

## **ULTOMIRIS<sup>MC</sup>**

### ***Hémoglobinurie paroxystique nocturne***

#### **Avis transmis au ministre en octobre 2022**

**Marque de commerce :** Ultomiris

**Dénomination commune :** Ravulizumab

**Fabricant :** Alexion

**Forme :** Solution pour perfusion intraveineuse

**Teneur :** 10 mg/ml (30 ml)

#### **Inscription – Avec conditions**

---

##### **Version modifiée (juin 2023)**

Il s'agit de la version la plus à jour de cet extrait d'avis. Comparativement à la précédente, des modifications ont été apportées dans le tableau de justesse du prix, l'analyse de minimisation des coûts et l'analyse d'impact budgétaire de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, quant au coût moyen de traitement du ravulizumab et de l'éculizumab. Il en découle que les impacts budgétaires, net et brut, ont été modifiés. Les changements sont identifiés en gras.

#### **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 Ultomiris<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), si les conditions suivantes sont respectées.

#### **Conditions**

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

#### **Indication reconnue pour le paiement**

- ◆ pour le traitement des adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne qui présentent une hémolyse, corroborée par une concentration sérique de lactate déshydrogénase élevée, et dont l'état de santé est caractérisé par au moins 1 des éléments suivants :
  - un événement thromboembolique traité par un anticoagulant;
  - l'administration d'au moins 4 transfusions de globules rouges au cours des 12 derniers mois;

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).

- une anémie définie par une concentration sérique d'hémoglobine mesurée à au moins 2 reprises, inférieure à 100 g/l et accompagnée de symptômes d'anémie ou inférieure ou égale à 70 g/l;
- une insuffisance pulmonaire définie par la présence d'une dyspnée invalidante, de douleurs thoraciques limitant les activités quotidiennes ou d'hypertension artérielle pulmonaire;
- une insuffisance rénale définie par une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min;
- des spasmes musculaires qui entraînent de la douleur dont l'intensité est telle qu'une hospitalisation ou un traitement analgésique par des opiacés est requis.

Les personnes en cours de traitement par l'éculizumab et qui en ont obtenu le remboursement en vertu de son indication reconnue pour le paiement sont admissibles au remboursement du ravulizumab sous réserve que le prescripteur fournisse la preuve d'un bon contrôle des symptômes de la maladie, démontré par une diminution de l'hémolyse corroborée par une réduction significative de la concentration sérique de lactate déshydrogénase par rapport à la concentration sérique antérieure au début du traitement par l'éculizumab.

La première autorisation est d'une durée maximale de 6 mois, aux doses maximales suivantes en fonction du poids corporel :

- Pour les personnes de poids corporel égal ou supérieur à 40 kg et inférieur à 60 kg : 2 400 mg au jour 1, puis 3 000 mg au jour 15, puis toutes les 8 semaines;
- Pour les personnes de poids corporel égal ou supérieur à 60 kg et inférieur à 100 kg : 2 700 mg au jour 1, puis 3 300 mg au jour 15, puis toutes les 8 semaines;
- Pour les personnes de poids corporel égal ou supérieur à 100 kg : 3 000 mg au jour 1, puis 3 600 mg au jour 15, puis toutes les 8 semaines.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique démontré par une diminution de l'hémolyse corroborée par une réduction significative de la concentration sérique de lactate déshydrogénase par rapport à la concentration sérique antérieure au début du traitement par l'inhibiteur du complément.

Les autorisations subséquentes sont d'une durée maximale de 12 mois aux doses maximales décrites plus haut.

Il est à noter que le ravulizumab n'est pas autorisé en combinaison avec un autre inhibiteur du complément C5 utilisé pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

## Évaluation

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le ravulizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la protéine C5 du complément. En se fixant sur cette protéine, il inhibe son clivage qui mène à l'activation du complément terminal. L'hémolyse intravasculaire, c'est-à-dire la destruction des globules rouges dans les vaisseaux sanguins,

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).

est l'une des principales manifestations de l'activation du complément terminal. Le ravulizumab a été conçu à partir de l'éculizumab (Soliris<sup>MC</sup>) afin d'allonger sa durée d'action. Comme l'éculizumab, le ravulizumab s'administre par voie intraveineuse (I.V.), mais sa demi-vie 4 fois plus longue que celle de l'éculizumab permet son administration toutes les 8 semaines au lieu de toutes les 2 semaines. La dose du ravulizumab est ajustée en fonction du poids corporel du patient, contrairement à l'éculizumab. Le ravulizumab est indiqué pour « le traitement d'adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne ».

## CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation d'Ultomiris<sup>MC</sup> par l'INESSS.

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### Contexte de la maladie

#### Données épidémiologiques

L'HPN est une maladie rare avec une prévalence estimée à 1-9/1 000 000 personnes (Orphanet 2022, Richards 2021). Il est estimé qu'il y a présentement 572 patients atteints de l'HPN au Canada (Santé Canada 2020). Cette prévalence pourrait être sous-estimée, car les symptômes de la maladie sont multiples et non spécifiques (Richards, Schrezenmeier 2014).

#### Physiopathologie de l'HPN

L'HPN est une maladie rare découlant d'une mutation du gène *PIG-A* (Pu 2011). Cette mutation entraîne notamment la formation de globules rouges dont la surface est dépourvue des glycoprotéines CD55 et CD59 qui les protègent contre l'hémolyse par le complément. La maladie affecte également les hommes et les femmes (Patriquin 2019).

#### Symptomatologie, impacts et évolution

La destruction précipitée des globules rouges par le complément peut augmenter le risque d'anémie, d'insuffisance rénale, d'hypertension pulmonaire, d'atteinte d'autres organes, et de thromboses potentiellement mortelles (Hill 2017). L'âge médian au moment du diagnostic est de 35 à 40 ans et l'espérance de vie sans traitement chez les personnes atteintes d'HPN est de 5 à 10 ans (Patriquin). La grande majorité des personnes atteintes présente des symptômes (Richards). Les plus fréquents sont la fatigue ou l'intolérance à l'effort, l'hémoglobinurie et les douleurs abdominales ou diffuses, de sorte que la maladie affecte grandement la qualité de vie, la capacité à travailler et à effectuer les activités de la vie quotidienne (Schrezenmeier).

#### Prise en charge actuelle

Chez les patients symptomatiques, un traitement de soutien sera amorcé. Ce dernier peut consister en des corticostéroïdes, des antidouleurs, une supplémentation (transfusion sanguine, fer, folates, vitamine B12) et un traitement anticoagulant en cas d'événement thrombotique (Patriquin). La greffe de moelle osseuse est le seul traitement curatif de l'HPN lorsque cette condition est accompagnée d'insuffisance médullaire (Patriquin). Cependant, cette procédure présente un haut risque de mortalité et de morbidité, de sorte que peu de patients y sont admissibles.

L'approbation de Santé Canada en 2009 d'un traitement qui inhibe le complément C5 a représenté une avancée majeure dans le traitement de l'HPN. L'éculizumab constitue actuellement le standard 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).

traitement au Canada pour les patients atteints d'HPN qui présentent des signes ou symptômes aigus associés à l'hémolyse, tels l'anémie, un événement thrombotique, une atteinte rénale ou pulmonaire, de la fatigue excessive ou de la douleur (Patriquin). Sa valeur thérapeutique a été reconnue par l'INESSS (INESSS 2009) et il est présentement inscrit sur les listes des médicaments. Les études portant sur l'éculizumab ont révélé qu'il réduit l'hémolyse intravasculaire, mesurée par les taux sériques de lactate déshydrogénase (LDH), et stabilise les taux sériques d'hémoglobine (Hb). Il peut ainsi diminuer le recours aux transfusions sanguines et la survenue d'événements thrombotiques, améliorer la qualité de vie et prolonger la survie (Hillmen 2013).

### **Besoin de santé**

Bien que partiellement comblé, il demeure un besoin de traitements d'efficacité supérieure à celle du produit actuellement inscrit sur les listes, notamment pour réduire la fréquence et l'ampleur des crises d'hémolyse et pour augmenter l'indépendance vis-à-vis des transfusions. Sont également souhaitables des traitements améliorant la qualité de vie des patients et présentant un profil de toxicité favorable ainsi qu'une plus grande facilité d'administration.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, les études ALXN1210-PNH-301 (Lee 2019, Schrezenmeier 2020) et ALXN1210-PNH-302 (Kulasekararaj 2019, Kulasekararaj 2021), ci-après 301 et 302 respectivement, sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Les données publiées à long terme de ces 2 études (Kulasekararaj 2022) ont également été considérées.

#### Étude 301

Il s'agit d'un essai de non-infériorité de phase III, multicentrique, à devis ouvert et à répartition aléatoire, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du ravulizumab à celles de l'éculizumab chez des adultes atteints d'HPN et n'ayant jamais reçu d'inhibiteur du complément. Il a été réalisé sur 246 personnes présentant un taux sérique de LDH supérieur ou égal à 1,5 fois la limite supérieure normale (LSN), un pourcentage de cellules sanguines de type HPN supérieur ou égal à 5 %, et au moins 1 signe ou symptôme de la maladie dans les 3 derniers mois. Tous les participants devaient être préalablement vaccinés contre les infections à méningocoques. Les patients présentant un antécédent d'infection à méningocoque, ceux ayant reçu une greffe de la moelle osseuse et ceux présentant un poids corporel inférieur à 40 kg étaient exclus.

La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon l'antécédent de transfusions des patients dans la dernière année (0, 1 à 14, ou plus de 14 culots globulaires) et leur taux sérique de LDH (égal ou supérieur à 1,5 fois et inférieur à 3 fois la LSN, ou égal ou supérieur à 3 fois la LSN). Les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir par perfusion I.V. l'un des 2 traitements suivants :

- Le ravulizumab : 1 dose d'attaque au jour 1, suivie de 1 dose d'entretien au jour 15, puis toutes les 8 semaines, selon le poids corporel :
  - 40 kg à ≤ 60 kg : la dose d'attaque est de 2 400 mg et celle d'entretien, de 3 000 mg;
  - 60 kg à ≤ 100kg : la dose d'attaque est de 2 700 mg et celle d'entretien, de 3 300 mg;
  - ≥ 100 kg : la dose d'attaque est de 3 000 mg et celle d'entretien, de 3 600 mg.
- L'éculizumab à doses fixes : 600 mg aux jours 1, 8, 15 et 22, puis 900 mg au jour 29, puis toutes les 2 semaines.

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).

Le traitement était administré pendant 26 semaines. Après cette période, les personnes recevant le ravulizumab pouvaient le continuer pendant 2 ans. Celles ayant reçu l'éculizumab pendant les 26 premières semaines passaient au ravulizumab.

Les coparamètres d'évaluation principaux sont la proportion de patients n'ayant pas eu besoin d'une transfusion au cours de l'étude et celle ayant démontré la normalisation du taux de LDH du jour 29 au jour 183. Les paramètres d'évaluation secondaires principaux sont la variation du taux de LDH au jour 183 par rapport à la valeur initiale, la variation du score *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F) à la fin de l'étude par rapport aux valeurs initiales, la proportion de patients présentant une crise d'hémolyse et la proportion de patients présentant un taux d'Hb stable.

La non-infériorité du ravulizumab par rapport à l'éculizumab est établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de la différence des taux d'évitement transfusionnel entre les traitements est supérieure à -20 % et si la borne inférieure de l'IC95 % du rapport de cotes des taux de normalisation des taux de LDH avec le ravulizumab par rapport à celui de l'éculizumab est supérieur à 0,39. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), les paramètres d'évaluation secondaires ont été testés selon une approche hiérarchisée avec un seuil de signification unilatéral de 2,5 %. Si la non-infériorité est établie pour tous les critères d'évaluation secondaires principaux, la supériorité est évaluée dans l'ordre suivant : la proportion de patients présentant une crise d'hémolyse, le pourcentage de variation du taux de LDH, la proportion de patients démontrant la normalisation du taux de LDH, la variation du score FACIT-F, la proportion de patients présentant un taux d'Hb stable, puis la proportion de patients n'ayant pas eu besoin de transfusion.

Les principaux résultats à 26 semaines, obtenus sur la population de patients ayant reçu au moins 1 dose du traitement et ayant au moins 1 mesure d'efficacité, sont présentés dans le 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 301 (Lee 2019)

Paramètre d'évaluation	Ravulizumab (n = 125)	Éculizumab (n = 121)	RC <sup>a</sup> , différence <sup>b</sup> (IC95 %)
Évitement de transfusions <sup>c</sup>	73,6 %	66,1 %	6,8 % (-4,66 % à 18,14 %) <sup>b,d</sup>
Normalisation du taux de LDH entre les jours 29 et 183 <sup>c,e</sup>	53,6 %	49,4 %	1,19 (0,80 à 1,77) <sup>a,f</sup>
Réduction du taux de LDH	-76,84 %	-76,02 %	-0,83 % (-5,21 % à 3,56 %) <sup>b,g</sup>
Différence du score FACIT-F <sup>h</sup>	7,07	6,40	0,67 (-1,21 à 2,55) <sup>b,i</sup>
Manifestation d'hémolyse <sup>c,j</sup>	4 %	10,7 %	-6,7 % (-14,21 % à 0,18 %) <sup>b,k</sup>
Stabilisation du taux d'Hb <sup>c,l</sup>	68,0 %	64,5 %	2,9 % (-8,80 % à 14,64 %) <sup>b,m</sup>

FACIT-F : Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; Hb : Hémoglobine; IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; LDH : Lactate déshydrogénase; RC : Rapport de cotes.

a Rapport de cotes.

b Différence entre les groupes ravulizumab et éculizumab.

c Résultat présenté en proportion de patients.

d La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure à -20 %.

e Taux normal de LDH défini à 246 U/l.

f La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure à 0,39.

g La non-infériorité est démontrée si la borne supérieure de l'IC95 % est inférieure à 20 %.

h Questionnaire mesurant la perception de la fatigue et de l'impact de celle-ci et de la maladie sur les activités quotidiennes et le niveau de fonction selon 5 domaines. Le score de chaque domaine varie de 0 à 4 points. Une diminution des unités indique une détérioration de l'état. Une amélioration du score total de 3 points peut être considérée comme cliniquement significative (Nordin 2016).

i La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure à -5.

j L'hémolyse est définie comme l'apparition ou détérioration d'au moins 1 signe ou symptôme d'hémolyse intravasculaire (fatigue, hémoglobinurie, douleur abdominale, dyspnée, Hb < 100 g/l), 1 événement vasculaire majeur (thrombose, dysphagie, dysfonction érectile) en concomitance avec un taux de LDH ≥ 2 x la LNS après une réduction antérieure de celle-ci à un taux ULN < 1,5 x la LNS.

k La non-infériorité est démontrée si la borne supérieure de l'IC95 % est inférieure à 20 %.

l L'Hb est considérée comme stable si elle ne diminue pas de ≥ 20 g/l entre les jours 1 et 183, sans recours à la transfusion.

m La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure à -20 %.

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

- Cette étude est jugée de qualité méthodologique adéquate (phase III, étude de non-infériorité à répartition aléatoire), malgré certaines limites. Les marges de non-infériorité établies ne sont pas suffisamment restrictives; elles n'empêchent donc pas une réduction cliniquement significative de l'efficacité du ravulizumab par rapport à l'éculizumab, ce qui constitue une limite importante. Cependant, les experts consultés considèrent que les analyses ultérieures de la Food and Drug Administration (FDA 2018) utilisant des bornes de plus restrictives atténuent l'incertitude associée aux bornes de non-infériorité.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des participants ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer certains paramètres subjectifs, telles l'innocuité, la qualité de vie et certaines évaluations cliniques comme les symptômes de la maladie. Toutefois, compte tenu du caractère objectif 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).

coparamètres d'évaluation principaux de transfusion sanguine et de normalisation du taux de LDH, le risque de biais est atténué.

- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- La répartition aléatoire est adéquate et la stratification est basée sur des éléments cliniquement pertinents.
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes. Les 2 exceptions notables sont :
  - Le groupe ravulizumab comporte une proportion plus grande de participants d'origine asiatique (57,6 contre 47,1 %), alors que le groupe éculizumab a une plus grande proportion de participants d'origine caucasienne (42,1 % contre 34,4 %). Cette différence pourrait avantager le groupe ravulizumab pour la survenue d'événements thrombotiques, considérant les taux d'événements thrombotiques moins élevés chez les personnes d'origine asiatique que chez celles d'origine européenne ou américaine (Brodsky 2022). Néanmoins, les experts consultés sont d'avis que le risque de biais associé à cette différence est faible en raison du très faible nombre d'événements thrombotiques observés durant l'étude et considérant que l'origine ethnique n'est pas un facteur pronostic de la maladie.
  - La proportion de patients ayant présenté antérieurement un événement vasculaire majeur est plus faible dans le groupe recevant le ravulizumab (13,6 % contre 20,7 %), ce qui pourrait avantager les résultats du groupe recevant le ravulizumab.
- L'étude porte sur un nombre adéquat de patients selon le calcul de la taille d'échantillon. Le nombre de sujets est élevé considérant l'aspect rare de la maladie. De plus, seulement 2 patients ont abandonné l'étude.
- La durée de 26 semaines est acceptable pour évaluer les paramètres principaux, mais trop courte pour évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme.
- Bien que les coparamètres d'évaluation soient des paramètres intermédiaires, ils corréleront avec la survie des patients et sont jugés pertinents par les cliniciens consultés.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants. Bien que l'utilisation de la population *per protocole* (PP) soit préférable pour les études de non-infériorité, les analyses principales sont effectuées chez la population en intention de traitement (ITT). Néanmoins, des analyses de sensibilité ont été effectuées sur la population PP pour les paramètres principaux et secondaires principaux.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci ont un âge moyen de 45,5 ans et présentent une durée médiane de la maladie de 4 ans depuis le diagnostic. La majorité des participants (52,4 %) est d'origine asiatique et 38,2 % est d'origine caucasienne. Près de 86 % présentent un taux de LDH de 3 fois la LSN et 81,6 % des patients ont eu recours à une transfusion dans les 12 mois précédant leur inclusion dans l'étude.
- Globalement, la population à l'étude est représentative de la population à traiter au Québec, à l'exception de sa grande proportion de patients d'origine asiatique. Selon les experts, l'impact de cette différence sur les résultats est négligeable, puisqu'il ne s'agit pas d'un facteur pronostic important pour les personnes atteintes d'HPN.
- L'éculizumab est un comparateur adéquat, car il constitue le standard de soins pour le traitement de l'HPN.

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 résultats démontrent que le ravulizumab est non inférieur à l'éculizumab quant à la proportion de patients n'ayant pas nécessité de transfusion au cours de l'étude et celle ayant démontré la normalisation du taux de LDH du jour 29 au jour 183. Les analyses ont aussi démontré la non-infériorité du ravulizumab par rapport à l'éculizumab pour tous les paramètres secondaires, soit la variation du taux de LDH entre les jours 1 et 183, la différence du score FACIT-F entre les jours 1 et 183, la proportion de patients présentant une crise d'hémolyse, et la proportion de patients présentant un taux d'Hb stable. La non-infériorité de tous les critères d'évaluation secondaires principaux étant établie, la supériorité a été évaluée selon l'approche hiérarchisée décrite précédemment. Le seuil de signification pour la supériorité n'a pas été atteint pour le 1<sup>er</sup> paramètre testé. Par conséquent, l'évaluation de la supériorité quant aux autres paramètres n'a pas été effectuée.

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables de tous grades sont similaires entre les groupes. Les principaux effets indésirables survenus chez les patients traités par le ravulizumab sont les céphalées (36 %), les infections des voies respiratoires supérieures (10 %), les rhinopharyngites (9 %) et les nausées (9 %). Quant à l'éculizumab, les céphalées (33 %), les rhinopharyngites (15 %), la fièvre (11 %) et les nausées (8 %) sont ceux étant le plus rapportés. Des effets indésirables de grade 3 ont été rapportés de façon semblable par les patients recevant le ravulizumab et l'éculizumab (16,8 % et 15,7 % respectivement).

Aucun participant n'a abandonné l'étude en raison d'effets indésirables. Somme toute, la toxicité du ravulizumab est comparable à celle de l'éculizumab. Les effets indésirables observés peuvent généralement être pris en charge, notamment par l'interruption temporaire de la perfusion ou la réduction de la vitesse de perfusion.

En ce qui concerne la qualité de vie des patients rapportée à l'aide du questionnaire FACIT-F, le ravulizumab est non inférieur à l'éculizumab. Cependant, ce questionnaire est surtout utilisé chez les patients atteints de divers cancers, mais n'a pas été validé dans le contexte de l'HPN (Montan 2018). En ce qui concerne le score QLQ-C30, les pourcentages de patients ayant démontré une amélioration cliniquement significative de  $\geq 10$  points des critères de qualité de vie globale (51 % contre 45 %), niveau de fonction (48 % contre 43 %) et de la fatigue (73 % contre 63 %) de l'échelle EORTC QLQ-C30 semblent similaires chez les participants ayant reçu le ravulizumab et l'éculizumab, respectivement. Bien qu'il s'agisse d'un outil reconnu et validé pour évaluer les patients atteints d'un cancer, celui-ci n'a pas été validé dans le contexte de l'HPN. Certains auteurs suggèrent cependant que ce questionnaire peut être utilisé, car les symptômes de la maladie peuvent s'apparenter à ceux de certains cancers hématologiques (Schwartz 2021).

L'impact d'une fréquence d'administration réduite sur la qualité de vie n'a pas été formellement abordé auprès des patients dans cette étude. Ainsi, l'effet du ravulizumab sur la qualité de vie semble similaire à celui de l'éculizumab. Toutefois, la portée de ces résultats est limitée en raison du devis ouvert de l'étude.

### Étude 302

Il s'agit d'un essai de non-infériorité de phase III, multicentrique, à devis ouvert et à répartition aléatoire, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du ravulizumab à celles de l'éculizumab

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).

chez des adultes atteints d'HPN recevant l'éculizumab à dose thérapeutique homologuée depuis au moins 6 mois. Il a été réalisé chez 195 personnes dont la condition est considérée comme cliniquement stable, notamment avec un taux sérique de LDH inférieur ou égal à 1,5 fois la LSN. Tout comme dans l'étude 301, tous les participants devaient être préalablement vaccinés contre les infections à méningocoques. Les patients présentant un antécédent d'infection à méningocoque, ceux ayant reçu une greffe de la moelle osseuse, ceux de poids corporel inférieur à 40 kg et ceux ayant présenté un taux sérique de LDH supérieur ou égal à 2 fois la LSN dans les 6 mois précédant le début de l'étude étaient exclus. Étaient aussi exclus les participants recevant 1 dose d'éculizumab supérieure à la dose homologuée pour le traitement de l'HPN.

La répartition aléatoire des participants a été effectuée par stratification selon leur antécédent de transfusions dans la dernière année ( $\geq 1$  ou 0). Les patients ont été appelés à continuer l'éculizumab ou recevoir le ravulizumab à 1 dose déterminée selon leur poids corporel, de façon semblable à l'étude 301. Le traitement était administré pendant 26 semaines. Après cette période, les personnes recevant le ravulizumab pouvaient le continuer pendant 2 ans, et celles recevant l'éculizumab passaient au ravulizumab.

Le paramètre d'évaluation principal est l'étendue de l'hémolyse, définie par la variation du taux de LDH entre le début de l'étude et le jour 183. Les paramètres d'évaluation secondaires principaux sont la proportion de patients présentant une crise d'hémolyse, la différence du score FACIT-F à la fin de l'étude par rapport aux valeurs initiales, la proportion de patients ayant évité le recours à la transfusion et la proportion de patients présentant un taux d'Hb stable.

La non-infériorité du ravulizumab par rapport à l'éculizumab est établie si la borne inférieure de l'IC95 % de la différence du taux de variation de LDH entre les jours 1 et 183 entre les traitements est supérieure à -15 %. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), les paramètres d'évaluation secondaires ont été testés selon une approche hiérarchisée avec un seuil de signification bilatéral de 5 %. Si la non-infériorité est établie pour tous les critères d'évaluation secondaires principaux, la supériorité est évaluée dans l'ordre suivant : la variation du taux de LDH, la variation du score de FACIT-F, la proportion de patients présentant une crise d'hémolyse, la proportion de patients présentant un taux d'Hb stable, puis la proportion de patients n'ayant pas nécessité de transfusion. Les principaux résultats à 26 semaines, obtenus sur la population de patients ayant reçu au moins 1 dose du traitement, sont présentés dans le 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 302 (Kulasekararaj 2019)

Paramètre d'évaluation	Ravulizumab (n = 97)	Éculizumab (n = 98)	Différence (IC95 %)
Variation de la moyenne des moindres carrés du taux de LDH	-0,82 %	8,4 %	9,2 % (-0,42 % à 18,80 %)ª
Manifestation d'hémolyse <sup>b,c</sup>	0 %	5,1 %	5,10 % (-8,90 % à 19,0 %)ᵈ
Différence du score FACIT-F <sup>e</sup>	2,0	0,54	1,50 (-0,20 à 3,20) <sup>f</sup>
Évitement de transfusions <sup>b</sup>	87,6 %	82,7 %	5,5 % (-4,3 % à 15,7 %)ḡ
Stabilisation de l'Hb <sup>b,h</sup>	76,3 %	75,5 %	1,4 % (-10,4 % à 13,3 %)ᵀ

FACIT-F : *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*; Hb : Hémoglobine; IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; LDH : Lactate déshydrogénase.

a La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure à -15 %

b Résultat présenté en proportion de patients.

c L'hémolyse est définie comme l'apparition ou détérioration d'au moins 1 signe ou symptôme d'hémolyse intravasculaire (fatigue, hémoglobinurie, douleur abdominale, dyspnée, Hb < 100 g/l), 1 événement vasculaire majeur (thrombose, dysphagie, dysfonction érectile) en concomitance avec un taux de LDH ≥ 2 x la LNS après une réduction antérieure de celle-ci à un taux ULN < 1,5 x la LNS.

d La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure à -20 %

e Questionnaire mesurant la perception de la fatigue et de l'impact de celle-ci et de la maladie sur les activités quotidiennes et le niveau de fonction selon 5 domaines. Le score de chaque domaine varie de 0 à 4 points. Une diminution des unités indique une détérioration de l'état. Une amélioration du score total de 3 points peut être considérée comme cliniquement significative (Nordin).

f La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure à -3.

g La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure à -20 %

h L'Hb est considérée comme stable si elle ne diminue pas de ≥ 20 g/l entre les jours 1 et 183, sans recours à la transfusion.

i La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure à -20 %.

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

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable (phase III, étude de non-infériorité à répartition aléatoire).
- Tout comme pour l'étude 301, les experts consultés sont d'avis que la borne de non-infériorité de l'IC95 % fixé à -15 % semble supérieure à la différence minimale cliniquement pertinente. Néanmoins, l'utilisation d'une borne plus restreinte aurait requis un nombre plus élevé de participants, ce qui est difficile dans le contexte d'une maladie rare. Par conséquent, la borne est jugée acceptable. Par ailleurs, les analyses ultérieures de la FDA avec des marges plus restreintes de -10 % réduisent l'incertitude sur tous les paramètres, à l'exception de la proportion de patients avec une stabilisation de l'Hb. La borne de non-infériorité pour ce paramètre excède la marge de -10 % de 0,4 %.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer certains paramètres subjectifs, telles l'innocuité, la qualité de vie et certaines évaluations cliniques comme les symptômes de la maladie. Toutefois, compte tenu du caractère objectif du paramètre principal, le risque de biais est atténué.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.

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).

- La répartition aléatoire est adéquate et la stratification est basée sur un élément cliniquement important, puisque le recours à la transfusion est un indicateur de l'efficacité de la thérapie.
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- L'étude porte sur un nombre adéquat de patients selon la taille d'échantillon prévue.
- La durée de 26 semaines est acceptable pour évaluer les paramètres principaux, mais trop courte pour évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme.
- Bien qu'il s'agisse d'un paramètre intermédiaire dont la signification clinique est moins claire que la normalisation du taux de LDH, la variation du taux de LDH est jugée acceptable par les experts considérant qu'il s'agit de patients dont la maladie est déjà stabilisée et que des paramètres secondaires principaux pertinents sont également évalués, dont le taux de crises d'hémolyse et la proportion de patients ayant évité une transfusion.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation. Bien que l'utilisation de la population PP soit préférable pour les études de non-infériorité, les analyses principales sont effectuées chez la population ITT. Néanmoins, des analyses de sensibilité ont été effectuées sur la population PP pour les paramètres principaux et secondaires principaux.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci ont un âge moyen de 47,7 ans, présentent une durée médiane de la maladie de 12,2 ans depuis le diagnostic et reçoivent l'éculizumab depuis en moyenne 5,8 ans.
- La proportion de participants d'origine caucasienne (56,9 %) n'est pas représentative de la population à traiter au Québec. Les experts consultés estiment cependant que cela est peu susceptible d'influencer la portée des résultats, puisque l'origine ethnique n'est pas un facteur pronostic important de la maladie.
- L'éculizumab est un comparateur, car il constitue le standard de soins pour le traitement de l'HPN.

Les résultats démontrent que le ravulizumab est non inférieur à l'éculizumab quant à la variation du taux de LDH entre les jours 0 et 183. Les analyses ont aussi démontré la non-infériorité du ravulizumab par rapport à l'éculizumab pour tous les paramètres secondaires. La non-infériorité de tous les critères d'évaluation secondaires principaux étant établie, la supériorité a été évaluée selon l'approche hiérarchisée décrite précédemment. Le seuil de signification pour la supériorité n'a pas été atteint pour le 1<sup>er</sup> paramètre testé. Par conséquent, l'évaluation de la supériorité quant aux autres paramètres n'a pas été effectuée.

Quant à l'innocuité, le profil d'effets indésirables du ravulizumab est similaire à celui rapporté dans l'étude 301. Aucun épisode d'infection méningococcique, de décès, ou d'abandon en raison d'effets indésirables n'a été rapporté dans l'étude. Comme l'étude 301, l'étude 302 suggère que la toxicité du ravulizumab est comparable à celle de l'éculizumab, et que le passage de l'éculizumab au ravulizumab est peu probable de causer de nouveaux signaux de toxicité.

En ce qui concerne la qualité de vie des patients rapportée à l'aide du questionnaire FACIT-F, le ravulizumab est non inférieur à l'éculizumab. Pour le questionnaire QLQ-C30, les proportions de patients ayant démontré une amélioration cliniquement significative de  $\geq 10$  points des critères de qualité de vie globale, du niveau de fonctionnalité et de la fatigue semblent similaires chez les participants ayant reçu

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).

le ravulizumab et l'éculizumab. Ainsi, le passage de l'éculizumab au ravulizumab ne semble pas affecter la qualité de vie des patients. Toutefois, la portée de ces résultats est limitée en raison du devis ouvert et du fait que les questionnaires utilisés ne sont pas validés pour l'HPN. L'impact d'une administration moins fréquente sur la qualité de vie n'a d'ailleurs pas été abordé à l'aide d'un outil validé.

#### Données à plus long terme

Les résultats à 2 ans des études 301 et 302 (Kulasekararaj 2022) suggèrent un effet durable sur les paramètres d'évaluation des études respectives. Aucun nouveau signal de toxicité n'a été rapporté pendant la période de prolongation des 2 études. Ces résultats sont empreints d'incertitude considérant l'absence de comparateur après la semaine 26 et la nature exploratoire des analyses. Il paraît donc difficile de tirer des conclusions quant à l'efficacité et la sécurité à long terme du ravulizumab chez les patients préalablement traités par l'éculizumab et chez les patients présentant un bon contrôle de la maladie par l'éculizumab.

#### **Perspective du patient**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une communication de l'Association québécoise d'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

Celle-ci rapporte les résultats d'entrevues individuelles avec 5 personnes atteintes d'HPN. Les participants ont décrit l'impact important de la maladie sur leur quotidien, en ce qui a trait à l'impossibilité de travailler, à la fréquence des rendez-vous médicaux nécessaires et aux longs séjours d'hospitalisation. Ils soulèvent d'ailleurs la contrainte de demeurer à proximité du centre de traitement et de l'incapacité de voyager sans avoir à interrompre le traitement par l'éculizumab, qui doit être administré tous les 14 jours. À cet égard, les répondants ont indiqué que la possibilité de recevoir un traitement au moins aussi efficace que l'éculizumab à de plus longs intervalles réduirait sans aucun doute le fardeau de la maladie et aurait un effet bénéfique sur leur qualité de vie.

#### **Perspective du clinicien**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés. Les principaux éléments mentionnés sont les suivants :

- L'accès aux inhibiteurs du complément a changé la vie des patients atteints d'HPN.
- En l'absence de traitement chez les patients symptomatiques, il s'agit d'une maladie mortelle. Il est attendu que tous les patients québécois atteints d'HPN et présentant des symptômes d'hémolyse reçoivent l'éculizumab indéfiniment dans le paysage thérapeutique actuel.
- Le besoin de santé pour les patients atteints d'HPN est assez bien comblé actuellement par l'éculizumab. Cependant, ces cliniciens rapportent que certains de leurs patients présentent quand même des symptômes aigus d'hémolyse ou un état d'hémolyse persistante et qu'ils ont besoin de transfusions sanguines fréquentes, malgré l'éculizumab prescrit à la dose recommandée dans la monographie de produit (Alexion 2021). Les cliniciens consultés rapportent d'ailleurs quelques cas de maladie moins bien contrôlée chez des patients ayant un indice de masse corporelle élevé. Ce moins bon contrôle de la maladie se traduit par l'utilisation de ressources de santé supplémentaires et de plus nombreux déplacements pour les patients. Lorsque ces options sont disponibles, les cliniciens envisagent d'augmenter la dose d'éculizumab

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).

au-delà de la dose homologuée ou de commencer le ravulizumab dont la dose est ajustée en fonction du poids corporel de la personne.

- Il est attendu que la majorité des effets indésirables associés au ravulizumab, au même titre que l'éculizumab, survienne rapidement à la suite de l'administration et que ceux-ci durent quelques jours. Ainsi, bien que la proportion et la nature des effets indésirables soient très similaires pour les 2 groupes dans l'étude 301, les experts mentionnent que la fréquence de ces effets indésirables pourrait être moindre avec le ravulizumab en raison du nombre inférieur d'administrations.
- Le profil d'innocuité acceptable du ravulizumab et de l'éculizumab permet leur administration hors des centres hospitaliers pour les patients dont la condition est stable et qui tolèrent bien le médicament, principalement en clinique externe de perfusion et parfois à domicile ou en centre local de services communautaires (CLSC).
- La lourdeur du régime posologique de l'éculizumab est peu propice à un horaire de travail régulier ou à la planification de déplacements ou voyages. Les cliniciens soulèvent aussi les difficultés organisationnelles rencontrées lorsqu'un changement d'horaire d'administration est requis. Par conséquent, le passage d'une injection toutes les 2 semaines à une injection toutes les 8 semaines est jugé avantageux dans le contexte du traitement de l'HPN, ce qui concorde avec ce que les patients ont rapporté dans leur communication.
- Environ la moitié des patients suivis par les cliniciens consultés reçoivent actuellement le ravulizumab. Les cliniciens ne rapportent aucune perte de contrôle des symptômes, y compris chez les patients ayant eu un contrôle sous-optimal avec l'éculizumab. Par conséquent, ils n'envisagent pour aucun de ces patients le retour à l'éculizumab.
- Selon les cliniciens, les résultats à 2 ans des études 301 et 302, leur expérience clinique du ravulizumab et le recul qu'offre l'utilisation depuis quelques années de ce médicament aux États-Unis contribuent à réduire l'incertitude quant à l'efficacité et l'innocuité à long terme du ravulizumab.

### **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

- L'HPN est une maladie rare et mortelle lorsqu'elle n'est pas traitée, avec une prévalence estimée à 1-9/1 000 000 personnes.
- L'éculizumab, inhibiteur du complément, est le seul traitement inscrit sur les listes pour cette condition et constitue le standard de soins au Québec pour les patients présentant des signes ou symptômes d'hémolyse.
- Selon les cliniciens consultés, les patients qui obtiennent un contrôle sous-optimal de la maladie grâce à l'éculizumab administré par perfusion I.V. à raison de 900 mg toutes les 2 semaines se font généralement offrir une dose plus élevée, hors monographie, lorsque cette option est remboursée par leur assureur privé.
- Le ravulizumab possède une demi-vie d'élimination 4 fois plus longue que l'éculizumab, ce qui permet son administration toutes les 8 semaines au lieu de toutes les 2 semaines, et la dose est ajustée en fonction du poids du patient, contrairement à celle de l'éculizumab.

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 demeure un besoin de traitements d'efficacité supérieure à celle des produits actuellement inscrits sur les listes, notamment pour réduire la fréquence et l'ampleur des crises d'hémolyse et pour augmenter l'indépendance vis-à-vis des transfusions. Sont également souhaitables des traitements améliorant la qualité de vie des patients et présentant un profil de toxicité favorable ainsi qu'une plus grande facilité d'administration.

#### Bénéfices cliniques

- Les résultats d'efficacité et d'innocuité du ravulizumab reposent sur 2 études de non-infériorité, 301 et 302, dont les devis sont jugés respectivement de qualité méthodologique adéquate et acceptable.
- La durée des études comparatives de 6 mois est courte pour évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme du ravulizumab. Selon les cliniciens consultés, les phases de prolongations non comparatives de ces études et le recul qu'offre l'expérience clinique du ravulizumab mitigent l'incertitude quant à la durée des études.
- Les bornes de non-infériorité de l'IC95 % fixées dans les études 301 et 302 sont jugées trop larges. Des analyses ultérieures plus restrictives rassurent pour ce qui est de l'incertitude associée aux bornes de non-infériorité.
- Les paramètres d'évaluation principaux des études sont cliniquement importants. Il s'agit de paramètres intermédiaires dont certains, comme la normalisation du taux de LDH, seraient prédictifs de la survie attendue dans le contexte de l'HPN.
- Les résultats de l'étude 301 démontrent la non-infériorité du ravulizumab comparativement à l'éculizumab chez les personnes naïves aux inhibiteurs du complément en ce qui concerne l'évitement de transfusions, la normalisation des taux de LDH, la variation du taux de LDH, le taux d'hémolyse et la stabilisation de l'Hb.
- Les résultats de l'étude 302 démontrent la non-infériorité du ravulizumab comparativement à l'éculizumab chez les personnes dont la condition est stable grâce à l'éculizumab depuis au moins 6 mois en ce qui concerne la variation du taux de LDH, le taux d'hémolyse, l'évitement de transfusions et la stabilisation de l'Hb.
- La supériorité du ravulizumab comparativement à l'éculizumab n'a pas été démontrée dans les études 301 et 302.
- Les résultats de ces études montrent que la fréquence, la nature et la gravité des effets indésirables observés avec le ravulizumab sont comparables à celles avec l'éculizumab.
- Les données à 2 ans des études 301 et 302 ne suggèrent pas de perte d'efficacité du ravulizumab ou de nouveaux signaux de toxicité.
- Les résultats des études montrent que la qualité de vie des patients traités par le ravulizumab est comparable à celle des patients traités par l'éculizumab. Cela a été mesuré par des outils non reconnus, ni validés pour l'HPN.
- Les communications reçues de patients exposent l'impact important de la maladie et des traitements sur leur qualité de vie. Ils ont indiqué que la possibilité de recevoir un traitement au moins aussi efficace que l'éculizumab à de plus longs intervalles réduirait le fardeau de la maladie et du traitement, et aurait un effet bénéfique sur leur qualité de vie.

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).

### 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 du ravulizumab est reconnue pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN).

#### Motifs de la position majoritaire

- La majorité des membres sont d'avis que les données provenant des études 301 et 302 permettent de reconnaître l'efficacité du ravulizumab pour le traitement de l'HPN.
- Les données provenant des études 301 et 302 montrent la non-infériorité du ravulizumab par rapport à l'éculizumab quant à son efficacité pour le traitement de l'HPN, tant chez les patients naïfs aux inhibiteurs du complément que chez ceux déjà traités par l'éculizumab.
- Les membres considèrent que le ravulizumab est globalement bien toléré. Son profil d'innocuité est similaire à celui de l'éculizumab.
- Les membres sont sensibles à l'importance d'une réduction de la fréquence des injections, rapportée par les patients atteints d'HPN.
- Le ravulizumab représente une option de traitement supplémentaire pour les patients atteints d'HPN.

#### Motifs de la position minoritaire

- Considérant que le besoin de santé est déjà relativement bien comblé par l'éculizumab, certains membres sont d'avis que l'incertitude est trop importante pour reconnaître la valeur thérapeutique du ravulizumab. Cette incertitude repose notamment sur le choix des paramètres d'évaluation principaux des études. En effet, il s'agit de paramètres intermédiaires pour l'évaluation de la capacité du ravulizumab à réduire l'hémolyse et prolonger la vie des patients atteints d'HPN. Par ailleurs, aucun avantage n'a été démontré afin de contrebalancer cette incertitude, notamment sur la qualité de vie. De plus, l'impact de la demi-vie d'élimination plus longue du ravulizumab par rapport à celle de l'éculizumab sur certaines complications, dont les infections à méningocoque, est inconnue en absence de données d'innocuité à long terme.

#### JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti d'Ultomiris<sup>MC</sup> et celui de son comparateur ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement de l'HPN se trouvent dans le 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).

### Coût d'acquisition d'Ultomiris<sup>MC</sup> et de son principal comparateur

Médicament	Posologie considérée <sup>a</sup>	Prix unitaire <sup>b</sup>	Coût d'acquisition annuel du traitement <sup>c</sup>
Ravulizumab Sol. Perf. I.V. Ultomiris <sup>MC</sup> , Alexion	<p><u>≥ 40 kg et &lt; 60 kg</u> : 2 400 mg au jour 1, puis 3 000 mg au jour 15, puis toutes les 8 semaines</p> <p><u>≥ 60 kg et &lt; 100 kg</u> : 2 700 mg au jour 1, puis 3 300 mg au jour 15, puis toutes les 8 semaines</p> <p><u>≥ 100 kg</u> : 3 000 mg au jour 1, puis 3 600 mg au jour 15, puis toutes les 8 semaines</p>	■ \$/flacon de 30 ml (10 mg/ml)	<p>Première année : ■ à ■ \$</p> <p>Années subséquentes : ■ à ■ \$</p>
<b>COMPARATEURS</b>			
Éculizumab Sol. Perf. I.V. Soliris <sup>MC</sup> , Alexion	<p><u>≥ 40 kg</u> : 600 mg toutes les semaines pendant 4 semaines, 900 mg à la semaine 5, puis 900 mg toutes les 2 semaines</p>	6 675 \$/flacon de 30 ml (10 mg/ml)	<p>Première année : <b>534 024 \$</b></p> <p>Années subséquentes : <b>520 673 \$</b></p>

Sol. Perf. I.V. : Solution pour perfusion intraveineuse.

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit. Elle varie selon le poids du patient.

b Ces prix proviennent du prix de vente garanti soumis par le fabricant et de celui de la *Liste des médicaments*.

c Le calcul de ce coût repose sur l'hypothèse d'une utilisation parfaite des médicaments. Ce coût exclut le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

### RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du ravulizumab comparativement à l'éculizumab pour le traitement de l'HPN. Cette analyse se base sur les données d'efficacité et d'innocuité tirées des études 301 et 302. À partir de ces données, le fabricant suppose notamment un avantage de qualité de vie en faveur du ravulizumab par rapport à son comparateur.

Selon l'INESSS, bien que la qualité méthodologique de cette analyse semble adéquate dans l'ensemble, il n'a pas la même interprétation des résultats cliniques des études 301 et 302; celle-ci soutient plutôt une non-infériorité entre les traitements quant à l'efficacité, l'innocuité et la qualité de vie des patients. Dans ces circonstances, une analyse de minimisation des coûts est plutôt réalisée par l'INESSS afin de comparer le coût de traitement du ravulizumab à celui de l'éculizumab selon une perspective sociétale et un horizon temporel de 3 ans. Bien que les patients soient traités à vie, un horizon temporel plus court a été retenu, puisqu'au-delà de cette période, le différentiel de coût relatif demeure sensiblement le même. Les principaux paramètres de l'analyse sont les suivants :

- Coût d'acquisition du médicament : Il a été estimé à partir du prix de vente garanti soumis de la posologie indiquée dans la monographie de produit et calculé pour un poids moyen de 76 kg.
- Coûts d'administration : Ces coûts ont été estimés en tenant compte des durées moyennes de perfusion de chacun des traitements ainsi que des coûts pour des soins infirmiers à domicile, selon le tarif correspondant tiré de l'Annexe 1, portant sur la facturation des services rendus en

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).

externe pour les responsabilités autres que celles du ministère de la Santé et des Services sociaux, de la [circulaire 2022-009](#). Il convient toutefois de préciser que, pour la majorité des patients, ce service est offert et payé par le programme de soutien patient du fabricant.

- Coûts indirects : L'analyse a été réalisée selon une perspective sociétale qui inclut, entre autres, les coûts indirects, notamment ceux de perte de productivité. Il est estimé que les patients perdent environ un quart ou une demi-journée de travail afin de recevoir leurs perfusions intraveineuses. Cela se base sur les durées moyennes de perfusion de chacun des produits, qui est de 102 minutes pour la dose d'attaque, et de 120 minutes pour la dose de maintien dans le cas du ravulizumab et de 35 minutes dans le cas de l'éculizumab.

### Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le ravulizumab à l'éculizumab pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (INESSS)

Médicament	Ravulizumab	Éculizumab
SCÉNARIO DE BASE <sup>a</sup> (APPROCHE DÉTERMINISTE)		
Coût moyen total	■ à ■ \$	1 582 381 à 1 592 301 \$
Coûts d'acquisition en médicament	■ \$	1 577 771 \$
Coûts d'administration	0 à 5 183 \$	0 à 9 920 \$
Coûts indirects	2 420 \$	4 610 \$

a L'analyse a été réalisée selon la perspective sociétale et un horizon temporel fixé à 3 ans. La perspective de l'analyse et l'horizon temporel n'ont toutefois pas d'impact sur les conclusions de l'analyse.

Il en ressort que, sur un horizon temporel de 3 ans et selon une perspective sociétale, le traitement d'un patient par le ravulizumab plutôt que par l'éculizumab s'accompagne de bénéfices de santé similaires, mais constitue une option ■■■■■ coûteuse.

À noter qu'en 2011, l'éculizumab avait été jugé non efficient comparativement aux meilleurs soins de soutien et avait fait l'objet d'un avis de refus d'inscription pour des raisons économiques ([INESSS 2011](#)). De plus, en 2022, le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB) a délivré une ordonnance finale pour l'éculizumab concernant son prix ([CEPMB 2022](#)). En août 2021, il a fait l'objet d'une entente d'inscription ([INESSS 2021](#)).

### CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

L'administration toutes les 8 semaines du ravulizumab au lieu de toutes les 2 semaines pour l'éculizumab représente un avantage, particulièrement dans le contexte d'un traitement à vie. Cet avantage se traduit par une diminution de la fréquence des déplacements des patients vers des cliniques externes de perfusion et des frais associés à ces déplacements. Par ailleurs, cet avantage pourrait avoir un impact positif sur la qualité de vie des patients et leur assiduité au travail.

Une partie des ressources actuellement mobilisées pour l'administration de l'éculizumab pourrait être réallouée à d'autres prestations de services.

### Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription du ravulizumab sur les listes pour le traitement de l'HPN. Elle repose notamment sur des données

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).

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.

### Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs autres)	
	Fabricant	INESSS
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>		
Nombre annuel de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	20, 24 et 28 <sup>a</sup>
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>		
Parts de marché du ravulizumab (sur 3 ans)	Naïfs <sup>b</sup>	■ et ■ %
	Expérimentés <sup>c</sup>	■ et ■ %
Principale provenance de ces parts de marché	Éculizumab	Éculizumab
<b>COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT</b>		
Coût moyen annuel par personne traitée	Ravulizumab	
	Naïfs <sup>b</sup>	■ \$
	Expérimentés <sup>c</sup>	■ \$
	Éculizumab	
	Naïfs <sup>b</sup>	■ \$
	Expérimentés <sup>c</sup>	■ \$

a Ces estimations se basent sur les statistiques de facturation de la RAMQ dans la période s'étendant de 2017 à 2021.

b Les patients naïfs sont ceux qui sont nouvellement diagnostiqués et qui ne sont pas traités par l'éculizumab.

c Les patients expérimentés sont les patients qui sont présentement traités par l'éculizumab.

Selon le fabricant, le traitement de ■ patients aurait une incidence budgétaire sur 3 ans de ■ \$ pour la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu sur la population ciblée par l'indication. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées. Par ailleurs, l'INESSS a préféré recourir à l'utilisation des données médico-administratives auxquelles il a accès et a réalisé son propre modèle d'analyse à partir de celles-ci. Une modification a également été apportée aux parts de marché. Le fabricant estime obtenir ■ % des parts de marché pour les patients expérimentés, soit les patients présentement traités par l'éculizumab. L'INESSS considère que cette proportion est sous-estimée, notamment en raison de la commodité d'administration du ravulizumab. Il estime plutôt qu'une très faible proportion de patients traités à l'éculizumab ne le remplaceraient pas par le ravulizumab. Ainsi, des parts de marché de 90 % ont plutôt été retenues pour ces patients.

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'Ultomiris<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
RAMQ <sup>a</sup>	6 114 750 \$	11 215 668 \$	12 968 916 \$	30 299 334 \$
Nombre de personnes	18	22	26	26 <sup>b</sup>
<b>IMPACT NET</b>				
RAMQ <sup>c</sup>	1 016 000 \$	684 460 \$	374 532 \$	2 074 992 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur <sup>d</sup>			1 510 568 \$
	Scénario supérieur			s. o.

s. o. : Sans objet.

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.

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 prise de parts de marché plus faible (80 %) pour les patients naïfs et une augmentation graduelle des prises de part de marché pour s'établir à 60, 70 et 80 % pour les patients expérimentés.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des **coûts d'environ 2,1 M\$** pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription du ravulizumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 26 patients seraient traités au cours de ces années.

### PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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 l'ensemble des aspects prévus par la loi :

#### Valeur thérapeutique

##### Besoin de santé

- L'HPN est une maladie rare et mortelle lorsqu'elle n'est pas traitée.
- L'éculizumab constitue le standard de soins au Québec pour les patients présentant des signes ou symptômes d'hémolyse.
- Il demeure un besoin de traitements d'efficacité supérieure, notamment pour réduire la fréquence et l'ampleur des crises d'hémolyse et pour augmenter l'indépendance vis-à-vis des transfusions. Sont également souhaitables des traitements améliorant la qualité de vie des patients et présentant un profil de toxicité favorable ainsi qu'une plus grande facilité d'administration.

##### Bénéfices cliniques

- Les résultats de 2 études de non-infériorité, 301 et 302, dont les devis sont jugés respectivement de qualité méthodologique adéquate et acceptable, démontrent que l'efficacité du ravulizumab est non inférieure à celle de l'éculizumab et que le profil de toxicité de ces traitements est comparable. Les résultats de ces études montrent une qualité de vie similaire chez les personnes traitées par le ravulizumab ou l'éculizumab.
- Selon les communications reçues de la part de patients, l'augmentation de l'intervalle entre les injections, passant de 1 administration toutes les 2 semaines dans le cas de l'éculizumab à 1

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).

toutes les 8 semaines dans le cas du ravulizumab, réduirait le fardeau du traitement et améliorerait leur qualité de vie.

#### **Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité**

- Le coût d'acquisition annuel du ravulizumab est de ■ \$ dans la première année et de ■ \$ dans les années subséquentes. Il est ■ à celui de l'éculizumab tant dans la première année (534 024 \$) que dans les années subséquentes (520 673 \$).
- Une analyse de minimisation des coûts comparant le ravulizumab à l'éculizumab a été retenue pour évaluer l'efficacité du traitement. Il ressort de cette analyse que le ravulizumab (■ à ■ \$) constitue une alternative thérapeutique d'un coût ■ à celui de l'éculizumab (1 582 381 à 1 592 301 \$) pour des bénéfices de santé comparables.
- Lors de son évaluation, l'éculizumab avait été jugé non efficace comparativement aux meilleurs soins de soutien et avait fait l'objet d'un avis de refus d'inscription pour des raisons économiques ([INESSS 2011](#)). De plus, en 2022, le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB) a délivré une ordonnance finale pour l'éculizumab concernant son prix ([CEPMB 2022](#)). En août 2021, il a fait l'objet d'une entente d'inscription ([INESSS 2021](#)).

#### **Fardeau budgétaire**

- Des coûts d'environ 2,1 M\$ pourraient être générés au sein du budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription du ravulizumab pour le traitement de l'HPN. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 26 patients seraient traités.

#### **Capacité organisationnelle**

- L'administration des inhibiteurs du complément peut se faire hors des centres hospitaliers, principalement en clinique externe de perfusion. Les processus, ressources et professionnels consacrés à l'administration des inhibiteurs du complément sont déjà en place, et l'inscription du ravulizumab pourrait permettre une utilisation moindre de ces ressources.

#### **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 Ultomiris<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

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

#### **Motifs de la position unanime**

- Les membres reconnaissent que le ravulizumab est non inférieur à l'éculizumab quant à l'efficacité.
- Ils considèrent aussi que le profil d'innocuité du ravulizumab est acceptable et similaire à celui de l'éculizumab.
- Les membres jugent que la possibilité de recevoir un traitement non inférieur toutes les 8 semaines au lieu de toutes les 2 semaines constitue un avantage important pour les patients.

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).

- Étant donné que le coût de traitement par le ravulizumab est [REDACTED] à celui de l'éculizumab, les membres estiment qu'une atténuation du fardeau économique est requise pour tenir compte du fait que ce dernier, même si récemment inscrit en raison d'une entente d'inscription, n'avait pas été jugé efficient lors de son évaluation en 2011. À ce moment, l'INESSS avait rappelé au fabricant que le coût de traitement exigé excédait ce qu'il était raisonnable d'assumer dans le cadre d'un régime public. La justification d'un prix si élevé devait faire l'objet d'une meilleure documentation de la part du fabricant.
- Son usage engendrerait des **coûts** de l'ordre de **2,1 M\$** sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années, et ce, pour le traitement de 26 patients.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du ravulizumab 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

Au moins 1 biosimilaire d'éculizumab (Amgen) est en cours d'évaluation à Santé Canada. Advenant leur commercialisation, leur coût devrait être considéré pour établir une atténuation raisonnable du fardeau économique afin que l'inscription du ravulizumab constitue une décision responsable, juste et équitable.

#### Soliris<sup>MC</sup> (éculizumab)

Dans un souci de cohérence, advenant l'inscription du ravulizumab pour le traitement de l'HPN, une modification de l'indication reconnue pour le paiement de l'éculizumab sur les listes des médicaments devrait être effectuée. L'indication reconnue pour le paiement deviendrait la suivante :

- ◆ pour le traitement des personnes atteintes d'hémoglobinurie paroxystique nocturne symptomatique qui présentent une hémolyse, corroborée par une concentration sérique de lactate déshydrogénase élevée, et dont l'état de santé est caractérisé par au moins 1 des éléments suivants :
  - un événement thromboembolique traité par un anticoagulant;
  - l'administration d'au moins 4 transfusions de globules rouges au cours des 12 derniers mois;
  - une anémie définie par une concentration sérique d'hémoglobine mesurée à au moins 2 reprises, inférieure à 100 g/l et accompagnée de symptômes d'anémie, ou inférieure ou égale à 70 g/l;
  - une insuffisance pulmonaire définie par la présence d'une dyspnée invalidante, de douleurs thoraciques limitant les activités quotidiennes ou d'hypertension artérielle pulmonaire;
  - une insuffisance rénale définie par une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min;
  - des spasmes musculaires qui entraînent de la douleur dont l'intensité est telle qu'une hospitalisation ou un traitement analgésique par des opiacés est requis.

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).

La première autorisation est d'une durée maximale de 6 mois, aux doses maximales suivantes :

600 mg tous les 7 jours pendant les 4 premières semaines, puis  
900 mg pour la 5<sup>e</sup> dose 1 semaine plus tard, et  
900 mg toutes les 2 semaines par la suite.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique démontré par une diminution de l'hémolyse, corroborée par une réduction significative de la concentration sérique de lactate déshydrogénase par rapport à la concentration sérique antérieure au début du traitement.

Les autorisations subséquentes sont d'une durée maximale de **12** 6 mois à la dose maximale de 900 mg toutes les 2 semaines.

Il est à noter que l'éculizumab n'est pas autorisé en combinaison avec un autre inhibiteur du complément C5 utilisé dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Alexion Pharma GmbH (Alexion)**. Monographie de produit SOLIRIS<sup>MC</sup>. Zurich (Suisse); 2021.
- **Brodsky RA**. Clinical manifestations and diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Post TW, ed. UpToDate (Mai 2022). Waltham, MA: UpToDate Inc.
- **Cella D, Lai JS, Chang CH, et coll.** Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer*. 2002 Jan 15;94(2):528-38. doi: 10.1002/cncr.10245. PMID: 11900238.
- **Food and Drug Administration (FDA)**. 21 décembre 2018. Multi-disciplinary review and evaluation, Ultomiris, International non-proprietary name: ravulizumab. Disponible à : [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/761108Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761108Orig1s000MultidisciplineR.pdf)
- **Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, et coll.** Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 May 18;3:17028. doi: 10.1038/nrdp.2017.28. PMID: 28516949; PMCID: PMC7879566.
- **Hillmen P, Muus P, Roth A, et coll.** Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013;162(1):62-73
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Soliris<sup>MC</sup> – Hémoglobinurie paroxystique nocturne. Québec. Qc :INESSS;2009. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/soliris-781.html>
- **Kulasekararaj AG, Griffin M, Langemeijer S, et coll.** Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies. *Eur J Haematol*. 2022 May 3. doi: 10.1111/ejh.13783. Epub ahead of print. PMID: 35502600.
- **Kulasekararaj AG, Hill A, Langemeijer S, et coll.** One-year outcomes from a phase 3 randomized trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior eculizumab. *Eur J Haematol*. 2021 Mar;106(3):389-397. doi: 10.1111/ejh.13564. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33301613; PMCID: PMC8246907.
- **Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et coll.** Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019;133(6):540-549. doi:10.1182/blood-2018-09-876805.
- **Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et coll.** Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133(6):530-539. doi:10.1182/blood-2018-09-876136.

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).

- **Montan I, Löwe B, Cella D, et coll.** General Population Norms for the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale. *Value Health*. 2018 Nov;21(11):1313-1321. doi: 10.1016/j.jval.2018.03.013. Epub 2018 May 16. PMID: 30442279.
- **Nordin Å, Taft C, Lundgren-Nilsson Å, et coll.** Minimal important differences for fatigue patient reported outcome measures-a systematic review. *BMC Med Res Methodol*. 2016;16:62. Published 2016 May 26. doi:10.1186/s12874-016-0167-6
- **Orphanet.** Les Cahiers d'Orphanet. Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques. Prévalence, incidence ou nombre publié de cas classés par ordre alphabétique des maladies. Janvier 2022, Numéro 1. [En ligne.] Disponible à : [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence\\_des\\_maladies\\_rares\\_par\\_ordre\\_alphabetique.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf).
- **Patriquin, CJ, Kiss, T, Caplan, S, et coll.** How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *Eur J Haematol*. 2019; 102: 36– 52. <https://doi.org/10.1111/ejh.13176>.
- **Pu JJ, Mukhina G, Wang H, et coll.** Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in patients presenting as aplastic anemia. *Eur J Haematol*. 2011 Jul;87(1):37-45. doi: 10.1111/j.1600-0609.2011.01615.x. PMID: 21447004; PMCID: PMC3120909.
- **Richards SJ, Painter D, Dickinson AJ, et coll.** The incidence and prevalence of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and aplastic anaemia PNH syndrome: A retrospective analysis of the UK's population-based haematological malignancy research network 2004-2018. *Eur J Haematol*. 2021 Aug;107(2):211-218. doi: 10.1111/ejh.13640. Epub 2021 Jun 9. PMID: 34060690.
- **Santé Canada.** Sommaire de motifs de décision (SMD) portant sur Ultomiris. Émis le 2020/03/02. [En ligne. Page consultée le 5 juin 2022] Disponible à : <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-motif-decision-detailTwo.php?lang=fr&linkID=SBD00463#AClinBasisHeader>.
- **Schrezenmeier H, Kulasekararaj A, Mitchell L, et coll.** One-year efficacy and safety of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibitor therapy: open-label extension of a randomized study. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2020;11:2040620720966137. doi:10.1177/2040620720966137.
- **Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, et coll.** Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*. 2014 May;99(5):922-9. doi: 10.3324/haematol.2013.093161. Epub 2014 Jan 31. PMID: 24488565; PMCID: PMC4008114.
- **Schwartz CE, Stark RB, Borowiec K, et coll.** No impact of Asian ethnicity on EORTC QLQ-C30 scores: Group differences and differential item functioning in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Health Qual Life Outcomes*. 2021 Sep 28;19(1):228. doi: 10.1186/s12955-021-01860-3. PMID: 34583705; PMCID: PMC8477512.

*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).