approuvés par Santé Canada sont notamment le riluzole, le phénylbutyrate de sodium combiné à l'ursodoxicoltaurine, et l'édaravone. Le riluzole, qui s'administre par voie orale, est associé à la prolongation de deux à trois mois de la survie sans trachéostomie chez des patients atteints de SLA. La combinaison de phénylbutyrate de sodium et d'ursodoxicoltaurine, qui s'administre par voie orale, est associée au ralentissement de la détérioration du fonctionnement physique chez des patients ayant reçu un diagnostic définitif de SLA, si les symptômes sont apparus dans les 18 mois précédents. L'édaravone, un piègeur de radicaux libres qui réduirait le stress oxydatif des cellules nerveuses et endothéliales, est actuellement offert pour administration par voie intraveineuse, et ralentirait le déclin fonctionnel moteur chez certains patients atteints de SLA.

L'édaravone en suspension orale est approuvé par Santé Canada dans le traitement de la SLA. La dose recommandée par Santé Canada d'édaravone oral est 105 mg (5 ml) par voie orale ou au moyen d'une sonde d'alimentation (par gastrostomie endoscopique percutanée ou par sonde nasogastrique). Le schéma thérapeutique recommandé commence par un cycle initial d'administration quotidienne pendant 14 jours, suivi d'une période de 14 jours sans administration du médicament. Par la suite, les cycles de traitement comptent l'administration quotidienne pendant 10 jours sur une période de 14 jours, suivis d'une période de 14 jours sans administration du médicament. L'édaravone oral doit être pris le matin après avoir jeuné durant au moins 8 heures; il faut attendre au moins une heure avant de manger ou de boire quoi que ce soit sauf de l'eau. Dans le cas des patients qui ne peuvent pas jeuner pendant la nuit, l'intervalle de jeûne requis peut être raccourci selon le type de repas. Les patients recevant des injections de 60 mg d'édaravone pourraient passer à 105 mg (5 ml) d'édaravone en suspension orale à la même fréquence. En passant à l'édaravone en suspension orale, les patients doivent suivre les recommandations de consommation d'aliments avant ou après la prise de dose.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le CCEM s'est penché sur les renseignements suivants :

- l'examen de deux études cliniques;
- les observations de patients recueillies par un groupe de défense des intérêts des patients, la Société canadienne de la SLA;
- les observations des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer qui prennent part au processus d'examen de l'ACMTS;
- les observations d'un clinicien spécialiste possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement de la SLA;
- les commentaires d'un groupe de cliniciens du Réseau canadien de la recherche sur la SLA (CSLA);
- 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, la Société canadienne de la SLA, a fourni des commentaires dans le cadre de cet examen. Les observations présentées ont été recueillies par une enquête en ligne auprès de 629 patients ou aidants au Québec et en Ontario, de même que d'entrevues téléphoniques auprès de 7 patients ayant déjà reçu l'édaravone oral.

Les répondants indiquent que les symptômes de SLA les plus graves sont notamment des difficultés de mobilité (à la marche et en position debout, entre autres), du mal à saisir et à tenir des objets, des crampes et des spasmes musculaires, de même que la fatigue due à un épuisement musculaire. Ces symptômes sont aussi parmi les plus importants à maîtriser aux yeux des personnes atteintes de SLA, en plus de difficultés à respirer, à parler et à déglutir. Les patients font remarquer que leur vie sociale et familiale, de même que les voyages et les loisirs sont les aspects les plus perturbés. De plus, les aidants de patients atteints de SLA soulignent les répercussions négatives sur le bien-être émotif et psychologique, notamment un sentiment envahissant de chagrin accablant et les problèmes de santé mentale, notamment le stress, l'anxiété, le sentiment d'impuissance et le désespoir. Il est fait mention de perte d'autonomie dans tous les aspects de la vie des patients qui a une incidence importante sur les aidants, car les patients en viennent à avoir besoin d'aide dans toutes les tâches quotidiennes. Les patients et les aidants indiquent avoir expérimenté le traitement par le riluzole ou l'édaravone administré par voie intraveineuse. Les bénéfices du traitement perçus comme étant les plus importants sont de ralentir la progression de la maladie, de préserver la capacité de participer aux activités quotidiennes et de prolonger la survie. L'accès au riluzole et à l'édaravone IV est problématique pour certains patients. En particulier pour l'édaravone, les difficultés évoquées concernent surtout l'administration par intraveineuse, et des préoccupations au sujet de possibles complications, les activités quotidiennes à prévoir en fonction de l'horaire de perfusion, la nécessité d'un cathéter à site d'injection implantable et le mode d'administration contribuent tous à la charge en matière de soins.

Observations de cliniciens

Clinicien expert consulté par l'ACMTS

Le clinicien expert consulté par l'ACMTS dans le cadre de cet examen indique qu'il n'y a pas actuellement de traitement idéal qui prévient la progression de la maladie. Au moment de cet examen, les seuls traitements modificateurs de la maladie approuvés par Santé Canada contre la SLA sont le riluzole et l'édaravone IV, et tous deux n'offrent que des bénéfices modestes pour ce qui est de ralentir la progression de la maladie. L'expert affirme que les patients recevraient habituellement le riluzole en raison de son bénéfice clinique et parce qu'il est facilement administré et bien toléré. Les patients répondant aux critères de la demande de remboursement recevraient ensuite l'édaravone IV en traitement d'appoint.

La prise en charge de la SLA repose principalement sur la maîtrise des symptômes et l'optimisation de la qualité de vie. Le clinicien expert souligne que les patients devraient recevoir un diagnostic et être suivis par un spécialiste de la SLA faisant partie d'une équipe de soins pluridisciplinaire. Il note que les soins usuels comprennent un suivi régulier et une surveillance des paramètres mesurant le bien-être physique, fonctionnel et émotionnel, de même que la qualité de vie. La posologie des médicaments doit être adaptée à l'état de santé de chaque patient, de même qu'aux objectifs de soins, dans une optique de soins palliatifs.

De l'avis du clinicien expert, les patients dont les besoins sont les plus importants sont ceux ayant préservé la capacité d'accomplir au moins une de leurs activités quotidiennes. D'après son expérience, il ne serait pas approprié de recommander aux patients d'essayer d'autres traitements et de connaître un échec avant d'instaurer un traitement par l'édaravone oral. Si on exigeait un échec avéré avant de passer à un autre traitement les patients verraient une progression irréversible de leur maladie qui pourrait être ralentie avec l'administration d'un traitement concurrent. Cette façon de procéder ne serait pas conforme aux données probantes actuelles.

Selon le clinicien expert, l'adoption de l'édaravone IV jusqu'à maintenant est faible, car son administration est effractive et prend du temps. Le clinicien expert est d'avis que l'édaravone oral sera une solution de remplacement bien reçue. En effet, de nombreux patients préfèrent ne pas prendre l'édaravone IV sous sa forme actuelle en raison des difficultés d'administration et des contraintes excessives associées à la perfusion intraveineuse.

Groupe de cliniciens

Un groupe de cliniciens, le Réseau canadien de la recherche sur la SLA (CALS), a soumis des commentaires, lesquels vont dans le sens de l'avis du clinicien expert consulté par l'ACMTS. Le CALS reconnaît le besoin médicaments modificateurs de la maladie contre la SLA visant à ralentir sa progression, et le CALS reconnaît le rôle de l'édaravone oral en pratique clinique en raison de son accessibilité accrue.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les facteurs suivants sont considérés comme pouvant avoir une incidence majeure sur la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'ACMTS pour l'édaravone par voie orale :

- comparateurs pertinents;
- amorce du traitement;
- prescription;
- prestation de soins.

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions de mise en œuvre qui pourraient être soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Questions de mise en œuvre	Réponses
Comparateurs pertinents	
Est-ce que les essais cliniques inclus dans la demande suffisent à établir une efficacité et une efficience équivalentes entre l'édaravone oral et l'édaravone IV?	<p>Le clinicien expert est d'avis que les essais cliniques présentés suffiraient à établir une biodisponibilité comparable, et qu'il n'y a pas de raison de croire que les profils d'efficacité des deux formes du médicament ne seraient pas semblables.</p> <p>Le CCEM note qu'on ne dispose pas de données probantes directes ou indirectes; on présumera donc que l'efficacité de l'édaravone oral et de l'édaravone IV est similaire si les deux formes du médicament sont jugées biodisponibles.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponses
Amorce du traitement	
<p>Le promoteur demande une recommandation pour les patients atteints de SLA, selon les mêmes critères que l'édaravone IV.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il est demandé d'envisager un critère de type « selon les mêmes modalités que l'édaravone IV. » <p>Le CCEM envisagerait-il de mettre à jour la recommandation précédente au sujet du remboursement de l'édaravone IV en la remplaçant par une autre ainsi formulée? Ou encore, la forme orale et les données associées présentées feraient-elles plutôt l'objet d'une nouvelle recommandation?</p>	<p>Le CCEM recommande de rembourser l'édaravone oral selon les mêmes modalités que l'édaravone IV. Il fait aussi remarquer qu'aucune donnée probante présentée dans le rapport n'appuie une recommandation de l'édaravone oral chez une autre population de patients.</p>
Prescription	
<p>Des préoccupations semblables sont évoquées à propos de l'accès à des cliniciens ou de milieux spécialisés de la SLA dans le cas de l'édaravone IV.</p>	<p>De l'avis du clinicien expert, la SLA devrait être prise en charge par un spécialiste dans une équipe pluridisciplinaire. Il précise que l'accès à des spécialistes de la SLA au pays; il ne juge donc pas utile de s'adresser aux médecins de famille. De plus, il évalue que de retarder l'instauration du traitement par l'édaravone est peu susceptible d'influer de façon importante sur le parcours thérapeutique du patient.</p> <p>Le clinicien expert s'attend à ce que l'accès des patients à l'édaravone oral soit plus facile. En effet, l'accès à l'administration par intraveineuse et l'insertion d'un cathéter semi-permanent peuvent poser problème en fonction du lieu de vie du patient. La possibilité d'administration orale permet donc aux patients d'obtenir plus facilement un traitement approprié.</p> <p>Selon la recommandation du CCEM, l'édaravone oral doit être prescrit par un spécialiste ayant l'expérience de la prise en charge SLA, mais le milieu spécialisé n'est plus nécessaire à son administration.</p>
<p>Le critère de prescription de l'édaravone IV était le suivant : « Le suivi du patient relève d'un spécialiste expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge de la SLA. »</p> <p>Pourrait-on envisager d'harmoniser le critère de prescription avec celui de l'édaravone IV, particulièrement à la lumière des essais présentés?</p>	<p>De l'avis du clinicien expert, la SLA devrait être prise en charge par un spécialiste dans une équipe pluridisciplinaire. Il précise que l'accès à des spécialistes de la SLA au pays; il ne juge donc pas utile de s'adresser aux médecins de famille. De plus, il évalue que de retarder l'instauration du traitement par l'édaravone est peu susceptible d'influer de façon importante sur le parcours thérapeutique du patient.</p> <p>Le clinicien expert indique aussi que la première ordonnance et les renouvellements suivants devraient se faire en clinique spécialisée. Il vaut mieux qu'une équipe pluridisciplinaire plutôt qu'un médecin de famille assure la prise en charge continue.</p> <p>Le CCEM recommande d'harmoniser le critère de prescription de l'édaravone oral avec celui de l'édaravone IV.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponses
Prestation de soins	
<p>Offrir une option pour les nouveaux patients.</p> <p>Donner la possibilité pour les patients recevant l'édaravone IV de passer à l'édaravone oral.</p> <p>Cycle initial : Il y a une trousse de départ contenant deux bouteilles de 35 ml (105 mg/5 ml), ce qui suffit à l'administration quotidienne pendant 14 jours, suivie d'une période de 14 jours sans administration du médicament.</p> <p>Cycles suivants : Administration quotidienne pendant 10 jours sur une période de 14 jours, suivie d'une période de 14 jours sans administration du médicament (une bouteille de 50 ml, 105 mg/5 ml).</p> <p>Remarque : éliminer 15 jours après l'ouverture de la bouteille ou, si la bouteille n'est pas ouverte, 30 jours après la date de livraison inscrite sur l'étiquette de la pharmacie.</p> <p>Le calendrier d'administration de l'édaravone est complexe. Les patients qui reçoivent la forme IV devraient subir 134 perfusions au cours de la première année, puis 130 perfusions les années suivantes, dans une clinique spécialisée dans l'administration ou à l'hôpital. L'édaravone oral, administré par voie orale ou au moyen d'une sonde d'alimentation, vise la même population de patients (p. ex. administration à domicile?). Il s'agit du même promoteur que celui de la forme IV, donc, le passage à la forme administrée par voie orale se ferait sans heurts chez les patients recevant déjà la forme IV.</p> <p>Quelle forme prendrait l'accès des patients à ce médicament (p. ex. pharmacie de spécialité, pharmacie d'hôpital)?</p>	<p>Le clinicien expert fait savoir au CCEM que l'édaravone oral serait plus facile d'accès que l'édaravone IV, et qu'il prendra probablement la place de la forme intraveineuse. Le clinicien expert s'attend à ce que l'édaravone oral soit prescrit tant aux patients n'en ayant jamais reçu qu'aux patients déjà traités par l'édaravone, ce qui augmenterait le nombre de patients utilisant ce médicament.</p> <p>Il fait aussi remarquer au CCEM que l'accès à l'édaravone oral pourrait se faire de la même manière que pour l'édaravone IV, c'est-à-dire en pharmacie de spécialité.</p> <p>Le promoteur indique que l'édaravone oral sera fourni exclusivement par le biais d'un réseau de distribution des pharmacies de spécialité d'Innomar. Le médicament sera livré à la pharmacie du patient ou envoyé par la poste à l'adresse choisie par le patient, selon les modalités du même programme de soutien que pour l'édaravone IV.</p>

CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; IV = intraveineuse; SLA = sclérose latérale amyotrophique

Données probantes cliniques

Description des études

Pour étayer l'utilisation de l'édaravone oral comparativement à l'édaravone IV, deux études commanditées par le fabricant sont retenues dans le cadre de cet examen. Une étude randomisée en mode ouvert évaluant une seule dose, l'étude (N = 42), évalue la bioéquivalence de l'édaravone en suspension orale et de l'édaravone IV chez des personnes japonaises en bonne santé. L'étude la concentration plasmatique et urinaire d'édaravone non transformé, sous forme de sulfoconjugué et de glucuroconjugué, ainsi que divers paramètres pharmacocinétiques, notamment la surface sous la courbe concentration plasmatique-temps et la concentration plasmatique maximale après administration (C_{max}) avec la limite de bioéquivalence (de 0,80 à 1,25). L'édaravone oral en suspension orale était administré, à raison de 105 mg la dose.

L'étude multicentrique à un seul groupe d'intervention et menée en mode ouvert MT-1186-A01 (N = 185) évalue l'innocuité et la tolérabilité à long terme de l'édaravone oral chez des patients

atteints de SLA vivant et fonctionnant en autonomie, dont le premier symptôme de SLA a été observé dans les trois ans précédents et dont la capacité vitale forcée (CVF) au départ est d'au moins 70 %. Au moment de l'examen, les résultats à la 24^e semaine étaient disponibles. Les patients recevaient 105 mg d'édaravone en suspension orale administré conformément au schéma thérapeutique approuvé par Santé Canada. L'utilisation concomitante du riluzole était permise tout au long de l'étude.

Efficacité

D'après les conclusions du promoteur, l'étude MT-1186-J03 montre que l'édaravone en suspension orale à 105 mg est bioéquivalente à l'édaravone IV à 60 mg chez les participants japonais en bonne santé de l'étude. Selon cette analyse, l'édaravone oral présentait des SSC_{0-t} et $SSC_{0-\infty}$ équivalentes d'édaravone non transformé comparativement à l'édaravone IV, alors que le rapport des moyennes géométriques et l'intervalle de confiance (IC) à 90 % étaient dans les limites de 0,80 à 1,25. Quant à la C_{max} le rapport des moyennes géométriques et la limite inférieure de l'IC à 90 % ne dépassaient pas les limites prédéterminées, tandis que la limite supérieure de l'IC à 90 % excédait 1,25.

Innocuité

Dans l'étude de bioéquivalence évaluant une seule dose (étude MT-1186-J03), un patient de chaque groupe d'intervention a subi un EI d'intensité légère que le chercheur n'a pas jugé raisonnablement lié aux médicaments à l'étude. L'étude ne fait pas état d'évènements indésirables graves (EIG), d'arrêt de traitement pour cause d'EI ou d'EI d'intérêt.

Les résultats de l'étude à un seul groupe d'intervention portant sur l'innocuité, l'étude MT-1186-A01 menée chez des patients atteints de SLA étaient disponibles pour l'analyse intermédiaire à la 24^e semaine. En tout, 79 % des patients ont subi au moins un EI; cependant, la fréquence de l'arrêt du traitement en raison d'EI est faible (6 %), ce qui laisse entendre que le profil d'innocuité pourrait être acceptable. Des EIG ont été rapportés par 11 % des patients; les EIG les plus couramment déclarés sont probablement liés à la maladie : SLA (n = 5), dyspnée (n = 3) et insuffisance respiratoire (n = 3). Le décès s'est produit chez 6 patients au cours des 24 premières semaines de l'étude; les causes de décès sont l'insuffisance respiratoire (n = 3), la pneumonie (n = 1), le suicide (n = 1) et la SLA (n = 1). Parmi les EI d'intérêt, 8 patients font état de troubles cardiaques. Tous les évènements cardiaques ont été constatés à la suite d'un électrocardiogramme, à l'exception de l'insuffisance cardiaque chez un patient; par conséquent, le promoteur n'y voit pas de raison de s'inquiéter.

Évaluation critique

Les principales limites associées aux essais retenus résident dans le plan de l'étude. Le plan d'étude de bioéquivalence chez des participants en bonne santé et le mode ouvert et non comparatif sont insuffisants pour évaluer l'utilité clinique comparative ajoutée du médicament au sein de la population de patients visée par la demande de remboursement. L'hypothèse principale de la demande stipule que, compte tenu de l'approbation de l'édaravone IV par Santé Canada et de la recommandation de son remboursement par l'ACMTS, il suffit d'établir la bioéquivalence pour déterminer l'utilité clinique de l'édaravone oral. Toutefois, les deux formes (solution pour perfusion et suspension orale) ne peuvent pas être considérées comme étant bioéquivalentes, car chacune correspond à une forme galénique distincte. Il revient à Santé Canada de déterminer si les deux offrent une biodisponibilité comparable de l'édaravone malgré leurs administrations différentes, dans le cadre d'un examen

en bonne et due forme. Bien qu'il y ait un fondement et un précédent à l'hypothèse de biodisponibilité comparable, l'incertitude demeure quant aux véritables effets du traitement de l'édaravone oral, en raison des lacunes du plan d'étude de bioéquivalence (administration en une dose, de l'évaluation des paramètres pharmacocinétiques au moyen d'un intervalle de valeurs estimées suffisantes à l'établissement de l'équivalence) et de l'absence de données probantes comparatives entre les préparations orales et IV.

L'étude de bioéquivalence évaluant une seule dose (étude MT-1186-J03), ne renseigne pas sur l'efficacité d'un schéma thérapeutique d'édaravone oral chez des patients atteints de SLA approuvé par Santé Canada en ce qui concerne les critères d'évaluation importants aux yeux des patients. En raison du mode ouvert et non comparatif de l'étude MT-1186-A01, elle présente un risque élevé de biais et les conclusions qu'on peut tirer des résultats sont limitées. L'absence de données probantes comparatives quant aux critères de motricité, de mobilité, de douleur et de fatigue musculaires, de même que de la difficulté à respirer et à parler, critères les plus importants dans la maîtrise de la SLA, comme l'on rapporté les patients, constitue une lacune majeure.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Au prix indiqué de 9 200 \$ la bouteille de 1 050 mg/50 ml ou de 12 880 \$ l'ensemble de deux bouteilles de 735 mg/35 ml, le cout annuel par patient du traitement par l'édaravone oral est de 123 280 \$ la première année et de 119 600 \$ l'année suivante, ce qui équivaut au cout d'acquisition de l'édaravone IV aux prix courants accessibles au public. L'ACMTS a réanalysé la comparaison des couts effectuée par le promoteur, en tenant compte des couts associés à l'administration IV et à ses EI, différents la première année des années suivantes. Dans cette analyse, où l'on suppose que certains des couts associés à l'administration IV sont pris en charge par le programme de soutien du promoteur, l'édaravone oral est associé à des économies moyennes de 1 649 \$ par patient comparativement à l'édaravone IV la première année, et de 1 105 \$ par patient les années suivantes, pour les payeurs de soins de santé publics canadiens.

La comparaison des couts présume de la similitude clinique de l'édaravone oral et de l'édaravone IV, d'après l'étude de bioéquivalence et l'étude à groupe unique, non comparative, menée en mode ouvert et évaluant l'innocuité, soumises par le promoteur. L'ACMTS n'est pas en mesure de lever les incertitudes quant à l'efficacité clinique et l'innocuité comparatives des deux formes d'édaravone, ou quant aux ententes de prix confidentielles et aux modalités qui pourraient avoir été négociées pour l'édaravone IV.

Impact budgétaire

L'ACMTS relève d'importantes limites dans l'analyse du promoteur : l'utilisation des données internes du promoteur empêche la validation externe; les populations du programme des Services de santé non assurés (SSNA) et du Programme de médicaments de l'Ontario (PMO) ont été mal calculées; l'adoption accrue de l'édaravone qu'entraîne la forme orale pourrait être sous-estimée; la proportion des patients recevant l'édaravone chez qui on administre la forme orale pourrait être sous-estimée. Dans ses réanalyses, l'ACMTS a corrigé l'admissibilité des populations des SSNA et du PMO, ce qui a accru l'adoption de l'édaravone, et accru la proportion des patients recevant l'édaravone chez qui on administre la forme orale. Ces

réanalyses donnent à penser que le remboursement de l'édaravone oral dans le traitement de la SLA, du point de vue des régimes d'assurance médicaments, serait associé à une augmentation budgétaire de 6 266 202 \$ la première année, de 12 861 092 \$ la deuxième année et de 19 582 815 \$ la troisième année, pour un cout différentiel total sur trois ans de 38 710 109 \$. Le cout différentiel sur trois ans du remboursement de l'édaravone oral, du point de vue des régimes d'assurance médicaments, serait de 38 359 198 \$. Ces estimations sont très différentes de celles du scénario de référence du promoteur.

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

Date de la réunion : Le 28 juillet 2022

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.