

SOLIRIS^{MC}

Myasthénie grave (MG)

Avis transmis au ministre en février 2022

Marque de commerce : Soliris

Dénomination commune : Éculizumab

Fabricant : Alexion

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneur : 10 mg/ml (30 ml)

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Soliris^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la myasthénie grave (MG), car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'éculizumab est un anticorps monoclonal qui se lie spécifiquement à la protéine C5 et empêche la formation du complexe terminal du complément C5bet le C5a libre, un médiateur pro-inflammatoire. En prévenant la formation du complexe d'attaque membranaire, il diminuerait les dommages causés par les anticorps du récepteur d'acétylcholine (ACh) fixant le complément. L'éculizumab s'administre par voie intraveineuse (I.V.) et est indiqué notamment pour « le traitement de patients adultes atteints de myasthénie grave généralisée ». L'éculizumab a été étudié chez des personnes présentant des anticorps du récepteur ACh et qui avaient une maladie réfractaire à des traitements antérieurs.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Soliris^{MC} par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La MG est une maladie auto-immune où des anticorps dirigés contre les récepteurs de l'ACh (ou contre les récepteurs de protéines associées telles les *muscle-specific kinase* (MuSK) et les *lipoprotein related protein 4* [LRP4]) qui se lient à la jonction neuromusculaire, entraînant ainsi une faiblesse généralisée des muscles. Les sujets atteints ont généralement une fatigue musculaire importante, des troubles

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).

oculaires et bulbaires ainsi que des difficultés motrices qui fluctuent au courant de la journée. Les exacerbations varient d'une augmentation des symptômes jusqu'à la survenue de crises qui peuvent mener à des hospitalisations, voire à des difficultés respiratoires potentiellement mortelles.

Selon une étude ontarienne récente, l'incidence de la MG serait de 2,3 cas par 100 000 habitants et la prévalence, de 32 personnes sur 100 000 habitants (Breiner 2016). Il y a environ 15 % des patients qui ont la forme oculaire de la maladie, soit une faiblesse limitée aux paupières et aux muscles oculaires et extraoculaires qui affectent le mouvement de l'œil. Le reste évolue vers la forme généralisée de la MG, c'est-à-dire une atteinte qui s'étend aux muscles bulbaires, respiratoires et aux membres (Pelak 2021). La sévérité de la maladie est catégorisée de I à V, selon la classification de la *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA), où le niveau I indique une atteinte uniquement oculaire et le niveau V, la nécessité d'intubation (MGFA 2021). Il importe de mentionner qu'approximativement 85 % des personnes atteintes de la forme généralisée sont porteurs d'anticorps dirigés contre les récepteurs d'ACh (Bird 2021b).

L'approche thérapeutique repose notamment sur le type de MG, sa sévérité et les caractéristiques des personnes atteintes. Le traitement symptomatique vise à augmenter l'apport en ACh et le traitement immunosuppresseur, à diminuer l'affinité des anticorps aux récepteurs d'ACh. Les traitements symptomatiques inscrits sur les listes sont les inhibiteurs d'acétylcholinestérase telle la pyridostigmine (Mestinon^{MC} et versions génériques); ils visent à soulager rapidement les symptômes en retardant la dégradation de l'ACh à la jonction neuromusculaire. Ces traitements ne sont pas toujours suffisants en présence de la forme généralisée, et les effets indésirables de nature cholinergique limitent la titration posologique. Quant aux immunosuppresseurs, ils visent plutôt la rémission et incluent la prednisone (versions génériques), l'azathioprine (Imuran^{MC} et versions génériques), le mycophénolate mofétil (Cellcept^{MC} et versions génériques), la cyclosporine (Neoral^{MC} et versions génériques), le méthotrexate (Methotrexate^{MC} et versions génériques) et le tacrolimus (Prograf^{MC} et versions génériques) (Bird 2021a, Gilhus 2019, Sanders 2016). Le délai d'action des immunosuppresseurs est toutefois de quelques mois et ceux-ci ne sont pas homologués pour le traitement de la MG. De plus, ces traitements n'ont généralement pas été évalués dans des études de grande envergure. Les immunosuppresseurs préconisés sont habituellement les glucocorticoïdes et l'azathioprine. L'efficacité du rituximab (Rituxan^{MC} et versions génériques) lors de MG réfractaire chez les porteurs d'anticorps dirigés contre les récepteurs d'ACh est incertaine (Nowak 2021). Ainsi, son utilisation est considérée seulement lors d'un échec ou d'une intolérance aux autres immunosuppresseurs (Narayanaswami 2021). Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) et l'échange plasmatique peuvent être utilisés, quant à eux, lors d'exacerbation sévère vu leur rapidité d'action. Finalement, une thymectomie peut être recommandée notamment chez les patients atteints de MG généralisée lors d'un échec ou d'une intolérance à l'immunothérapie (Narayanaswami 2021).

Il importe de mentionner que la forme réfractaire de la maladie est définie comme étant l'absence de contrôle clinique par l'immunothérapie (p. ex., une maladie qui se détériore ou ne s'améliore pas après un traitement de glucocorticoïdes et au moins 2 autres agents) ou une intolérance à celle-ci (Sanders 2016). La proportion de patients aux prises avec cette forme est estimée à 10 % de la population atteinte de MG (Bird 2021c). L'approche thérapeutique est variable, mais peut consister en une utilisation chronique d'IgIV ou d'échanges plasmatiques, un recours au rituximab, de hautes doses de

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).

glucocorticoïdes ou de la cyclophosphamide en bolus (Procytox^{MC} et versions génériques) (Bird 2021a, Sanders 2016).

Besoin de santé

Il n'existe pas de traitement curatif pour la MG, qui peut être hautement invalidante, notamment chez les personnes atteintes de la forme généralisée réfractaire. Bien que plusieurs traitements non spécifiques inscrits sur les listes soient utilisés en pratique afin d'améliorer les symptômes et atteindre la rémission, ceux-ci ne sont pas toujours efficaces et leur délais et durées d'action sont variables. De surcroît, les traitements de dernier recours, soit l'administration d'IgIV et l'échange plasmatique, ne sont pas toujours facilement disponibles. De plus, tous 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 qui seraient efficaces et qui permettraient de prévenir les crises, de diminuer la sévérité de la maladie, d'améliorer les symptômes, la fonctionnalité, l'autonomie et la qualité de vie des sujets atteints. Finalement, le patient atteint de MG nécessite généralement un traitement à vie; il importe donc d'avoir un traitement au profil d'innocuité acceptable à long terme.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude REGAIN (Howard 2017) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Des données à long terme (Muppidi 2019) et des résultats non publiés ont également été considérés.

Étude REGAIN

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'éculizumab à celles du placebo. Elle a été réalisée sur 125 patients ayant eu un diagnostic de MG généralisée de classe II à IV, selon la classification MGFA. Pour être admis, les sujets devaient être porteurs d'anticorps sériques dirigés contre les récepteurs d'ACh, avoir obtenu un score d'au moins 6 points sur l'échelle *Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living* (MG-ADL) et avoir reçu au moins 2 traitements immunosuppresseurs ou un traitement immunosuppresseur avec une utilisation chronique d'IgIV, soit au moins 4 fois par année, de plasmaphérese ou d'échange de plasma pendant au moins 12 mois sans maîtrise des symptômes. De surcroît, les patients devaient être vaccinés contre *Neisseria meningitides* et ne pas avoir d'antécédents de thymome ni eu de thymectomie dans les 12 mois précédant la période de sélection. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la classification MGFA. Les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir, par voie IV durant 26 semaines, l'éculizumab 900 mg 1 fois par semaine pendant 4 semaines, puis à la dose de 1 200 mg toutes les 2 semaines, ou un placebo. Les traitements usuels des sujets, sauf le rituximab, pouvaient être maintenus durant l'étude, mais les changements posologiques n'étaient pas permis.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation du score MG-ADL à la semaine 26 par rapport à la valeur initiale, selon une analyse de la covariance du pire rang. Afin d'ajuster pour la multiplicité des analyses, les paramètres secondaires clés ont été évalués selon une séquence hiérarchisée. Le tableau qui suit présente les principaux résultats, obtenus sur une population de patients répartis aléatoirement ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude, ayant eu une évaluation initiale sur l'échelle MG-ADL et au moins une autre pendant l'étude, sont présentés au tableau suivant.

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).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude REGAIN (Howard 2017)

Paramètre d'évaluation	Éculizumab (n = 62)	Placebo (n = 63)	Différence valeur p
Score total MG-ADL ^{a,b}	56,6	68,3	-11,7 p = 0,0698
Score total QMG ^{a,c}	54,7	70,7	-16,0 p = 0,0129 ^h
Répondants MG-ADL ^d	59,7 %	39,7 %	20,0 % p = 0,0229 ^h
Répondants QMG ^e	45,2 %	19,0 %	26,2 % p = 0,0018 ^h
Score total MGC ^{a,f}	57,3	67,7	-10,5 p = 0,1026 ^h
Score total MG-QOL15 ^{a,g}	55,5	69,7	-14,3 p = 0,0281 ^h

MG-ADL : *Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living*; MGC : *Myasthenia Gravis Composite*; MG-QOL15 : *Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale*; QMG : *Quantitative Myasthenia Gravis*.

- a Variation à 26 semaines par rapport à la valeur initiale selon une analyse de la covariance du pire rang qui tient compte de l'effet potentiellement confondant de la mortalité, d'une crise de myasthénie grave, des traitements de secours et de l'interruption du traitement d'investigation sur les évaluations subséquentes. Les patients sont placés dans un rang allant de 1 (meilleur résultat) à 125 (pire résultat). Pour chaque type d'issue négative, ils sont classés dans un des pires rangs selon le moment de survenue de l'événement. Pour les patients n'ayant pas eu d'issues négatives, le rang est déterminé selon la variation du paramètre après 26 semaines de traitement (le rang 1 équivaut à la plus grande amélioration). La différence présentée est celle de la moyenne des moindres carrés des rangs entre les groupes.
- b Le MG-ADL est une échelle validée de 8 items qui évalue les symptômes de la myasthénie grave et leur impact sur la fonctionnalité des patients sur le plan bulbaire, respiratoire, oculaire et au niveau des membres dans les 7 jours précédant l'évaluation. Il s'agit d'un questionnaire rempli par le patient. Chaque item a un score de 0 (normal) à 3 (sévère), et le score total oscille de 0 à 24 (un score plus élevé indique une atteinte plus importante). Une variation de 2 points est considérée comme une amélioration cliniquement significative.
- c L'échelle QMG est un questionnaire validé de 13 items évaluant la sévérité de la maladie au niveau oculaire, facial, bulbaire, axial, respiratoire et quant à la motricité globale. Il s'agit d'un questionnaire rempli par le médecin. Chaque item a un score de 0 (normal) à 3 (sévère), et le résultat total oscille entre 0 et 39 points. Un score plus élevé indique une atteinte plus importante. Une variation de 3 points est considérée comme une amélioration cliniquement significative.
- d Il s'agit de la proportion de patients ayant obtenu une diminution d'au moins 3 points sur le score total MG-ADL après 26 semaines de traitement, comparativement à la valeur initiale.
- e Il s'agit de la proportion de patients ayant obtenu une diminution d'au moins 5 points sur le score total QMG après 26 semaines de traitement, comparativement à la valeur initiale.
- f Le MGC est une échelle validée qui évalue la sévérité des signes et symptômes de la myasthénie grave. Le score total oscille de 0 à 50, et un score plus élevé indique un impact plus important de la maladie sur la fonctionnalité. Une amélioration de 3 points est considérée comme cliniquement significative.
- g L'échelle MG-QOL15 est un questionnaire de qualité de vie lié à la myasthénie grave comportant 15 items. Le score total oscille de 0 à 60. Un score plus élevé indique une pire qualité de vie. Une variation de 7 à 8 points suggère une amélioration cliniquement pertinente.
- h L'analyse statistique est exploratoire, car la stratégie d'analyse statistique hiérarchique a échoué.

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

- Cette étude est à faible risque de biais selon l'évaluation de la qualité méthodologique effectuée à l'aide de l'outil *Revised Cochrane risk-of-bias tool* (Sterne 2019). Toutefois, la catégorisation des patients dans les rangs est à risque d'engendrer des biais qui pourraient influencer le résultat du paramètre principal.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments jugés pertinents.

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).

- L'étude inclut un nombre suffisant de patients, vu le calcul de la taille d'échantillonnage et en considérant la rareté de la maladie.
- Le paramètre d'évaluation principal est adéquat puisque l'échelle MG-ADL évalue les symptômes de MG et leur impact sur la fonctionnalité des patients au niveau bulbaire, respiratoire, oculaire et des membres. De plus, il s'agit d'une échelle validée et facile à remplir par les patients. Toutefois, elle n'est pas utilisée par tous en pratique et elle comporte certaines limites, selon les experts consultés. Par exemple, chaque item a la même pondération même si en pratique, une ptose est généralement moins invalidante que des troubles de déglutition. Elle est également sensible aux fluctuations inhérentes à la maladie. Finalement, bien que l'analyse principale du pire rang ayant servi pour mesurer le paramètre principal tienne compte de l'influence possible des traitements de secours, entre autres, sur les résultats, celle-ci est difficilement interprétable d'un point de vue clinique.
- Les paramètres d'évaluation secondaires clés évaluent également des éléments pertinents de la maladie, notamment la sévérité et la qualité de vie. Toutefois, les crises myasthéniques, les hospitalisations et la prise de traitements de secours, qui sont des paramètres cliniquement importants, sont de nature exploratoire selon le plan statistique.
- Les caractéristiques des patients sont suffisamment détaillées et globalement bien balancées entre les groupes, sauf notamment une proportion plus élevée de personnes d'origine asiatique et de patients ayant subi une thymectomie dans le groupe placebo et le groupe sous éculizumab, respectivement. Ces déséquilibres ne semblent pas avoir eu d'effet sur les résultats, selon les experts consultés.
- La durée de l'étude est acceptable pour juger de l'efficacité et de l'innocuité à court terme du traitement. Elle est toutefois insuffisante pour évaluer l'innocuité et l'effet du traitement sur la prévention des attaques à long terme, ou pour démontrer le maintien du bénéfice du traitement sur les symptômes chroniques ainsi que sur la fonctionnalité et la qualité de vie des personnes atteintes à long terme.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les sujets ont environ 47 ans en moyenne et sont surtout des femmes (66 %), d'origine caucasienne (76 %), et sont atteints d'une maladie de classe II ou III, selon la classification MGFA. De plus, la quasi-totalité a fait l'essai antérieur d'au moins 2 immunosuppresseurs, principalement les corticostéroïdes, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil. Selon les experts consultés, la population reflète celle qui serait traitée en pratique.
- Le choix du placebo comme comparateur est approprié puisqu'il s'agit d'une population de patients réfractaire aux traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs.

Les résultats démontrent qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes en ce qui concerne l'amélioration du score total MG-ADL après 26 semaines de traitement lorsque cette variation est mesurée selon une analyse de covariance du pire rang. De plus, même si le score semble être en faveur de l'éculizumab numériquement, il ne s'agit pas d'un résultat qui est cliniquement interprétable. Les résultats sur ce même paramètre, lorsque ceux-ci sont obtenus selon plusieurs analyses de sensibilité, sont toutefois statistiquement significatifs. Par exemple, selon une analyse de covariance du pire rang effectuée *a posteriori*, une différence statistiquement significative est observée en faveur de l'éculizumab lorsque les 3 patients ayant interrompu l'éculizumab en raison d'un effet indésirable non lié au traitement (mais qui avaient une réponse favorable) ne sont plus positionnés au

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).

pire rang comme dans l'analyse primaire. Ainsi, le fait que les conclusions changent selon le rang d'un faible nombre de sujets indique une certaine fragilité des résultats obtenus. Finalement, selon une analyse de sensibilité préspecifiée, on observe une diminution moyenne selon la méthode des moindres carrés du score total MG-ADL de 4,1 points pour les patients traités par l'éculizumab, comparativement à 2,3 points pour ceux traités par placebo. La différence moyenne entre les groupes est toutefois inférieure au seuil de pertinence clinique de 2 points (Muppidi 2012).

Vu que le résultat du paramètre d'évaluation primaire n'a pas satisfait au seuil de signification statistique préétabli, tous les autres résultats, y compris les paramètres secondaires clés, sont de nature exploratoire. Il est toutefois intéressant de noter qu'une proportion plus importante de personnes traitées par l'éculizumab, soit 20 %, a obtenu une amélioration d'au moins 3 points du score MG-ADL après 26 semaines de traitement, comparativement à celles ayant reçu le placebo. Il en va de même pour la proportion de répondants selon l'échelle QMG. En ce qui concerne la variation des scores MGC et MG-QOL15, l'analyse selon le pire rang est difficilement interprétable, mais une variation de -3,3 points et de -7,1 points en faveur de l'éculizumab a été observée, respectivement, selon une analyse de sensibilité préspecifiée. Finalement, l'effet de l'éculizumab a été obtenu rapidement, soit dans les 12 premières semaines de traitement.

En ce qui concerne l'innocuité, il y a une proportion similaire de patients qui rapporte au moins un effet indésirable, soit 85,5 % dans le groupe sous éculizumab, comparativement à 88,9 % dans le groupe sous placebo. Parmi les plus fréquents, notons les céphalées, les infections des voies respiratoires supérieures, la nasopharyngite, la MG, la nausée et la diarrhée. Il y a une proportion moins importante de personnes traitées par l'éculizumab qui rapporte au moins un effet indésirable sérieux comparativement à celles traitées avec le placebo (15 % contre 29 %), dont le plus fréquent est la MG (8 % contre 13 %). Il y a 4 sujets qui ont interrompu l'éculizumab en raison d'un effet indésirable, soit à cause d'une bactériémie, d'une diverticulite, d'une crise myasthénique ou d'un cancer de la prostate. Il n'y a pas eu d'infection méningococcique ni de décès. Somme toute, le profil d'innocuité est acceptable à court terme.

Phase de prolongation

Les patients ayant terminé la période à double insu de 6 mois ont pu poursuivre un traitement en mode ouvert par l'éculizumab pendant une durée maximale de 4 ans. L'analyse intérimaire des données obtenues après une durée médiane de traitement de 22,7 mois (1 à 37,3 mois) sont publiées (Muppidi 2019) et les résultats complets non publiés ont été fournis par le fabricant. Au total, 117 personnes ont participé à cette phase de prolongation.

En plus des éléments soulevés précédemment quant à la validité de l'étude, ceux qui suivent s'ajoutent :

- Le devis ouvert et l'absence de groupe en parallèle limitent l'interprétation des résultats obtenus.
- L'ajustement des traitements immunosuppresseurs en cours d'étude pourrait confondre les paramètres d'efficacité et d'innocuité.
- Un taux d'attrition non négligeable ajoute une incertitude aux résultats présentés.

Pour les patients traités de façon continue par l'éculizumab, la diminution des scores moyens MG-ADL, QMG, MGC et MG-QOL15 est maintenue durant au moins 130 semaines de traitement. Chez les patients ayant commencé l'éculizumab durant la phase de prolongation, on observe une variation moyenne de

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).

-1,6, de -2,3 et de -3,0 points des scores MG-ADL, QMG et MGC, respectivement, après 1 semaine de traitement, et de -5,4 points du score MG-QOL15 après 4 semaines de traitement. Ces diminutions semblent se maintenir jusqu'à la fin de l'étude.

Le profil d'innocuité rapporté au cours de cette phase de prolongation est acceptable et semblable à celui préalablement décrit pour l'éculizumab. Les effets les plus fréquemment rencontrés, selon l'analyse intérimaire, sont les maux de tête (37,6 %) et la nasopharyngite (31,6 %). Parmi les effets sérieux, on note surtout une aggravation de la MG chez 12,8 % des patients et des événements infectieux tels le sepsis, la gastroentérite et la pneumonie. De plus, un cas d'infection méningococcale est survenu après l'analyse intérimaire. Au total, 6 patients ont interrompu le traitement à cause d'un effet indésirable sérieux au moment de cette analyse. Finalement, il y a 3 patients décédés, selon les investigateurs, en raison de leurs comorbidités (embolie pulmonaire, cirrhose hépatique, lymphohistiocytose hémophagocytaire).

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation de l'éculizumab, l'INESSS a reçu une communication d'un organisme de bienfaisance, soit Dystrophie musculaire Canada. Un sondage a été réalisé auprès de 192 sujets, dont 46 Québécois atteints de MG.

Les patients mentionnent ressentir de la fatigue, de la faiblesse musculaire et considèrent que ces dernières limitent leur capacité à accomplir leurs activités de la vie quotidienne comme travailler ou s'occuper de leurs enfants. Certains d'entre eux éprouvent également de la dysphagie, des troubles de la vision, de la douleur et des troubles respiratoires. La MG nuit à leur santé physique et mentale, à leur statut socio-économique et à leurs relations avec leurs proches.

Parmi les interventions utilisées par les répondants, notons les immunoglobulines, les corticostéroïdes, la pyridostigmine, le mycophénolate mofétil, l'azathioprine et le rituximab. Les patients ressentent des effets indésirables avec ces traitements, et l'efficacité varie selon le médicament et l'individu. Certains patients ne reçoivent pas de traitement pharmacologique et ont recours plutôt à la physiothérapie, tandis que d'autres ont subi une chirurgie du thymus.

Selon les répondants, un nouveau traitement idéal devrait leur permettre de retrouver une meilleure qualité de vie ainsi que leur autonomie, diminuer leur douleur et réduire la fatigue et la faiblesse ressenties. Ce médicament devrait être bien toléré, administré hors du milieu hospitalier et réduire le recours aux autres traitements.

Finalement, un seul répondant a été traité par l'éculizumab et il mentionne avoir eu une amélioration de son état, sans effet indésirable.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

La MG est une maladie ayant une évolution très variable et une symptomatologie qui n'est pas isolée dans le temps. Selon les experts consultés, environ 50 à 60 % des sujets présentent une atteinte oculaire

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).

(p. ex., une vision double, une ptose, une faiblesse oculaire) au début de la maladie et, après quelques mois, plusieurs ont des faiblesses autres, comme au niveau proximal (atteinte généralisée). Il demeure qu'environ 20 % des patients restent aux prises avec la forme oculaire de la maladie. Il y a 2 distributions dans l'apparition de la maladie : surtout des jeunes femmes dans la vingtaine qui ont parfois des comorbidités autoimmunes, puis majoritairement des hommes plus âgés (> 65 ans) ayant parfois des thymomes, par exemple.

Le diagnostic repose sur l'évaluation clinique (fatigabilité, tolérance à l'effort, aggravation des symptômes en fin de journée ou lors d'efforts répétés), couplée à une recherche sérologique d'anticorps (surtout dirigés contre les récepteurs d'ACh, MUSK et LRP4). Il y a toutefois 15 à 20 % des patients pour lesquels les anticorps ciblant les récepteurs de l'ACh sont négatifs. D'autres tests diagnostiques sont utilisés, mais pas de façon systématique tels l'électromyographie de fibre unique et la stimulation répétée. Le test anti-récepteurs d'ACh est effectué au moment du diagnostic de façon systématique, mais aucun dosage n'est réalisé à des fins de surveillance clinique. Les experts ont toutefois mentionné certaines limites avec les analyses locales, dont un délai de réponse élevé.

Selon les cliniciens, le pronostic est somme toute bon avec les traitements actuels qui se divisent en 2 grandes catégories, soit le traitement symptomatique et les traitements visant la rémission. La pyridostigmine est le traitement symptomatique et elle procure un soulagement rapide. Toutefois, peu de personnes sont traitées adéquatement à long terme avec ce médicament. Les corticostéroïdes sont généralement débutés en premier et l'azathioprine est privilégié ensuite en cas de réponse insuffisante ou pour diminuer la dose des corticoïdes. Les solutions de rechange à l'azathioprine sont généralement le mycophénolate mofétil, suivi du tacrolimus. Pour les patients réfractaires à ces traitements, il y a l'utilisation chronique d'IgIV ou de plasmaphérèse, selon la disponibilité dans chaque centre. Ces dernières seraient équivalentes en termes d'efficacité, mais comportent des effets indésirables non négligeables et ne sont pas toujours facilement disponibles.

Une crise myasthénique se définit comme une détérioration qui mène à une insuffisance respiratoire nécessitant une intubation. Une crise imminente est une détérioration clinique rapide qui risque de mener à une intubation. Un des objectifs thérapeutiques est de prévenir ces crises qui conduisent à des hospitalisations et peuvent être mortelles, soit en raison de complications liées à un séjour aux soins intensifs ou lorsqu'elles ne sont pas reconnues rapidement et traitées adéquatement. De telles crises nécessitent une prise en charge rapide et peuvent requérir un traitement d'IgIV ou de plasmaphérèse ainsi qu'un ajustement de la posologie des immunosuppresseurs et des glucocorticoïdes.

Selon les cliniciens, il y a ainsi un besoin non comblé pour les patients réfractaires ou qui tolèrent mal les traitements usuels. À cela s'ajoute les cas où un sevrage des doses des glucocorticoïdes n'est pas possible et les personnes ayant un recours fréquent aux IgIV. Dans un contexte de rareté ou de potentielle pénurie d'IgIV, l'éculizumab pourrait par ailleurs représenter un traitement de rechange aux IgIV pour les personnes atteintes de MG réfractaire. Un expert a d'ailleurs utilisé l'éculizumab pour le traitement de 4 sujets ayant une MG réfractaire. Parmi ceux-ci, 3 ont eu des réponses cliniques favorables dans un délai rapide.

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).

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

Besoin de santé

- Il y a un besoin de traitements additionnels qui soient efficaces et permettent de prévenir les crises, de diminuer la sévérité de la maladie, d'améliorer les symptômes, la fonctionnalité, l'autonomie et la qualité de vie des personnes atteintes, notamment de la forme réfractaire de la MG. Finalement, le patient atteint de MG nécessite généralement un traitement à vie; il importe donc d'avoir un traitement au profil d'innocuité acceptable à long terme.

Bénéfices cliniques

- Les données évaluées proviennent d'une étude à faible risque de biais méthodologique.
- Bien que l'ensemble des données d'efficacité suggèrent un bénéfice de l'éculizumab à court terme pour une population de patients réfractaires en ce qui concerne les manifestations cliniques, la fonctionnalité et la qualité de vie, l'absence de la signification statistique du paramètre principal et son interprétation difficile cliniquement génèrent de l'incertitude quant à l'efficacité du traitement.
- L'innocuité à court et à long termes est somme toute acceptable, bien qu'un risque d'infections graves soit présent.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de l'éculizumab n'est pas reconnue pour le traitement de la myasthénie grave généralisée.

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

Motifs de la position majoritaire

- Le paramètre d'évaluation principal n'atteint pas le seuil de signification statistique préétabli. De plus, il est difficilement interprétable cliniquement. Finalement, la méthode statistique utilisée pour mesurer ce paramètre amène une instabilité des résultats, selon plusieurs analyses de sensibilité.
- Puisque le paramètre principal n'a pas atteint le seuil de signification statistique, tous les paramètres secondaires deviennent exploratoires, ce qui amène de l'incertitude sur l'ampleur de l'effet observé.
- Bien que le besoin de santé soit grand, les données ne permettent pas de conclure que l'éculizumab puisse le combler.

Motifs de la position minoritaire

- Les données proviennent d'une étude de bonne qualité méthodologique.
- Malgré l'absence de la signification statistique du paramètre principal, l'ensemble des

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).

données d'efficacité suggèrent un bénéfice de l'éculizumab à court et à moyen termes pour une population de patients réfractaires en ce qui concerne les manifestations cliniques, la fonctionnalité et la qualité de vie. Les résultats d'analyses de sensibilités effectuées sur le paramètre principal, dont certaines *a posteriori*, sont statistiquement significatifs. Bien qu'ils soient exploratoires, les résultats de ces analyses suggèrent une instabilité des données, pouvant être en lien avec le faible nombre de patients inclus dans l'étude.

- Dans le contexte d'une maladie rare invalidante, l'éculizumab pourrait répondre en partie à un besoin de santé important.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bird SJ.** Chronic immunosuppressive therapy for myasthenia gravis [site Web]. Dans : Shefner JM, réd. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc., Wolters Kluwer; 2021. Disponible à : <https://www.uptodate.com/contents/chronic-immunosuppressive-therapy-for-myasthenia-gravis> (consulté le 6 décembre 2021).
- **Bird SJ.** Diagnosis of myasthenia gravis [site Web]. Dans : Shefner JM, réd. UpToDate. Waltham, MA : UpToDate Inc., Wolters Kluwer; 2021. Disponible à : <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-myasthenia-gravis> (consulté le 6 décembre 2021).
- **Bird SJ.** Overview of the treatment of myasthenia gravis [site Web]. Dans : Shefner JM, réd. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc., Wolters Kluwer; 2021. Disponible à : <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-myasthenia-gravis> (consulté le 6 décembre 2021).
- **Breiner A, Widdifield J, Katzberg HD, et coll.** Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. *Neuromuscul Disord* 2016; 26(1):41-6.
- **Gilhus NE.** Myasthenia gravis-optimal treatment in severe disease. *Eur Neurol Rev* 2019;14(2):81-5.
- **Howard JF, Utsugisawa K, Benatar M, et coll.** Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol* 2017;16(12):976-86.
- **Muppidi S.** The myasthenia gravis-specific activities of daily living profile. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1274:114-9.
- **Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M, et coll.** Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2019;60(1):14-24.
- **Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA).** MGFA Clinical Classification. Disponible à : <https://myasthenia.org/Professionals/Resources-for-Professionals> (consulté le 6 décembre 2021).
- **Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et coll.** International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. *Neurology* 2021;96(3):114-22.
- **Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, et coll.** Phase 2 trial of rituximab in acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: the BeatMG study. *Neurology* Dec 2021, 10.12
- **Pelak VS.** Ocular myasthenia gravis [site Web]. Dans : Shefner JM, réd. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc., Wolters Kluwer; 2021. Disponible à : <https://www.uptodate.com/contents/ocular-myasthenia-gravis> (consulté le 6 décembre 2021).
- **Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et coll.** International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology* 2016;87(4):419-25.
- **Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et coll.** RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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).