Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

ENSPRYNG[MC]

Traitement du trouble du spectre de la neuromyélite optique

Avis transmis au ministre en avril 2021

Marque de commerce : Enspryng
Dénomination commune : Satralizumab
Fabricant : Roche
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue)
Teneur : 120 mg/ml

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Enspryng[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du trouble du spectre de la neuromyélite optique (TSNMO), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions :

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement du trouble du spectre de la neuromyélite optique chez les personnes âgées de 12 ans ou plus porteuses d'anticorps anti-aquaporine-4 (AQP4)-IgG.

  À l'instauration du traitement, la personne doit avoir eu au moins un épisode dans les 12 derniers mois.

  L'autorisation est donnée pour une dose maximale de 120 mg aux semaines 0, 2 et 4, puis toutes les 4 semaines.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

  Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'une réduction du nombre des épisodes (rechutes), quantifiée de façon explicite et objective.

  Le renouvellement ne sera pas autorisé au-delà de deux rechutes survenues sur une période de deux années.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le satralizumab est un anticorps monoclonal humanisé de la sous-classe des immunoglobulines G2 (IgG2) qui se lie aux récepteurs humains solubles et membranaires de l'interleukine-6 (IL-6) et qui inhibe ainsi l'activation de la voie de signalisation en aval de ces récepteurs. Il a été démontré que l'IL-6 participe aux mécanismes pro-inflammatoires associés au TSNMO. Ce mécanisme impliquerait une production réduite d'anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4), anticorps pathogènes, par l'inhibition de la voie de signalisation de l'IL-6. Le satralizumab est indiqué « en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur (TIS), pour le traitement du trouble du spectre de la neuromyélite optique (TSNMO) chez les patients adultes et adolescents séropositifs pour des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) ». Il s'agit de la première évaluation d'Enspryng[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le TSNMO est une maladie rare, qui touche majoritairement les femmes, dont la prévalence mondiale serait de 0,52 à 4,4 personnes par 100 000 habitants (Marrie 2013). L'âge d'apparition médian est habituellement vers la fin de la trentaine (Sellner 2010, Stratos 2020), bien que des cas en pédiatrie soient rapportés (Bradshaw 2017). La proportion de patients porteurs d'anticorps anti-AQP4 est estimée à environ 70 % (Stratos). Il s'agit d'une maladie auto-immune inflammatoire qui affecte principalement le nerf optique et la moelle épinière. La démyélinisation serait engendrée par une attaque contre l'AQP4, une protéine présente à la surface des cellules ayant un rôle de soutien dans le cerveau, la moelle épinière et le nerf optique. Toutefois, chez certaines personnes, la démyélinisation pourrait être attribuable à une attaque contre une autre protéine, la glycoprotéine myéline oligodendrocyte. Les personnes atteintes du TSNMO peuvent avoir des épisodes aigus et parfois graves de perte de vision, des troubles sensoriels et sphinctériens, un syndrome de l'*area postrema*, une faiblesse des membres, voire une paralysie (Wingerchuk 2015). Cette maladie est caractérisée généralement par une série de rechutes (épisodes aigus à plus de quatre semaines d'intervalle), suivie de périodes de rémission de durées variables accompagnées d'une récupération complète, partielle ou nulle. L'invalidité associée au TSNMO est donc séquentielle, imprévisible et parfois irréversible. Le nombre de rechutes et la gravité de chaque épisode, y compris le premier, contribuent au mauvais pronostic de la maladie. Finalement, la mortalité peut être attribuée au risque d'insuffisance respiratoire.

Le diagnostic du TSNMO repose notamment sur les manifestations cliniques ainsi que sur les résultats de l'analyse sanguine et de l'imagerie par résonance magnétique. L'anti-AQP4 est un biomarqueur hautement spécifique du TSNMO et permet d'exclure un diagnostic de sclérose en plaques, une maladie qui s'apparente au TSNMO. La présence à l'imagerie de longues lésions dans la moelle épinière s'étendant à au moins trois segments vertébraux est également un signe caractéristique de la maladie (Wingerchuk).

Aucun traitement curatif n'existe pour le TSNMO. Les médicaments utilisés en pratique visent à traiter les épisodes aigus, à réduire les symptômes et à prévenir les rechutes (Sellner, Kimborough 2012, Trebst 2014). Il importe de mentionner qu'outre le satralizumab et l'éculizumab (Soliris[MC]), il n'y a pas de traitement homologué au Canada pour cette maladie. Tout d'abord, les épisodes aigus sont traités principalement par des doses élevées de corticostéroïdes par voie intraveineuse et, lorsque nécessaire,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

par la plasmaphérèse. Un traitement chronique visant à prévenir des rechutes est généralement commencé dès le diagnostic de la maladie. Il consiste notamment en des traitements permettant de réduire l'inflammation, tels des glucocorticoïdes et des immunosuppresseurs. L'utilisation de ces traitements est appuyée notamment par des rapports de cas, des séries de cas rétrospectives et quelques études prospectives à devis ouvert. Plusieurs immunosuppresseurs couramment utilisés dans la prise en charge du TSNMO sont inscrits sur les listes des médicaments, notamment l'azathioprine (Imuran[MC] et versions génériques) et le mycophénolate mofétil (Cellcept[MC] et versions génériques). Des anticorps monoclonaux, tels le rituximab (Rituxan[MC]) et le tocilizumab (Actemra[MC]) sont également recommandés, parfois même en première intention, mais ceux-ci ne sont pas inscrits pour cette condition. Cependant, ils peuvent être autorisés par la mesure du patient d'exception de la RAMQ. En ce qui concerne la pédiatrie, les traitements préventifs les plus couramment employés sont l'azathioprine, la prednisone, le mycophénolate mofétil et le rituximab (Bradshaw). Finalement, on a parfois recours à des médicaments symptomatiques, tels des antispasmodiques. Il importe de mentionner qu'un avis favorable à l'inscription de l'éculizumab a été émis par l'INESSS en septembre 2020, selon certaines conditions (INESSS 2020). En harmonie avec la population de l'étude pivot PREVENT (Pittock 2019), l'INESSS a recommandé l'inscription de ce médicament comme traitement du TSNMO chez les adultes porteurs d'anticorps anti-AQP4 ayant notamment eu au moins 2 épisodes dans les 12 derniers mois ou au moins 3 épisodes dans les 24 derniers mois, dont au moins un dans la dernière année.

Besoin de santé

Il n'existe pas de traitement curatif pour le TSNMO, qui peut être hautement invalidant. Bien que plusieurs traitements non spécifiques inscrits sur les listes, dont des immunosuppresseurs, soient utilisés en pratique afin de prévenir des rechutes, tant chez les adultes que les enfants, l'efficacité de ceux-ci n'a pas été évaluée dans des études de grande envergure et le taux de rechute observé est variable. De plus, ces traitements sont associés à des effets indésirables non négligeables. Ainsi, en l'absence d'un traitement curatif, il y a un besoin de traitements additionnels plus efficaces que les options thérapeutiques disponibles, pour prévenir les rechutes. De surcroît, la maladie nécessite généralement un traitement à vie; il importe donc d'avoir un traitement au profil d'innocuité à long terme acceptable. Finalement, les patients atteints du TSNMO ont généralement une certaine perte de fonctionnalité, d'autonomie et de qualité de vie. Ainsi, un traitement aux répercussions positives sur ces aspects est souhaitable.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études SAkuraSky (Yamamura 2019) et SAkuraStar (Traboulsee 2020) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

<u>En association</u>

L'étude SAkuraSky est un essai multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du satralizumab en association avec un traitement immunosuppresseur pour la prévention des rechutes chez des personnes atteintes du TSNMO. Cette étude a été réalisée sur 83 personnes, âgées de 12 à 74 ans, porteuses pour la majorité d'anticorps anti-AQP4 et qui reçoivent un traitement immunosuppresseur à dose stable depuis au moins 8 semaines. Au moins 2 crises, y compris le premier épisode, dans les 24 mois précédant la période de sélection de l'étude étaient requises dont au moins une dans la dernière année. Les patients devaient également avoir un score initial sur l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale)* de 6,5 points ou moins. Les patients admissibles ont été répartis pour recevoir 120 mg de satralizumab par injection sous-cutanée aux

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

semaines 0, 2 et 4, puis à toutes les quatre semaines ou un placebo. Les patients des deux groupes reçoivent tous un traitement concomitant soit avec l'azathioprine, le mycophénolate mofétil ou un corticostéroïde oral. Il y a eu stratification pour le taux de rechute annualisé à l'entrée de l'étude (1 ou plus de 1) et pour la région géographique (Asie ou autre).

Le paramètre d'évaluation principal est le délai avant la première rechute, comme établi par le Comité d'adjudication à l'aide de critères prédéfinis dans le protocole. L'analyse des résultats est réalisée lorsqu'un nombre prédéfini d'événements est atteint (*event-driven*), soit 26 rechutes. Pour contrôler l'erreur de type 1 pour la multiplicité des analyses, une analyse statistique hiérarchique est appliquée aux paramètres d'évaluation principal et secondaires, soit la variation de la douleur selon l'échelle visuelle analogue (EVA) et de la fatigue selon le *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F) à la 24[e] semaine. Les principaux résultats en matière d'efficacité selon l'analyse sur la population en intention de traitement (ITT) et après une durée médiane de 107,4 semaines de suivi pour le groupe recevant le satralizumab sont les suivants.

Principaux résultats de l'étude SAkuraSky (Yamamura 2019)

Paramètre	Satralizumab[a] n = 41	Placebo[a] n = 42	RRI ou différence (valeur p)
Première rechute[b] (%)	20	43	0,38[c] (p = 0,02)
Variation du score EVA (points)[d]	0,35	-3,73	4,08[e] (p = 0,52)
Variation du score FACIT-F (points)[d]	0,02	3,12	-3,10[e,f]

EVA : Échelle visuelle analogue de la douleur; FACIT-F : *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue;* RRI: Rapport des risques instantanés.

a En association avec une dose stable d'azathioprine, de mycophénolate mofétil ou d'un corticostéroïde oral.
b Première rechute, tel qu'établie par le Comité d'adjudication.
c Rapport des risques instantanés (RRI).
d Variation moyenne du score à 24 semaines comparativement à la valeur initiale.
e Différence ajustée selon le taux de rechute annualisé à l'entrée de l'étude et selon la région géographique.
f La valeur p n'est pas évaluée, car la stratégie d'analyse statistique hiérarchique a échoué.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- L'étude inclut un nombre suffisant de patients, considérant qu'il s'agit d'une maladie rare. De plus, l'analyse porte sur tous les patients répartis de l'étude (population ITT). Il importe de mentionner qu'il y a seulement sept adolescents inclus dans l'étude ce qui limite l'extrapolation des résultats à cette population.
- À l'entrée dans l'étude, les sujets sont âgés d'environ 42 ans en moyenne, la majorité est de sexe féminin (environ 92 %) et la durée moyenne du diagnostic est d'approximativement 5 années. Les patients des deux groupes reçoivent l'un des immunosuppresseurs permis, seuls ou en association avec un corticostéroïde oral. Il y a environ les deux tiers de la population à l'étude qui sont porteurs d'anticorps anti-AQP4. Il y a sept adolescents qui sont inclus dans l'étude, mais seulement trois sont séropositifs pour les anticorps anti-AQP4.
- Les patients sont généralement bien répartis entre les groupes et il y a eu stratification pour des variables pertinentes. Toutefois, il n'y a pas eu de stratification selon le statut sérologique d'anticorps anti-AQP4, mais une analyse prédéfinie a été effectuée afin d'évaluer l'effet du

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

traitement dans les sous-groupes de patients avec et sans séropositivité. De plus, il y a certains déséquilibres entre les groupes, notamment en ce qui concerne le traitement immunosuppresseur de base reçu par les sujets.

- Les scores initiaux sur les échelles évaluées suggèrent une invalidité, une fatigue et une douleur légères avec un score d'environ 3,8 points à l'EDSS, de 30 points sur l'EVA et de 34 points au FACIT-F. Les patients ont toutefois en moyenne 1,5 rechute par année dans les 24 mois qui précèdent le début de l'étude, ce qui suggère une maladie récidivante. Cependant, la gravité des rechutes n'est pas connue. Selon ces caractéristiques, la population de l'étude semble représentative de la population à traiter au Québec, mais les résultats obtenus ne peuvent être extrapolés à une population n'ayant pas une maladie récidivante.
- Le choix du placebo comme comparateur est adéquat, car le seul autre traitement homologué au Canada pour le TSNMO, l'éculizumab, n'est actuellement pas inscrit sur les listes des médicaments.
- Le paramètre principal de l'étude est jugé pertinent puisque la prévention des rechutes constitue un des objectifs thérapeutiques en pratique. La confirmation des cas de rechutes (identifiés par les médecins traitants) par un comité d'adjudication à l'insu permet de minimiser les variations subjectives. Les critères utilisés pour définir les rechutes selon le protocole sont cependant jugés plus restrictifs qu'en contexte de pratique réelle, limitant ainsi la généralisation des résultats obtenus.
- Les principaux paramètres secondaires, qui évaluent la douleur et la fatigue, sont appropriés bien qu'il aurait été plus pertinent de les évaluer après la phase de récupération d'une rechute et non à 24 semaines. La gravité des rechutes n'a pas été évaluée en analyse primaire bien qu'il s'agisse d'un paramètre cliniquement pertinent. Ce dernier a fait l'objet d'une analyse *post-hoc* sur la population regroupée des études SAkuraSky et SAkuraStar.
- La durée d'exposition au traitement pendant l'étude (durée médiane d'environ 107 et 33 semaines dans les groupes satralizumab et placebo, respectivement) est suffisante pour évaluer l'effet du traitement à court terme sur la prévention d'une rechute, mais insuffisante pour évaluer son efficacité et son innocuité à long terme, ce qui est déploré, car il s'agit d'un traitement dont les patients auront besoin généralement de façon chronique.

Il y a une différence statistiquement significative en faveur du satralizumab comparativement au placebo, tous deux en ajout à un traitement immunosuppresseur à dose stable, en ce qui concerne le paramètre d'évaluation principal. La diminution du risque de rechute définie selon le protocole de 62 % est considérée comme également cliniquement pertinente. La robustesse de l'analyse primaire s'appuie sur les résultats de plusieurs analyses de sensibilité. De plus, l'incertitude à propos des différences entre les groupes est atténuée par les résultats des diverses analyses de sous-groupes qui appuient globalement les conclusions de l'étude en faveur de satralizumab.

Au sein de la population globale, les proportions de patients qui n'avaient subi aucune rechute définie selon le protocole à la 48^{e} et à la 96^{e} semaine étaient de 89 et 66 %, respectivement, dans le groupe recevant le satralizumab, alors qu'elles étaient de 78 et de 59 %, respectivement, dans le groupe placebo. Au sein de la population de patients qui sont porteurs d'anticorps anti-AQP4, ces proportions se chiffraient à 92 % à la 48^{e} ainsi qu'à la 96^{e} semaine chez les patients traités avec le satralizumab, alors qu'elles s'élevaient à 60 et 53 %, respectivement, chez les patients qui recevaient le placebo. La diminution du risque de rechute définie selon le protocole est de 79 % [Rapport des risques instantanés (RRI) 0,21; Intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) 0,06 à 0,75] dans ce sous-groupe alors que l'intervalle de confiance

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

croise la valeur nulle dans le sous-groupe de patients séronégatifs (RRI 0,66; IC95 % 0,20 à 2,24). Il importe de rappeler qu'il n'y a pas eu de stratification pour cette variable lors de la répartition aléatoire des patients, ce qui limite l'interprétation des résultats. Toutefois, nonobstant cette limite méthodologique, l'indication homologuée par Santé Canada vise uniquement les personnes qui sont porteuses d'anticorps anti-AQP4.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes en ce qui concerne un des deux paramètres d'évaluation secondaires clés, à savoir la douleur évaluée selon l'EVA. Ainsi, l'autre paramètre secondaire clé, soit la fatigue, évaluée au moyen du questionnaire FACIT-F, n'a pas fait l'objet d'analyse statistique puisque la stratégie hiérarchique a échoué. Toutefois, il est possible que la période d'évaluation pour ces paramètres ait été de trop courte durée, soit 24 semaines de traitement, étant donné que la récupération suivant une rechute peut prendre plusieurs mois. Plusieurs autres paramètres, dont ceux visant le degré d'invalidité, n'ont pas fait l'objet d'analyse statistique hiérarchique. Ainsi, leur nature exploratoire limite l'interprétation des résultats obtenus.

La taille de l'échantillonnage pédiatrique est jugée trop petite pour en tirer des conclusions. Toutefois, Santé Canada a accepté d'extrapoler les résultats d'efficacité et d'innocuité des patients adultes atteints de TSNMO aux patients adolescents pour les raisons suivantes : les symptômes et les mécanismes sous-jacents de la maladie sont semblables à ceux des adultes et des données provenant de cas cliniques ou d'études de toxicité soutiennent l'efficacité et l'innocuité des agents qui ciblent l'IL-6 chez cette population. De plus, cet organisme continuera de recueillir des données chez cette population pendant la période de prolongation des études SAkura (Santé Canada 2020). L'INESSS adhère aux conclusions des réviseurs de Santé Canada.

En ce qui concerne l'innocuité, 90 % des patients traités par le satralizumab ont rapporté au moins un effet indésirable, comparativement à 95 % de ceux du groupe qui recevait le placebo. Il importe de rappeler que tous les patients reçoivent également un traitement immunosuppresseur. Les effets les plus fréquemment rapportés avec l'utilisation du satralizumab comportent entre autres les infections des voies respiratoires hautes, les céphalées et la nasopharyngite. De plus, 17 % des patients traités par le satralizumab rapportent un effet indésirable grave, comparativement à 21 % de ceux qui reçoivent le placebo. Aucun décès ni réaction anaphylactique liés au traitement ne sont mentionnés. Finalement, 7 et 12 % des patients du groupe satralizumab et du groupe placebo, respectivement, ont abandonné le traitement à cause d'un effet indésirable. Il y a eu plus de réactions à l'injection dans le groupe satralizumab, soit 12 %, que dans celui avec le placebo, soit 5 %.

<u>En monothérapie</u>

L'étude SAkuraStar est un essai multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du satralizumab pour la prévention des rechutes chez des personnes atteintes du TSNMO. Cette étude a été réalisée sur 95 personnes, âgées de 18 à 74 ans, qui devaient avoir eu au moins un premier épisode ou une rechute dans les 12 mois précédant la période de sélection de l'étude. Les patients devaient également avoir un score sur l'échelle EDSS de 6,5 points ou moins. Ceux admissibles ont été répartis selon un ratio 2:1 pour recevoir 120 mg de satralizumab par injection sous-cutanée aux semaines 0, 2 et 4, puis à toutes les quatre semaines ou un placebo. L'usage d'autres immunosuppresseurs pendant l'étude était proscrite. Il y a eu stratification pour

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

les traitements de base antérieurs (thérapie déplétant les cellules B contre immunosuppresseurs ou autres traitements) et la nature de la crise la plus récente, soit une première crise ou une rechute.

Le paramètre d'évaluation principal est le délai avant la première rechute, comme l'a établi le Comité d'adjudication. L'analyse des résultats est réalisée lorsqu'un nombre prédéfini d'événements est atteint, soit 26 rechutes ou à 1,5 année si ce nombre de rechutes n'était pas atteint après la répartition aléatoire du dernier patient inclus. Afin de contrôler l'erreur de type 1 pour la multiplicité des analyses, une analyse statistique hiérarchique est appliquée aux paramètres d'évaluation principal et secondaires, soit la variation de la douleur selon l'EVA et de la fatigue selon le FACIT-F, à la 24[e] semaine. Les principaux résultats sur l'efficacité, selon l'analyse sur la population en ITT et après une durée de 1,5 année après l'entrée à l'étude du dernier patient, sont les suivants.

Principaux résultats de l'étude SAkuraStar (Traboulsee 2020)

Paramètre	Satralizumab n = 63	Placebo n = 32	RRI ou différence (valeur p)
Première rechute[a] (%)	30	50	0,45[b] (p = 0,018)
Variation du score EVA (points)[c]	-2,74	-5,95	3,21[d] (p = 0,44)
Variation du score FACIT-F (points)[c]	5,71	3,60	2,11[d,e]

EVA : Échelle visuelle analogue de la douleur; FACIT-F : *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Première rechute, telle qu'établie par le Comité d'adjudication.
b Rapport des risques instantanés (RRI).
c Variation moyenne du score à 24 semaines comparativement à la valeur initiale.
d Différence ajustée selon les traitements de base antérieurs et la nature de la crise la plus récente.
e La valeur p n'est pas évaluée car la stratégie d'analyse statistique hiérarchique a échoué.

Il s'agit d'une étude ayant un devis similaire à celui de l'étude SAkuraSky. Ainsi, les éléments clés relevés précédemment sont les mêmes, hormis les suivants :

- Aucun patient ne reçoit d'immunosuppresseur durant l'étude, ce qui élimine un risque de biais confondant non négligeable. De plus, il y a environ 35 % des patients inclus qui sont naïfs aux traitements préventifs et près de 90 % des patients ont présenté, lors de leur plus récent épisode, une rechute alors que les autres ont eu leur première crise.
- Le choix du placebo comme comparateur est adéquat, car le seul autre traitement homologué au Canada pour le TSNMO, l'éculizumab, n'est actuellement pas inscrit sur les listes des médicaments. Toutefois, en pratique, les patients sont traités par des immunosuppresseurs, dont plusieurs sont inscrits sur les listes. Ainsi, une comparaison entre le satralizumab et les traitements usuels aurait été plus appropriée.

Il y a une différence statistiquement significative en faveur du satralizumab comparativement au placebo en ce qui concerne le paramètre d'évaluation principal. La diminution du risque de rechute définie selon le protocole de 55 % est considérée comme cliniquement pertinente. La robustesse de l'analyse primaire est appuyée par les résultats de plusieurs analyses de sensibilité. Toutefois, il importe de mentionner que, contrairement au paramètre principal qui est le délai avant une rechute définie selon le protocole, il n'y a pas de différence entre les groupes en ce qui concerne le délai avant une rechute clinique c'est-à-dire

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

toute rechute identifiée par l'investigateur qu'elle soit confirmée par le Comité d'adjudication ou non (RRI 0,74; IC95 % 0,41 à 1,35).

Au sein de la population de patients qui sont porteurs d'anticorps anti-AQP4, la diminution du risque de rechute est de 74 % (RRI 0,26; IC95 % 0,11 à 0,63) alors que l'intervalle de confiance croise la valeur nulle dans le sous-groupe de patients séronégatifs (RRI 1,19; IC95 % 0,30 à 4,78). L'absence de stratification selon le statut sérologique limite toutefois l'interprétation des résultats obtenus. Or, ils corroborent ceux de l'étude SAkuraSky, renforçant ainsi la plausibilité de l'efficacité du traitement chez la population séropositive seulement. Il importe de mentionner également que l'indication homologuée par Santé Canada vise uniquement les personnes qui sont porteuses d'anticorps anti-AQP4.

Comme dans l'étude précédente, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes en ce qui concerne les deux principaux paramètres d'évaluation secondaires, à savoir la douleur évaluée selon l'EVA et la fatigue évaluée au moyen du questionnaire FACIT-F.

Pour ce qui est de l'innocuité, 92 % des patients traités par le satralizumab ont rapporté au moins un effet indésirable, comparativement à 75 % des patients du groupe placebo. Les infections des voies urinaires et respiratoires hautes ainsi que les nausées sont parmi les effets le plus fréquemment rapportés avec le satralizumab. De plus, 19 % des patients traités par le satralizumab rapportent un effet indésirable grave, comparativement à 16 % de ceux recevant le placebo. Finalement, un patient dans chaque groupe a abandonné le traitement à cause d'un effet indésirable. Il est intéressant de noter que l'innocuité du satralizumab administré seul ou en association à un traitement immunosuppresseur stable diffère peu.

Perspective du patient

Dans le cadre de l'évaluation présente, l'INESSS a reçu une lettre de la Société canadienne de la sclérose en plaques – division du Québec. Cet organisme a effectué un sondage nord-américain auprès de patients atteints du TSNMO et de leurs proches aidants. Les principaux éléments mentionnés sont résumés.

Le TSNMO est une maladie démyélinisante grave et récidivante du système nerveux qui touche principalement la moelle épinière et les nerfs optiques, provoquant des lésions neurologiques et des handicaps physiques irréversibles, notamment la cécité, une progression rapide de l'invalidité et, dans certains cas, la paralysie du bas du corps. Le nombre et la gravité des rechutes peuvent varier d'une personne à l'autre, mais celles-ci sont toujours imprévisibles. Les symptômes du TSNMO nuisent à la capacité des patients à travailler et à s'acquitter de leurs activités quotidiennes et domestiques. Les difficultés liées à la marche, à la perte de leur permis de conduire et à une dysfonction intestinale ou vésicale peuvent les rendre dépendants de leurs proches. De plus, les incertitudes quant à leur avenir engendrent fréquemment stress et dépression.

Aucun traitement indiqué spécifiquement pour le TSNMO n'était commercialisé jusqu'à récemment. Les traitements pour la prévention des poussées consistaient principalement en l'administration d'immunosuppresseurs ne possédant pas d'indication officielle pour le TSNMO, avec des bénéfices thérapeutiques variables. Dernièrement, un nouveau médicament, l'éculizumab (Soliris^{MC}), a été commercialisé pour le traitement de cette maladie, mais son coût est important, son administration requiert une perfusion intraveineuse et il n'est pas facile d'y avoir accès par l'entremise des assureurs. Il est nécessaire de disposer de plusieurs options thérapeutiques afin de réduire les séquelles de cette

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

maladie à long terme. L'arrivée du satralizumab constitue une étape importante, en tant que deuxième option thérapeutique spécifiquement indiquée pour les personnes atteintes du TSNMO. De plus, son administration sous-cutanée permet aux patients de demeurer à la maison pour recevoir leur traitement. Dans le cadre de ce sondage, la Société canadienne de la sclérose en plaques n'a pas reçu de rétroaction ou de commentaires de patients ayant expérimenté le satralizumab, car aucun n'en faisait usage.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Une consultation pancanadienne de médecins spécialistes a été menée conjointement par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) et l'INESSS auprès d'un panel d'experts canadiens. L'information recueillie a permis d'en savoir plus, notamment sur la maladie, son pronostic et sa prise en charge. Les principaux éléments mentionnés par les cliniciens qui ont participé à la consultation pancanadienne et les cliniciens québécois que l'INESSS a consultés sont :

- Au Canada, ce sont des spécialistes de la sclérose en plaques et des maladies démyélinisantes qui posent le diagnostic de TSNMO, selon les critères diagnostiques internationaux. Il est peu probable d'avoir de faux diagnostics à l'heure actuelle. Toutefois, il y a des faux négatifs avec le test sérologique d'anticorps anti-AQP4, ce qui pourrait empêcher certains patients d'avoir recours au satralizumab.
- Il s'agit d'une maladie invalidante grave caractérisée par des rechutes qui peuvent entraîner des séquelles neurologiques permanentes. Certains cliniciens soutiennent toutefois que la maladie a une évolution clinique hétérogène et la fréquence ainsi que la gravité des rechutes sont variables. Ainsi, elle n'est pas invalidante et mortelle dans tous les cas.
- Des patients rechutent malgré l'utilisation de traitements immunosuppresseurs, notamment l'azathioprine, le mycophénolate mofétil et le rituximab. Qui plus est, certains cliniciens sont d'avis que le taux de rechutes observé avec ces agents est important. Les traitements usuels ont également des effets indésirables non négligeables, particulièrement chez les jeunes patients et lors d'une utilisation à long terme.
- L'éculizumab est le premier médicament homologué au Canada pour traiter le TSNMO. Toutefois, son mode d'administration par voie intraveineuse est contraignant et il augmente le risque d'infection à méningocoques, ce qui n'est pas attendu avec le satralizumab.
- Les cliniciens soulignent qu'il y a ainsi un besoin pour des traitements préventifs supplémentaires, qui pourraient être débutés hâtivement afin de diminuer significativement le risque de rechutes sans engendrer des effets indésirables importants.
- Les cliniciens sont d'avis que le satralizumab pourrait être considéré comme traitement de première intention chez les porteurs d'anticorps anti-AQP4 malgré l'absence de données comparatives avec les traitements usuels. Le satralizumab pourrait également être utilisé lors d'échec ou d'intolérance aux traitements usuels et serait préconisé avant l'éculizumab, notamment pour des raisons d'innocuité.
- Le satralizumab pourrait être donné en monothérapie ou en ajout aux corticoïdes ou autres immunosuppresseurs.
- Les experts soulignent que le satralizumab est homologué également chez les adolescents (maladie encore plus rare en pédiatrie, mais l'impact d'une attaque peut être majeur et très débilitant).
- S'il fallait restreindre l'utilisation du satralizumab, les facteurs suivants pourraient être considérés : gravité de l'épisode initial, fréquence et gravité des rechutes ou rechute malgré l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Les cliniciens sont d'avis qu'une réponse favorable au traitement serait une absence de rechutes ou une diminution du nombre ou de la sévérité des rechutes. L'évaluation des rechutes s'effectue notamment selon les symptômes rapportés par le patient, un examen neurologique et parfois à l'aide d'une résonance magnétique. Il est raisonnable, selon les cliniciens, d'évaluer la réponse initiale au satralizumab environ 3 à 4 mois après la première injection, puis tous les 6 à 12 mois. Certains soutiennent que la gravité d'une rechute est difficilement quantifiable en pratique et peut être sujette à interprétation.
- Une récurrence des rechutes, particulièrement de rechutes graves avec un changement cliniquement significatif du score EDSS ou de la fonctionnalité du patient, ou une intolérance pourraient nécessiter une modification de traitement. Toutefois, certains cliniciens suggèrent de maintenir le traitement pour les patients ayant une fonctionnalité résiduelle pouvant contribuer au maintien de leur autonomie. L'utilisation du score EDSS pour évaluer la réponse au traitement a des limites, car cette échelle ne permet pas de mesurer l'invalidité globale associée au TSNMO. Par exemple, les changements visuels ou la fonctionnalité des membres supérieurs, qui peuvent avoir des répercussions importantes sur la fonctionnalité et la qualité de vie des patients, ne sont pas évalués par l'EDSS. Les experts sont d'avis que l'établissement du diagnostic et la prescription du traitement devraient être circonscrits aux neurologues ayant une expertise en TSNMO ou à des spécialistes d'autres désordres démyélinisants, mais que, dans certaines circonstances, un neurologue généraliste pourrait prendre en charge le suivi subséquent.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du satralizumab est démontrée pour le traitement du trouble du spectre de la neuromyélite optique (TSNMO) chez les adultes porteurs d'anticorps anti-aquaporine-4.

Motifs de la position unanime

- Les données proviennent de deux études de bonne qualité méthodologique, malgré certaines limites.
- Le satralizumab diminue de façon significative, tant statistiquement que cliniquement, le risque d'une rechute comparativement au placebo chez des personnes ayant eu au moins un épisode dans les derniers 12 mois, tant en monothérapie qu'en ajout à un traitement immunosuppresseur stable. Les études n'ont toutefois pas permis d'évaluer adéquatement l'effet du traitement sur la fonctionnalité et la qualité de vie des patients, notamment en raison d'un suivi trop court après une rechute.
- Les membres du Comité adhèrent aux conclusions de Santé Canada concernant la reconnaissance de l'efficacité du traitement seulement dans le sous-groupe de patients qui sont porteurs d'anticorps anti-AQP4. Ils reconnaissent également la valeur thérapeutique chez les adolescents basé sur la plausibilité de l'efficacité du satralizumab dans cette population.
- L'efficacité du traitement à long terme est inconnue.
- Le profil d'innocuité sur une courte durée de traitement est jugé acceptable. Une incertitude demeure quant à l'innocuité à long terme du satralizumab dans le traitement du TSNMO.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Il y a peu de traitements préventifs qui sont homologués pour le TSNMO. Bien que l'utilisation de certains immunosuppresseurs oraux permette de diminuer la fréquence et la gravité des rechutes chez certains patients, leur emploi est généralement appuyé par des études aux devis comportant des limites méthodologiques importantes. De plus, les données actuelles ne permettent pas de comparer l'efficacité et l'innocuité du satralizumab à celles des traitements usuels.
- Le mode et la fréquence d'administration du satralizumab sont considérés comme étant pratiques pour les patients ou leurs proches aidants.
- Le satralizumab représente un choix de traitement supplémentaire pour les patients nouvellement diagnostiqués ou pour ceux ayant une maladie récidivante, et pourrait combler en partie un grand besoin de santé.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix soumis d'une fiole contenant 120 mg de satralizumab est de [redacted] $. Le coût d'acquisition du médicament, à raison de 120 mg toutes les deux semaines pour les trois premières administrations, puis toutes les quatre semaines, est de [redacted] $ la première année et de [redacted] $ les années subséquentes. Il est supérieur à celui des TIS (24 $ à 542 $). Dans certains cas, son coût s'ajouterait à celui de ces derniers.

Du point de vue pharmacoéconomique, deux analyses non publiées portant sur le traitement du TSNMO chez les patients porteurs d'anticorps anti-AQP4 ont été soumises par le fabricant. L'une a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du satralizumab en monothérapie comparativement aux meilleurs soins de soutien. Cependant, puisque tous les patients reçoivent actuellement un traitement actif dans le contexte de la pratique au Québec, cette analyse et les conclusions qui en découlent ne peuvent être retenues pour évaluer l'efficience du satralizumab. C'est pourquoi seule la seconde est abordée, à savoir celle qui estime le RCUI du satralizumab en ajout aux TIS comparativement aux TIS. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie en la décomposant en 10 états de santé, à savoir ceux qui représentent la progression de l'incapacité selon l'échelle EDSS (scores 0 à 9), ainsi que le décès;
- est réalisée selon un horizon temporel de 50 ans, couvrant la vie entière des patients;
- s'appuie notamment sur les données de vie réelle du registre *NMOBase* pour l'histoire naturelle de la maladie ainsi que sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'essai clinique SAkuraStar;
- inclut des valeurs d'utilité provenant d'une analyse de régression fondée sur les données obtenues avec le questionnaire *EuroQol Group 5-Dimension 3-Level* (EQ-5D-3L) administré chez les participants des études SAkuraStar et SAkuraSky (scores EDSS 1 à 6) ainsi que sur des données provenant de la documentation scientifique (scores EDSS 0 et 7 à 9);
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts directs des traitements et de leur administration ainsi que de la prise en charge de la maladie (avec ou sans invalidité à long terme), des rechutes ainsi que des effets indésirables liés au satralizumab. À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects en perte de productivité pour les patients et leurs proches aidants.

Selon une approche déterministe, le RCUI du satralizumab utilisé en association à un TIS comparativement à un TIS est estimé par le fabricant à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Selon une approche probabiliste, ce RCUI est estimé à [redacted] $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité que ce ratio soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] %.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Comparaison aux traitements immunosuppresseurs pour l'usage du satralizumab en monothérapie

Selon l'INESSS, pour l'usage en monothérapie, le traitement préventif standard actuel correspond à l'usage de différents TIS en monothérapie. Ainsi, il a jugé plus adéquat de comparer le satralizumab à ces derniers. En l'absence de données permettant d'apprécier adéquatement l'efficacité et l'innocuité du satralizumab comparativement aux TIS, il a réalisé sa propre analyse coût-conséquences. Celle-ci a pour objectif de mettre en relation les différences cliniques et économiques du satralizumab comparativement aux TIS dans le traitement du TSNMO. Elle repose notamment sur des articles de revues et l'opinion d'experts.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats de l'analyse coût-conséquences comparant le satralizumab en monothérapie à un TIS pour le traitement du trouble du spectre de la neuromyélite optique (INESSS)

Alternatives thérapeutiques	Satralizumab	Azathioprine	Mycophénolate mofétil	Prednisone[a]
DONNÉES CLINIQUES				
Efficacité	Aucune donnée comparative (notamment sur le délai avant la survenue d'une première rechute, le taux annualisé de rechute, la variation du score EDSS et la qualité de vie)			
Profil d'innocuité[b]	Infections des VRS et urinaires, réactions au site d'injection	↑ du risque de tumeurs malignes, cas rares de suppression de la moelle osseuse et hépatotoxicité	Tératogénicité, alopécie et cancers dermatologiques (rares)	Troubles G-I, diabète, HTA et ostéoporose
AUTRES DONNÉES				
Suivis requis[b]	Aucun suivi particulier lié au profil d'innocuité du traitement	Bilan sanguin complet et hépatique toutes les 2 semaines durant la titration, puis tous les 3 mois Dosage de l'enzyme TPMT avant de débuter le traitement	Bilan sanguin complet et hépatique mensuel durant 3 mois, puis tous les 3 mois	Mesure de la glycémie et de la pression artérielle tous les 3 à 6 mois, et de la DMO annuellement
Modalité d'administration	Sous-cutanée	Orale	Orale	Orale
Fréquence d'administration	1 fois toutes les 4 semaines, au-delà de l'induction	1 fois par jour	1 fois par jour	1 fois par jour
Utilisation des ressources	L'absence de données comparatives (ex. gravité des rechutes, taux d'hospitalisation, durée des rechutes) fait en sorte qu'aucun constat à cet égard n'est possible			
Coût annuel de traitement[c]	An 1 : [redacted] $ An 2 et + : [redacted] $	387 à 580 $	424 à 848 $	127 à 255 $

DMO : Densité minérale osseuse; EDSS : *Expanded Disability Status Scale*; G-I : Gastro-intestinaux; HTA : Hypertension artérielle; TPMT : Thiopurine méthyltransférase; VRS : Voies respiratoires supérieures.

a La prednisone est parfois prise en combinaison avec l'azathioprine. Elle est généralement titrée à la baisse après un an, en vue d'une cessation définitive.

b Les effets indésirables et les suivis présentés ont été jugés les plus pertinents selon les données de l'étude SAkuraStar (Traboulsee 2020), les articles de revue de Bruscolini (2018), de Levy (2021), de Liu (2013) ainsi que l'avis d'experts. Les informations disponibles sur le satralizumab portent sur des données à court terme, tandis que celles sur les immunosuppresseurs découlent d'un grand recul; des effets indésirables plus importants avec le satralizumab pourraient émerger à la suite d'une observation à long terme.

c Les estimations incluent les coûts d'acquisition en médicament, de la marge bénéficiaire du grossiste et des services professionnels du pharmacien.

Il ressort que, dans l'ensemble, les données disponibles ne permettent pas de reconnaître un bénéfice clinique net en faveur du satralizumab ou des immunosuppresseurs. Cependant, il appert que le coût annuel du satralizumab serait au moins [redacted] fois plus élevé que celui des TIS, lorsque le coût d'acquisition en médicament, de la marge bénéficiaire du grossiste et des services professionnels du pharmacien sont tenus en compte. Il convient de mentionner que, selon les discussions tenues avec les experts, il est attendu que le satralizumab soit plus fréquemment utilisé en monothérapie, donc en remplacement des TIS.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Comparaison aux TIS pour l'usage du satralizumab en combinaison avec les TIS (bithérapie)

Selon l'INESSS, l'analyse coût-utilité soumise par le fabricant est jugée pertinente pour évaluer l'efficience de l'ajout du satralizumab à un immunosuppresseur comparativement à ce dernier seul. Cependant, il s'est interrogé sur certaines hypothèses pivots de la modélisation, notamment au regard de la progression de l'invalidité. Le fabricant estime que le satralizumab diminue le risque de progression du score EDSS (RRI de 0,21), en s'appuyant directement sur la réduction du risque de subir une première rechute, telle qu'observée dans l'étude SAkuraSky chez le sous-groupe de patients porteurs d'anticorps anti-AQP4. Cela implique que le risque de subir une première rechute serait un paramètre de substitution adéquat du risque de progresser à un score EDSS plus grave. Selon l'INESSS, cette hypothèse mise de l'avant par le fabricant est jugée comme étant plausible, bien que la démonstration d'un avantage pour le satralizumab sur le score EDSS n'ait pas été faite dans l'étude SAkuraSky. De fait, il est clairement établi et reconnu que certaines rechutes ont un effet permanent sur l'EDSS et il est attendu que si l'étude clinique avait été suffisamment longue, une différence sur le score EDSS moyen en faveur du satralizumab aurait été observée. Autrement, il aurait fallu que les poussées évitées soient spécifiquement celles ne laissant aucune séquelle, ce qui serait difficile à expliquer. Dans l'ensemble, malgré qu'il puisse demeurer une incertitude quant à l'ampleur exacte de la réduction de la progression de l'incapacité avec le satralizumab, il est jugé plausible de retenir une diminution proportionnelle à celle du risque de rechute.

Par ailleurs, l'INESSS a réalisé un ensemble de modifications, dont les principales portent sur les éléments suivants :

- Perte d'effet du satralizumab à long terme : Le fabricant estime que l'effet du traitement demeurerait stable dans le temps, sur l'horizon temporel du modèle. Bien que cette hypothèse puisse sembler plausible selon les experts consultés, son effet n'a pas été évalué au-delà d'un premier épisode dans l'essai SAkuraSky. Par ailleurs, le satralizumab est un anticorps monoclonal, donc sujet à un risque d'immunogénicité à long terme. Notons également que l'INESSS avait pris en considération la possibilité que l'effet de l'éculizumab s'atténue dans le temps lors de son évaluation (INESSS 2020). Sur la base de ces éléments, une modification est apportée à l'analyse du fabricant afin que l'effet devienne aboli à partir de la vingtième année de traitement. Le choix de ce seuil constitue une hypothèse relativement optimiste à l'égard du traitement, compte tenu que sa durée moyenne d'utilisation est estimée à [redacted] ans dans la modélisation. Cependant, puisqu'il existe une incertitude importante autour de ce paramètre, des analyses de sensibilité ont été réalisées dans lesquelles l'effet perdure ou l'effet est perdu à partir de la dixième année.
- Coût de gestion des effets indésirables : Le fabricant considère tous les effets indésirables graves ou de grade 3 ou plus observés durant l'étude clinique. Cependant, ceux-ci sont survenus chez un faible nombre de patients seulement et il apparaît peu plausible que les différences observées soient biologiquement associées au satralizumab. L'INESSS privilégie donc l'hypothèse selon laquelle ces différences sont le fruit du hasard et c'est pourquoi elles ne sont pas considérées.
- Mortalité : Le fabricant estime que le taux de mortalité s'accroît à mesure que l'invalidité progresse (augmentation du score EDSS), ce qui est jugé adéquat par l'INESSS. De fait, bien que la documentation scientifique à ce sujet ne porte pas précisément sur le TSNMO mais sur la sclérose en plaques, les observations qui en découlent ont été jugées transposables compte tenu des similarités entre les maladies et de la difficulté de conduire ce type d'étude pour la neuromyélite. Cependant, le fabricant suppose que, pour un même score EDSS, le taux de mortalité est plus élevé pour le TSNMO que pour la sclérose en plaques. Si les experts consultés appuient l'hypothèse générale d'une mortalité plus élevée en TSNMO, celle-ci s'expliquerait plutôt par la progression

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

plus rapide vers des scores EDSS plus élevés et non en raison d'un risque de mortalité plus important à chaque score. En ce sens, l'étude observationnelle de Bichuetti (2013) suggère également une mortalité plus élevée en TSNMO par rapport à la sclérose en plaques, mais celle-ci est observée parallèlement à une plus grande proportion de patients ayant atteint un score EDSS de 6 ou plus. Ainsi, l'INESSS retient que, dans l'ensemble, le taux de mortalité est comparable à celui de la sclérose en plaques pour un même score EDSS.

- Valeurs d'utilité : Le fabricant a attribué des décréments d'utilité temporaires, pour représenter l'effet transitoire associé aux poussées, en s'appuyant sur une évaluation économique des interférons bêta dans le traitement de la sclérose en plaques (Prosser 2004). Bien que cette source puisse être adéquate, l'INESSS a plutôt retenu dans un souci de concordance les valeurs publiées par Orme et coll. (2007), lesquelles sont couramment retenues dans ses évaluations portant sur la sclérose en plaques, ainsi que pour l'éculizumab dans le traitement du TSNMO (INESSS 2020). Le fabricant a également attribué des valeurs d'utilité différentes pour un même score EDSS entre les traitements, à l'avantage du satralizumab en ajout aux TIS. Or, entre autres soutenu par l'absence de la démonstration d'un effet avec l'ajout du satralizumab quant à la fatigue et à la douleur, le bénéfice pour un même niveau d'invalidité a été aboli.

De plus, des limites à l'analyse ont été relevées, dont les plus importantes sont discutées ci-dessous.

- Modélisation des rechutes : Le TSNMO est une maladie dans laquelle la progression de l'invalidité, mesurée par le score EDSS, ne peut progresser indépendamment d'une poussée inflammatoire (Akaishi 2020). Ainsi, la modélisation proposée par le fabricant considère adéquatement qu'il y a systématiquement une poussée lorsqu'un patient progresse sur l'échelle EDSS entre deux cycles. Cependant, puisque seules ces poussées sont modélisées, cela fait en sorte que celles qui ne sont pas à l'origine d'une progression de l'incapacité ne sont pas représentées. Bien qu'il soit attendu que l'incidence de ces dernières poussées puisse être diminuée par le satralizumab, l'impact de cette sous-représentation demeure inconnu.
- Arrêt du traitement : Le modèle considère qu'un patient poursuivrait le satralizumab malgré la survenue de rechutes. Or, l'indication visée pour le paiement stipule que le remboursement du traitement ne serait pas autorisé au-delà de deux rechutes; la durée du traitement ainsi que les coûts et les bénéfices qui y sont liés sont donc surestimés.
- Registre *NMOBase* : Ce registre constitue un sous-ensemble du registre international *MSBase* qui vise à permettre le suivi longitudinal des patients atteints d'un TSNMO, en collectant des données à partir des dossiers médicaux lors de chaque visite de routine (Kister 2014). Des efforts ont été consentis par le manufacturier pour estimer l'évolution naturelle de la maladie pour des patients similaires à ceux de l'étude SAkuraSky et séropositifs aux anticorps anti-AQP4. Cependant, le nombre de patients participant à cette cohorte est très faible, ce qui peut grandement en limiter la précision.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le satralizumab en combinaison avec un immunosuppresseur à un immunosuppresseur seul pour le traitement du trouble du spectre de la neuromyélite optique positif aux anticorps anti-aquaporine-4

Perspective sociétale	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût ($)	RCUI ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT (DÉTERMINISTE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a]				
1. Perte d'effet du satralizumab à long terme				
a. À 20 ans	1,36	3,99	1 430 593	336 071
b. À 10 ans	0,69	2,80	1 338 261	478 511
2. Coûts de gestion des effets indésirables	1,53	4,74	1 644 327	347 088
3. Mortalité	1,52	4,96	1 394 729	281 316
4. Valeurs d'utilité				
a. Associées aux poussées	1,53	4,73	1 371 341	289 716
b. Associées aux traitements	1,53	4 42	1 371 341	303 498
SCÉNARIO DE BASE				
1a+2+3+4a+4b	1,10	3,79	1 648 571	434 693[b]
BORNE INFÉRIEURE				
2+3+4a+4b	1,53	4,62	1 678 765	363 304
BORNE SUPÉRIEURE				
1b+2+3+4a+4b	0,66	2,55	1 652 027	647 457
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de 0 % que le RCUI soit ≤ 100 000 $/QALY gagné.			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été effectuées par rapport au scénario de base du fabricant.

b La perspective de l'analyse a un impact marginal sur les résultats : le RCUI selon une perspective du système public de santé et de services sociaux est d'environ 451 833 $/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable est de 434 693 $/QALY gagné. Ce résultat repose sur le fait que, pour les patients ayant reçu le satralizumab en ajout à un TIS comparativement à un TIS seul, le coût actualisé différentiel de traitement à vie par patient serait d'environ 1,6 M$, et ce, pour un peu plus d'une année de vie gagnée. Par ailleurs, selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, le RCUI pourrait varier de 363 304 à 647 457 $/QALY gagné, variation qui s'explique principalement par l'incertitude entourant la persistance dans le temps de l'effet du traitement.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Le TSNMO est caractérisé généralement par une série de rechutes suivies de périodes de rémission de durées variables, accompagnées d'une récupération complète, partielle ou nulle. L'invalidité associée au TSNMO est cumulative et parfois irréversible. L'évolution de la maladie peut avoir des répercussions importantes sur l'autonomie du patient dans les activités de la vie quotidienne. Les limitations découlant du TSNMO peuvent ainsi nuire à la qualité de vie du patient et à sa productivité, de même qu'avoir des répercussions sur ses proches. Le satralizumab diminue le risque de rechute; toutefois, on ne sait pas s'il

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

pourrait réduire les hospitalisations et la perte d'autonomie puisque des données à plus long terme sont requises à ce sujet.

Le satralizumab est homologué pour le traitement du TSNMO chez les adultes et les adolescents porteurs d'anticorps anti-AQP4. Son dosage sérologique doit être effectué afin de dépister les patients qui en sont porteurs. Ce test figure au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale. Le délai d'obtention des résultats est généralement de 28 jours ou moins et c'est le laboratoire d'hématologie-immunologie du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) qui est désigné pour effectuer l'analyse.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du satralizumab pour le traitement du TSNMO. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Taux de prévalence du TSNMO (par 100 000 personnes)	3,5	3,5
Taux de diagnostic	[redacted] %	100 %
Proportion de personnes porteuses d'anticorps anti-AQP4	[redacted] %	73 %
Proportion de personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments	[redacted] %	36,7 %
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	81, 82 et 83[a]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du satralizumab (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	5, 10 et 20 %
Provenance des parts de marché[b] (sur 3 ans)		
Azathioprine	s. o.	37,5 %
Éculizumab	[redacted], [redacted] et [redacted] %	s. o.
Meilleurs soins de soutien[c]	[redacted], [redacted] et [redacted] %	s. o.
Mycophénolate mofétil	s. o.	17,5 %
Prednisone	s. o.	7,5 %
Rituximab	s. o.	27,5 %
En ajout aux immunosuppresseurs	s. o.	10 %
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Intégration des patients incidents et des changements de traitement	Instantanée	Mi-année
Coût annuel moyen de traitement par patient[d]		
Satralizumab	[redacted] et [redacted] $[e]	[redacted] et [redacted] $[e]
Azathioprine	s. o.	484 $
Éculizumab	[redacted] et [redacted] $[e]	s. o.
Meilleurs soins de soutien[c]	[redacted] $	0 $
Mycophénolate mofétil	[redacted] $	636 $
Prednisone	s. o.	191 $
Rituximab	s. o.	0 $[f]

Anti-AQP4 : Anti-aquaporine-4; s. o. : Sans objet; TSNMO : Trouble du spectre de la neuromyélite optique.

a En plus de l'approche épidémiologique, le nombre de patients admissibles a également été estimé à partir des données médico-administratives en incluant les patients avec un diagnostic de TSNMO, puis en excluant les patients avec un diagnostic de sclérose en plaques. En 2019, le nombre total de patients ayant au moins 1 journée d'assurabilité au régime public d'assurance-médicaments est de 82.

b Bien que le cyclophosphamide, le méthotrexate et le tocilizumab puissent être utilisés en pratique, le cas échéant via la mesure du patient d'exception de la RAMQ, il est présumé qu'aucune part de marché ne proviendrait de ces derniers.

c Le fabricant définit les meilleurs soins de soutien comme l'association de la prednisone avec l'azathioprine ou avec le mycophénolate mofétil.

d Les coûts estimés par le fabricant n'incluent pas le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, tandis que les estimations de l'INESSS en tiennent compte.

e Pour la première année et les années subséquentes, respectivement.

f Ce produit est remboursé par la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Dans l'analyse de référence, il est considéré à coût nul. Une analyse secondaire déduit de l'impact budgétaire net les coûts qui auraient été engagés par son remboursement.

Selon le fabricant, des économies de [redacted] $ sont anticipées sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription du satralizumab, et ce, pour le traitement de [redacted] patients.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. De fait, plusieurs des hypothèses mises de l'avant pour l'approche épidémiologique proviennent de sources

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

jugées fiables. Toutefois, il a apporté un ensemble de modifications et celles présentées ci-dessous ont le plus d'effet sur les résultats :

- Parts de marché : Le fabricant estime que les parts de marché du satralizumab atteindraient [redacted] % au terme de la troisième année suivant son inscription sur les listes. Pour sa part, l'INESSS les estime plutôt à 20 % sur la base de l'opinion d'experts consultés. En effet, les TIS ont une efficacité clinique reconnue par les cliniciens, laquelle est soutenue par des années d'utilisation en pratique réelle; ainsi, il n'est pas anticipé que les patients dont la condition est stable avec ces traitements, sans nouvelle rechute, se verront donner le satralizumab Cette modification a un effet à la baisse sur l'impact budgétaire.
- Provenance des parts de marché : Sur la base des résultats d'efficacité de l'étude SAkuraStar, de son profil d'innocuité ainsi que du faible suivi requis lors de son utilisation, les experts sont d'avis que l'utilisation principale du satralizumab serait en monothérapie (90 %). Ainsi, ses parts de marché proviendraient principalement des TIS, d'une manière proportionnelle au marché détenu par chacun. Bien que le rituximab soit actuellement utilisé en pratique clinique, aucun coût n'est considéré pour ce dernier dans l'analyse principale de l'INESSS puisqu'il est remboursé par le biais de la mesure du patient d'exception; une analyse additionnelle a cependant été réalisée afin d'estimer l'impact budgétaire net lorsque les coûts déboursés pour ce dernier sont pris en compte. Les autres utilisateurs du satralizumab (10 %) le recevraient quant à eux en ajout aux TIS plutôt qu'en remplacement. Cette stratégie de soins serait réservée aux patients ayant une présentation plus grave de la maladie ou ayant fait l'essai préalable de plusieurs options en monothérapie. Finalement, le fabricant suppose que jusqu'à [redacted] % des parts de marché proviendraient de l'éculizumab, soit l'hypothèse à l'origine des économies observées dans son analyse. L'INESSS ne peut abonder en ce sens ; malgré la recommandation favorable émise, il n'est actuellement pas inscrit sur les listes. L'ensemble de ces modifications a pour effet de générer des coûts sur le budget de la RAMQ.
- Intégration des patients dans l'analyse : L'analyse du fabricant tient compte que, pour tous les patients débutant le satralizumab à chaque année, ces derniers le recevraient pour une année complète. Par convention, l'INESSS considère plutôt qu'un nouveau patient amorçant un traitement chronique le commencerait en milieu d'année. Cette modification a un effet à la baisse sur l'impact budgétaire.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'inscription d'Enspryng[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement des patients atteints du trouble du spectre de la neuromyélite optique et porteurs des anticorps anti-aquaporine-4 (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre de personnes	4	8	17	17[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	269 649 $	797 809 $	1 592 449 $	2 659 907 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[d]			519 633 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[e]			4 986 044 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle tous les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre. En raison du faible nombre de patients traités annuellement, il est estimé qu'aucun abandon ne surviendrait au cours des trois années couvertes par la présente analyse.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction des prises de parts de marché du satralizumab (4, 8 et 10 %) et en retenant uniquement les patients tirés de la base des données médico-administratives identifiées comme atteints du TSNMO et recevant un traitement immunosuppresseur (21, 23 et 35 patients sur 3 ans).
e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation des prises de parts de marché du satralizumab (10, 15 et 25 %) et d'un taux de prévalence plus élevé (4,4 au lieu de 3,5 par 100 000 personnes).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 2,7 M$ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription du satralizumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 17 patients seraient traités au cours de ces années. Il convient de rappeler que le rituximab, actuellement autorisé par la mesure du patient d'exception de la RAMQ, est utilisé chez plus de 25 % des patients aux prises avec un TSNMO. Lorsque les estimations déduisent les coûts engagés pour ceux-ci, lesquels sont estimés à 12 266 $ par patient pour une année complète de traitement, l'impact budgétaire net sur 3 ans est réduit d'environ 42 000 $.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Enspryng[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du trouble du spectre de la neuromyélite optique (TSNMO), si certaines conditions sont respectées.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Le satralizumab, en ajout à un traitement immunosuppresseur à dose stable ou en monothérapie, diminue de façon significative, tant statistiquement que cliniquement, le risque de rechute comparativement au placebo. L'absence de comparaison entre le satralizumab seul et les traitements utilisés en pratique est toutefois déplorée.
- Le profil d'innocuité sur une courte durée de traitement est jugé acceptable. Toutefois, une incertitude demeure quant à l'innocuité à long terme du satralizumab.
- Le satralizumab représente un choix supplémentaire pour les patients ayant eu au moins un épisode dans les 12 derniers mois et pourrait combler en partie un grand besoin de santé.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Comparativement aux immunosuppresseurs, l'INESSS n'est pas en mesure d'évaluer l'efficience du satralizumab en monothérapie en raison de l'absence de données comparatives. Il note toutefois que le coût de ce dernier est significativement plus élevé que celui des immunosuppresseurs. De plus, il convient de noter que, selon les experts consultés, l'utilisation du satralizumab en pratique serait principalement en monothérapie.
- Comparativement aux immunosuppresseurs, le ratio coût-utilité incrémental du satralizumab administré en ajout à ces derniers (bithérapie) est jugé très élevé (434 693 $/QALY gagné), ce qui en fait une option non efficiente.
- Le satralizumab est un médicament très coûteux. Son usage engendrerait des coûts de l'ordre de 2,7 M$ sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années, et ce, pour le traitement de 17 patients.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du satralizumab pour le traitement du TSNMO constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir des présentes analyses, chaque réduction de 1 % du prix du satralizumab diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de [redacted] $. En ce qui concerne le RCUI du satralizumab en ajout aux TIS comparativement à ces derniers seuls, il est diminué de 4 907 $/QALY gagné.
- Une méta-analyse en réseau non publiée ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du satralizumab à celles de l'éculizumab et de l'inébilizumab chez les patients atteints de TSNMO a été soumise par le fabricant dans le cadre de ces travaux. Cette analyse n'a pas été retenue par l'INESSS étant donné que les comparateurs ne sont pas inscrits sur les listes; l'inébilizumab n'est par ailleurs pas homologué au Canada pour cette indication. Toutefois, à titre exploratoire, l'INESSS a souhaité apprécier cette comparaison indirecte afin de comparer le satralizumab à l'éculizumab, ce qui est jugé d'intérêt.

  Le principal paramètre évalué est le délai avant la première rechute. Les études retenues sont SAkuraSky et SAkuraStar pour le satralizumab ainsi que PREVENT, la principale étude évaluée par l'INESSS lors de l'appréciation de l'éculizumab (INESSS 2020).

  Les éléments clés relevés lors de l'analyse de cette méta-analyse en réseau sont les suivants :
  - Elle repose sur l'hypothèse selon laquelle les essais inclus dans le modèle sont suffisamment similaires pour que l'estimation de l'effet ne soit pas biaisée par des différences entre les populations. Or, les données des études SAkura ne pouvaient être regroupées pour les raisons suivantes : les critères qui désignent leurs données censurées diffèrent trop, l'usage ou non d'immunosuppresseurs en association au traitement variait d'une étude à l'autre, l'inclusion d'adolescents dans l'étude SAkuraSky. De plus, la définition du paramètre principal diffère entre les études SAkura et l'étude PREVENT.
  - Le manque de puissance statistique induit une grande incertitude quant aux résultats obtenus. En effet, les intervalles de crédibilité des résultats sont très larges, donc les résultats sont peu indicatifs. Cela peut être expliqué par le peu d'études présentes dans cette méta-analyse, le peu de patients dans ces études et la rareté des événements.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

– Il est nécessaire de comparer les patients qui sont porteurs d'anticorps anti-AQP4 entre eux, car la réponse au traitement diffère selon le statut sérologique. Or, les sous-groupes dans les études SAkura n'ont pas été stratifiés sur la base du statut sérologique d'anticorps anti-AQP4.
– Finalement, selon les résultats du scénario de base, il n'y aurait pas de différence entre le satralizumab et un placebo pour le paramètre principal, ce qui diffère des résultats obtenus dans les études pivots, suggérant ainsi une faible fiabilité des résultats obtenus.

Compte tenu des nombreuses limites et de l'incertitude qu'elles génèrent, les résultats de cette méta-analyse ne peuvent être retenus.

Soliris[MC]

- Dans un souci de cohérence avec les présents travaux, et advenant une décision du ministre d'inscrire Soliris[MC] sur les listes des médicaments à la suite d'un processus de négociation d'entente d'inscription, l'INESSS recommande au ministre de modifier l'indication reconnue de Soliris[MC] proposée antérieurement (INESSS 2020) pour la suivante :

  - pour le traitement du trouble du spectre de la neuromyélite optique chez les adultes porteurs d'anticorps anti-aquaporine-4 (AQP4)-IgG.

    À l'instauration du traitement, la personne doit :

    - avoir eu au moins 2 épisodes dans les 12 derniers mois;
      ou
    - avoir eu au moins 3 épisodes dans les 24 derniers mois, dont au moins un dans la dernière année.

    L'autorisation est donnée pour une dose maximale de 1 200 mg toutes les 2 semaines.

    La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

    Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'une réduction du nombre ~~ou de la sévérité~~ des épisodes (rechutes), quantifiée de façon explicite et objective.

    Le renouvellement ne sera pas autorisé ~~suivant une rechute sévère ou~~ au-delà de deux rechutes survenues sur une période de deux années.

À noter que ces changements apportés à l'indication reconnue pour le paiement de l'éculizumab ne devraient pas avoir d'impact significatif sur les conclusions économiques et pharmacoéconomiques effectuées antérieurement pour ce dernier (INESSS 2020).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Akaishi T, Takahashi T, Fujihara K, et coll.** Risk factors of attacks in neuromyelitis optica spectrum disorders. J Neuroimmunol 2020;343:577236.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Bichuetti DB, Oliveira EM, Souza NA, et coll.** Patients with neuromyelitis optica have a more severe disease than patients with relapsingremitting multiple sclerosis, including higher risk of dying of a demyelinating disease. Arq Neuropsiquiatr 2013;71(5):275-79.
- **Bradshaw MJ, Vu N, Hunley TE, et coll.** Child Neurology: Neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology 2017;88(2):e10-3.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Soliris[MC] - Traitement du trouble du spectre de la neuromyélite optique. Québec, Qc: INESSS;2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2020/Soliris_2020_08_modifie.pdf
- **Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, et coll.** Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in multiple sclerosis: the costs and utilities of MS patients in Canada. J Popul Ther Clin Pharmacol 2012;19(1):e11-e25.
- **Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A, et coll.** Treatment of neuromyelitis optica: Review and recommendations. Mult Scler Relat Disord 2012;1(4):180–7.
- **Kister I.** NMOBase is a web-based, global observational registry for an 'orphan' disorder: neuromyelitis optica. ECTRIMS Annual Meeting, Boston, MA, U.S.A. Poster P219, 2014. [En ligne. Page consultée le 20 fév. 2021]. Disponible à : https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2014/ACTRIMS-ECTRIMS2014/63925/ilya.kister.nmobase.is.a.web-based.global.observational.registry.for.an.orphan.html?f=m1
- **Kunchok A, Malpas C, Nytrova P, et coll.** Clinical and therapeutic predictors of disease outcomes in AQP4-IgG+ neuromyelitis optica spectrum disorder. Mult Scler Relat Disord 2020;38:101868.
- **Liu D, Ahmet A, Ward L, et coll.**. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy Asthma Clin Immunol. 2013;9(1):30.
- **Levy M, Fujihara K, Palace J.** New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder. Lancet Neurol 2021;(20)1:60-7.
- **Marrie RA et Gryba C.** The incidence and prevalence of neuromyelitis optica: a systematic review. Int J MS Care 2013;15(3):113-8.
- **Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et coll**. Eculizumab in aquaporin-4–positive neuromyelitis optica spectrum Disorder. New Engl J Med 2019;381(7):614–25.
- **Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A et coll.** Cost-effectiveness of interferon beta-1a, interferon beta-1b, and glatiramer acetate in newly diagnosed non-primary progressive multiple sclerosis. *Value Health*. 2004;7(5):554-568.
- **Santé Canada**. Renseignements disponibles pour ENSPRYNG, numéro de contrôle de la présentation 233642. Ottawa, Canada. Gouvernement du Canada;2020. Disponible à : https://clinical-information.canada.ca/ci-rc-vu.pdf?file=m2/25-clin-over/clinical-overview-red.pdf&id=233642
- **Sellner J, Boggild M, Clanet M, et coll.** EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. Eur J Neurol 2010;17(8):1019–32.
- **Stratos K, Lee L, Dai D, et coll.** Evaluation of ethnicity as a predictor of diagnostic phenotype and prognosis in neuromyelitis optica spectrum disorder in Toronto, Canada. Mult Scler Relat Disord 2020;40:101950.
- **Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et coll**. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Neurol 2020;19:402-12.
- **Trebst C, Jarius S, Berthele A, et coll**. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica : Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). J Neurol 2014;261:1–16.
- **Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et coll.** International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology 2015;85(2):177–89.
- **Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et coll**. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. N Engl J Med 2019;381:2114-24.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).