



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Inébilizumab (Uplizna)

Indication : En monothérapie dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les adultes séropositifs pour les immunoglobulines G antiaquaporine 4 (AQP4-IgG).

Promoteur : Horizon Therapeutics Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.



Résumé

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

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

Quels sont les patients admissibles?

Uplizna ne doit être remboursé que chez l'adulte séropositif pour les immunoglobulines G antiaquaporine 4 (IgG-AQP4) ayant subi au moins une rechute de TSNMO (aussi appelée « poussée ») dans l'année précédant l'amorce du traitement, ou deux rechutes dans les deux années précédentes. Les personnes admissibles ont un score à l'échelle étendue du statut d'invalidité (EDSS, de l'anglais *Expanded Disability Status Scale*) d'au plus 8 points.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Uplizna ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un neurologue possédant une expertise du traitement du TSNMO, et si son coût est réduit afin qu'il ne dépasse pas celui du comparateur le moins cher actuellement remboursé dans le traitement du TSNMO. De plus, le traitement ne doit pas être amorcé pendant une poussée de TSNMO ou être utilisé en combinaison avec le rituximab, le satralizumab, l'éculizumab ou le ravulizumab.

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

- D'après des données probantes issues d'un essai clinique, comparativement au placebo, Uplizna est associé à une augmentation du temps écoulé avant la première rechute de TSNMO et à une diminution de l'aggravation au score à l'EDSS.
- Uplizna pourrait répondre à des besoins importants des patients, comme il réduit le risque de rechute de TSNMO et ralentit la progression de la maladie.
- L'ACMTS n'a pas pu estimer le rapport coût/efficacité d'Uplizna par rapport à un comparateur. Par conséquent, le Comité juge que les données probantes sont insuffisantes pour justifier le coût plus élevé d'Uplizna par rapport aux autres traitements actuellement remboursés dans le traitement du TSNMO.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Uplizna devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 12,5 millions de dollars au cours des trois prochaines années.



Résumé

Cependant, l'impact budgétaire réel est incertain, étant donné que la taille de la population admissible est incertaine.

Autres renseignements

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

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

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

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

Combien coûte Uplizna?

Le traitement par Uplizna devrait coûter environ 230 607 \$ par patient la première année, puis 153 738 \$ les années suivantes.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande le remboursement de l'inébilizumab en monothérapie dans le traitement du trouble du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez l'adulte séropositif pour les immunoglobulines G antiaquaporine 4 (AQP4-IgG), sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Un essai clinique randomisé (ECR) de phase II/III (l'essai N-MOmentum, N = 230) mené en double insu auprès de patients atteints de TSNMO montre que, chez les patients séropositifs pour les AQP4-IgG (N = 213), le traitement par l'inébilizumab entraîne vraisemblablement une augmentation d'importance clinique du temps écoulé avant la première rechute, et une réduction de la proportion de patients dont l'état se détériore selon le score à l'échelle étendue du statut d'invalidité (EDSS, de l'anglais *Expanded Disability Status Scale*) comparativement à l'administration d'un placebo après 197 jours de traitement. Chez les patients séropositifs pour les AQP4-IgG, le rapport des risques instantanés (RRI) pour le temps écoulé avant la première rechute de TSNMO déterminée par un comité décisionnaire est de 0,28 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,12 à 0,42; P < 0,0001). Au jour 197, 87,6 % des patients du groupe recevant l'inébilizumab n'avaient pas connu de rechute, comparativement à 56,6 % de ceux du groupe recevant un placebo, ce qui équivaut à une réduction du risque de 77,3 %. L'ACMTS s'est penchée sur les comparaisons de traitements indirectes présentées par le promoteur et conclut que l'inébilizumab n'offre pas d'avantage comparativement à l'éculizumab, et que l'imprécision du RRI estimé empêche de tirer une conclusion définitive quant à la comparaison avec le satralizumab.

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

En raison des limites du modèle pharmacoéconomique, il n'est pas possible d'estimer le rapport cout/efficacité différentiel de l'inébilizumab chez les adultes atteints de TSNMO séropositifs pour les AQP4-IgG. Le CCEM a donc examiné les résultats d'une analyse comparant uniquement les couts des médicaments. Si l'on se fie aux prix accessibles au public pour les comparateurs, l'inébilizumab coûte plus cher que le rituximab utilisé hors indication et le satralizumab, et moins cher que l'éculizumab. Comme on ne peut tirer de conclusion sur l'efficacité comparative de l'inébilizumab par rapport aux comparateurs, le cout total du médicament à l'étude ne devrait pas dépasser celui du comparateur le moins cher remboursé dans ce contexte.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Patients adultes atteints de TSNMO séropositifs pour les AQP4-IgG, qui ont connu ≥ 1 poussée dans les 12 mois précédents ou ≥ 2 poussées dans les deux années précédentes.	L'essai N-MOmentum montre que l'inébilizumab procure un avantage chez les patients ayant des antécédents confirmés soit de ≥ 1 poussée aigüe de TSNMO au cours de l'année précédente, ou de ≥ 2 poussées dans les deux années précédentes, ces poussées ayant nécessité un traitement de secours.	Le CCEM constate que les termes « <i>attack</i> » (poussée) et « <i>relapse</i> » (rechute) sont utilisés de façon interchangeable lorsqu'il est question du TSNMO dans la pratique clinique.
2. Le patient a un score à l'EDSS d'au plus 8 points.	Les patients inscrits à l'essai N-MOmentum devaient avoir un score à l'EDSS de 7,5 points ou moins au début de l'étude, ou de 8 dans certaines circonstances (si le chercheur et le moniteur d'étude jugeaient que la personne était assez en forme pour participer à l'étude).	—
3. La durée maximale de la première autorisation est de 12 mois.	L'autorisation de remboursement de 12 mois offre une flexibilité visant à tenir compte des défis pratiques de l'évaluation de la réponse clinique après l'amorce du traitement étant donné l'évolution naturelle du TSNMO.	—
Renouvellement		
4. Le médecin mesure et transmet le score à l'EDSS tous les 12 mois après l'autorisation initiale afin de déterminer si le remboursement de l'inébilizumab doit se poursuivre.	L'évaluation annuelle permet de veiller à ce que le traitement soit utilisé chez les personnes qui en tirent un bénéfice et réduit le risque de traitement inutile. De plus, une évaluation annuelle est raisonnable chez les patients stables d'après l'avis des cliniciens experts.	—
Arrêt du traitement		
5. L'inébilizumab cesse d'être remboursé si le score à l'EDSS du patient est supérieur à 8 points.	L'essai N-MOmentum n'appliquait pas de critères d'arrêt du traitement définis. Étant donné l'évolution naturelle du TSNMO, le CCEM conclut que le traitement préventif des rechutes risque de procurer peu de bénéfices cliniques chez les patients lourdement handicapés, ce qui correspond à un score supérieur à 8 points à l'EDSS.	—
Prescription		
6. L'inébilizumab est prescrit par un neurologue ayant une expertise dans le traitement du TSNMO.	Le diagnostic exact du TSNMO est important pour s'assurer que l'inébilizumab est prescrit aux bons patients. De plus, plusieurs options de traitements doivent être examinées au moment de choisir le traitement le plus approprié.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
7. Le traitement par l'inébilizumab n'est pas amorcé pendant une poussée du TSNMO.	L'inébilizumab vise à prévenir et non à traiter les rechutes du TSNMO. Il n'y a pas de données probantes appuyant une amorce du traitement par l'inébilizumab pendant une poussée.	—
8. L'inébilizumab n'est pas remboursé s'il est utilisé en combinaison avec le rituximab, le satralizumab, l'éculizumab ou le ravulizumab.	Il n'existe pas de données probantes appuyant le recours à l'inébilizumab en combinaison avec le rituximab, le satralizumab, l'éculizumab ou le ravulizumab.	—
Prix		
9. Le prix de l'inébilizumab est négocié de sorte que le cout du traitement pour les régimes d'assurance médicaments ne dépasse pas celui du traitement par le comparateur le moins cher remboursé dans le traitement du TSNMO chez l'adulte séropositif pour les AQP4-IgG.	Les données probantes sont insuffisantes pour justifier un surcout pour l'inébilizumab par rapport au comparateur le moins cher remboursé chez les adultes atteints de TSNMO séropositifs pour les AQP4-IgG. En effet, le Comité conclut que l'inébilizumab n'est pas supérieur à l'éculizumab et ne peut pas tirer de conclusions sur les comparaisons indirectes avec le satralizumab et avec le rituximab hors indication.	—
Faisabilité de l'adoption		
10. La faisabilité de l'adoption de l'inébilizumab est étudiée.	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.	—

AQP4-IgG = immunoglobulines G antiaquaporine 4; CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; EDSS = *Extended Disability Status Scale* (échelle étendue du statut d'invalidité); TSNMO = trouble du spectre de la neuromyéélite optique

Points de discussion

- D'après les observations présentées par les groupes de défense des intérêts des patients, il existe un besoin de traitements accessibles pouvant réduire la fréquence et la gravité des rechutes de TSNMO ainsi que ralentir la progression de l'invalidité, la perte de qualité de vie liée à la santé (QVLS) et la perte d'autonomie qui s'ensuivent. L'inébilizumab pourrait répondre en partie à ces besoins. L'évaluation de certains critères d'évaluation de l'essai N-MOMentum au moyen de l'approche GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) conclut avec un degré de certitude modéré que le traitement par l'inébilizumab serait associé à une probabilité supérieure que les patients n'aient pas connu de rechute après 197 jours, comparativement au placebo. Des données probantes de degré de certitude modéré montrent que, toujours après 197 jours et comparativement au placebo, l'inébilizumab pourrait entraîner une réduction de la proportion de patients dont l'état s'aggrave par rapport au début de l'étude pour ce qui est de l'invalidité mesurée par l'EDSS. Les autres critères d'évaluation secondaires ou exploratoires étudiés lors de l'essai N-MOMentum sont moins

concluants : on n'observe pas d'avantage clair et important associé au l'inébilizumab par rapport au placebo, et l'évaluation GRADE des données probantes révèle un degré de certitude faible à modéré. Ces critères d'évaluation comprennent l'évolution du score d'acuité visuelle à bas contraste, les hospitalisations liées au TSNMO, la QVLS et la douleur. On ne connaît pas avec certitude les raisons de cette incohérence, mais il se peut que la durée de l'essai randomisé soit trop courte pour permettre de détecter des différences d'importance clinique dans ces critères d'évaluation.

- Les patients n'étaient pas admis à l'essai N-MOmentum s'ils avaient reçu le rituximab dans les six mois précédant la visite de sélection et n'étaient pas autorisés à recevoir le rituximab au cours de l'essai. Les cliniciens experts mentionnent que le rituximab est potentiellement utilisé comme traitement de première intention dans la prévention des rechutes du TSNMO. Cependant, on ignore si les résultats de l'essai N-MOmentum peuvent être généralisés aux patients ayant reçu le rituximab récemment.
- Les cliniciens experts mentionnent que la décision d'arrêter le traitement en fonction du score d'invalidité doit reposer sur des facteurs médicaux et non sur des facteurs relatifs au remboursement, comme il est complexe de mesurer l'invalidité en contexte de TSNMO et qu'il n'existe pas d'échelle validée chez cette population. L'EDSS n'est pas validée en contexte de TSNMO et présente des limites lorsqu'il est question d'évaluer l'invalidité de nature autre qu'ambulatoire chez cette population (p. ex. acuité visuelle, autres formes de paralysie). Bien que l'EDSS ne soit pas validé en contexte de TSNMO, elle est utilisée dans la pratique clinique et constitue actuellement le meilleur outil disponible pour évaluer la réponse au traitement.
- Les CTI comprennent des comparaisons indirectes deux à deux ajustées comparant l'inébilizumab au satralizumab et à l'éculizumab, et une analyse de données individuelles des patients comparant l'inébilizumab au rituximab. Les résultats de la comparaison avec le satralizumab sont peu probants. Les CTI laissent entendre que le risque de poussée de TSNMO serait plus élevé avec l'inébilizumab qu'avec l'éculizumab, mais l'ampleur du bienfait est incertaine en raison des vastes intervalles de confiance à 95 %, de l'imprécision des résultats et d'une hétérogénéité intéressante non résolue. La comparaison avec le rituximab ne peut pas être interprétée en raison de limites dans l'analyse inhérentes aux données disponibles, de la description lacunaire de la méthodologie et des résultats ainsi que de décisions méthodologiques peu avisées. Il n'existe pas de données comparant directement ou indirectement l'efficacité et l'innocuité de l'inébilizumab à celles de l'azathioprine, du mofétilmycophénolate ou du ravulizumab.
- Le CCEM aborde le fait qu'il n'y existe pas de données probantes pouvant servir à déterminer l'ordre à suivre entre le rituximab, l'inébilizumab, le satralizumab, l'éculizumab et le ravulizumab ou à établir le bienfondé de passer d'un traitement à un autre, et donc que la place de l'inébilizumab dans l'arsenal thérapeutique est incertaine. De plus, aucune donnée probante n'ont été présentées qui pourraient aider à déterminer l'ordre le plus avantageux sur le plan du rapport coût/efficacité.
- En ce qui concerne la condition relative au prix, le CCEM aborde le fait que le rituximab est le comparateur le moins coûteux inclus dans l'examen, et qu'il est utilisé hors indication. Dans les observations présentées, les cliniciens experts ne considèrent pas le rituximab comme un

comparateur de l'inébilizumab, du satralizumab ou de l'éculizumab dans ce contexte. Les régimes d'assurance médicaments peuvent considérer ou non que le rituximab constitue un comparateur pertinent dans leurs négociations de prix. Pour les régimes ne considérant pas le rituximab comme un comparateur dans leurs négociations, le comparateur le moins cher devrait reposer sur le coût négocié du traitement le moins cher parmi les autres traitements inclus dans cette analyse (satralizumab et éculizumab).

Pour connaître le contenu des sections **Contexte, Sources d'information utilisées par le Comité, Points de vue des parties prenantes, Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

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

Date de la réunion : Le 25 janvier 2024

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.

ISSN: 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, 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. 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. Chaque Partie est titulaire d'une licence non exclusive, limitée, exempte de redevances, mondiale, non transférable, entièrement payée et irrévocable pour utiliser le rapport en appui à ses objectifs, à sa mission et à ses exigences raisonnables d'exploitation.

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 par d'autres lois en vigueur au pays et accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée à la condition 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.