

## **SOLIRIS<sup>MC</sup>**

### ***Traitement du trouble du spectre de la neuromyéélite optique***

#### **Avis transmis au ministre en août 2020**

**Marque de commerce :** Soliris

**Dénomination commune :** Éculizumab

**Fabricant :** Alexion

**Forme :** Solution pour perfusion intraveineuse

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

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

---

##### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Soliris<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement du trouble du spectre de la neuromyéélite optique (TSNO), si les conditions suivantes sont respectées

##### **Conditions :**

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

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

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

À l'instauration du traitement, la personne doit :

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

L'autorisation est donnée pour une dose maximale de 1200 mg toutes les 2 semaines.

La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

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

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

## 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 C5b-9 induit par l'aquaporine-4 (AQP4) et le C5a libre, un médiateur pro-inflammatoire. L'éculizumab est indiqué notamment pour « le traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients adultes porteurs d'anticorps anti-aquaporine-4 (AQP4) ». Il s'agit de la première demande d'évaluation par l'INESSS pour cette indication.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

#### Contexte de la maladie

Le TSNO est une maladie rare, qui affecte majoritairement les femmes, dont la prévalence mondiale serait de 0,52 à 4,4 personnes par 100 000 habitants (Marrie 2013). La proportion de patients porteurs d'anticorps anti-AQP4 est estimée à environ 70 % (Stratos 2020). Il s'agit d'une maladie auto-immunitaire inflammatoire qui affecte principalement le nerf optique et la moelle épinière. La démyélinisation serait induite par une attaque contre l'AQP4, une protéine présente à la surface des cellules ayant un rôle de support dans le cerveau, la moelle épinière et le nerf optique. Toutefois, chez certaines personnes, la démyélinisation pourrait être induite par une attaque contre une autre protéine, soit la glycoprotéine myéline oligodendrocyte. Les personnes atteintes du TSNO peuvent présenter des épisodes aigus et parfois sévères de perte de vision, des troubles sensoriels et sphinctériens, un syndrome de l'*area postrema*, de la faiblesse des membres, voire une paralysie (Wingerchuk 2015). Cette maladie est caractérisée généralement par une série de rechutes (épisodes aigus à plus de quatre semaines d'intervalle) suivie de périodes de rémission de durées variables avec récupération complète, partielle ou nulle. L'invalidité associée au TSNO est donc séquentielle et parfois irréversible. Le nombre et la sévérité de chaque épisode de rechute, y compris le premier, contribuent au mauvais pronostic de cette maladie. Finalement, la mortalité peut être attribuée au risque d'insuffisance respiratoire.

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

Il n'y a pas de traitement curatif du TSNO. Les traitements utilisés en pratique visent à traiter les épisodes aigus, à réduire les symptômes et à prévenir les rechutes (Sellner 2010, Kimborough 2012, Trebst 2014). Il importe de mentionner qu'outre l'éculizumab, il n'y a pas de traitement homologué au Canada pour le traitement de cette maladie. Tout d'abord, les épisodes aigus sont traités principalement par des doses élevées de corticostéroïdes par voie intraveineuse et, lorsque nécessaire, par la plasmaphérèse. Un traitement chronique visant à prévenir des rechutes est généralement commencé dès le diagnostic de la

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

maladie. Il consiste notamment en des traitements permettant de réduire l'inflammation, tels des glucocorticoïdes et des immunosuppresseurs, malgré le faible niveau de preuve à cet égard (recommandations basées notamment sur des rapports de cas, des séries de cas rétrospectives et quelques études prospectives à devis ouvert). Plusieurs immunosuppresseurs couramment utilisés dans le traitement du TSNO sont inscrits dans la section régulière des listes des médicaments, notamment l'azathioprine (Imuran<sup>MC</sup> et versions génériques) et le mycophénolate mofétil (Cellcept<sup>MC</sup> et versions génériques). Des anticorps monoclonaux, tels le rituximab (Rituxan<sup>MC</sup>) et le tocilizumab (Actemra<sup>MC</sup>), sont également recommandés, parfois même en première intention, mais ceux-ci ne sont pas inscrits pour cette condition; ils sont parfois remboursés par la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Finalement, des traitements symptomatiques, tels des antispasmodiques, sont également utilisés lorsque nécessaire.

### **Besoin de santé**

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

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude PREVENT (Pittock 2019) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. L'INESSS n'a pas apprécié les données non publiées de l'analyse intermédiaire de la phase de prolongation de l'étude PREVENT qui ont été soumises par le fabricant, notamment à cause de la nature préliminaire de celles-ci.

L'étude PREVENT est un essai multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'éculizumab pour la prévention des rechutes chez des personnes atteintes du TSNO qui sont porteuses d'anticorps anti-AQP4. Cette étude a été réalisée sur 143 adultes qui avaient eu au moins 2 rechutes dans les 12 mois précédant la période de sélection de l'étude ou 3 rechutes dans les 24 derniers mois, dont au moins une dans la dernière année. Les patients devaient également avoir un score initial sur l'échelle EDSS (*Kurtzke Expanded Disability Status Scale*) de sept points ou moins. Les patients admissibles ont été répartis selon un ratio 2:1 pour recevoir 900 mg d'éculizumab par perfusion intraveineuse une fois par semaine durant quatre semaines, puis 1 200 mg toutes les deux semaines jusqu'à la fin de l'étude ou un placebo. L'utilisation de traitements immunosuppresseurs était permise pendant l'étude. Il y a eu stratification pour le score initial EDSS et l'utilisation d'immunosuppresseurs.

Le paramètre d'évaluation principal est le délai de la première rechute, comme établi par le comité d'adjudication. L'analyse des résultats est réalisée lorsqu'un nombre prédéfini d'événements est atteint (*event-driven*), soit 24 rechutes. Le contrôle de l'erreur de type I pour la multiplicité des analyses est

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).

réalisé par un classement des paramètres secondaires. Les principaux résultats sur l'efficacité, selon l'analyse sur la population en intention de traitement modifiée (mITT), sont présentés dans le tableau suivant.

#### Principaux résultats de l'étude PREVENT (Pittock 2019)

Paramètre	Éculizumab n = 96	Placebo n = 47	Rapport de risques ou différence (valeur p)
Première rechute <sup>a</sup> (%)	3	43	0,06 <sup>b</sup> (p < 0,001)
Taux annualisé de rechute (moyenne)	0,02	0,35	0,04 <sup>b</sup> (p < 0,001)
Variation du score EDSS <sup>c</sup> (points)	-0,18	0,12	-0,29 <sup>d</sup> (n. s.)

EDSS : Kurtzke Expanded Disability Status Scale; n. s. : Non significatif.

a Première rechute, tel qu'établie par le comité d'adjudication.

b Rapport de risque.

c Variation moyenne du score à la fin de l'étude comparativement à la valeur initiale.

d Différence.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique, malgré les amendements du protocole.
- L'étude inclut un nombre suffisant de patients, surtout en considérant qu'il s'agit d'une maladie rare. De plus, la population mITT inclut tous les patients répartis de l'étude.
- À l'entrée dans l'étude, les sujets sont âgés de 44 ans en moyenne, la majorité est de sexe féminin (91 %) et la durée moyenne du diagnostic est de 7,7 années. Il y a environ 75 % des patients qui reçoivent un immunosuppresseur en début d'étude; toutefois, cette proportion est similaire entre les deux groupes, ce qui limite le risque de biais confondant.
- Les patients sont généralement bien répartis entre les groupes et il y a eu stratification pour des variables pertinentes. Toutefois, il y a notamment plus de patients dans le groupe placebo qui ont un antécédent d'utilisation du rituximab, comparativement au groupe éculizumab. Néanmoins, l'incertitude à propos des différences entre les groupes est atténuée par les résultats des diverses analyses de sous-groupes qui appuient globalement les conclusions de l'étude en faveur de l'éculizumab.
- Les scores initiaux sur les échelles évaluées suggèrent une invalidité légère et un degré d'ambulation plutôt indépendant (p. ex. EDSS 4,0). Les patients ont toutefois en moyenne 2 rechutes par année dans les 24 mois qui précèdent le début de l'étude, ce qui suggère une maladie récidivante assez importante, selon les experts consultés. Toutefois, la sévérité des rechutes antérieures n'est pas connue. La population de l'étude semble représentative de la population à traiter au Québec; toutefois, les résultats obtenus ne peuvent être extrapolés à une population n'ayant pas une maladie récidivante ou qui est naïve aux traitements préventifs.
- Le choix du placebo comme comparateur est adéquat puisqu'il n'y a pas de traitement homologué au Canada pour le TSNO. Toutefois, en pratique, les patients sont traités par des immunosuppresseurs, dont plusieurs sont inscrits sur les listes. Ainsi, une comparaison entre l'éculizumab et les traitements usuels aurait été plus appropriée.
- Le paramètre principal de l'étude est jugé pertinent puisque la prévention des rechutes constitue un des objectifs thérapeutiques en pratique. La confirmation des cas de rechutes (identifiés par les médecins traitants) par un comité d'adjudication à l'insu permet de minimiser les variations subjectives.

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 hiérarchie des paramètres secondaires, qui évaluent notamment l'invalidité, l'autonomie et la qualité de vie des patients, est appropriée. Toutefois, la durée du suivi de six semaines après une rechute est trop courte, car la récupération suivant une rechute peut prendre plusieurs mois. De surcroît, la sévérité des rechutes a été évaluée de façon exploratoire, bien qu'il s'agisse d'un paramètre cliniquement pertinent.
- La durée de l'étude (durée médiane d'environ 90 et 43 semaines dans les groupes éculizumab et placebo, respectivement) est suffisante pour évaluer l'effet du traitement à court terme sur la prévention de rechute, mais insuffisante pour évaluer son efficacité et son innocuité à long terme, ce qui est déploré, car il s'agit d'un traitement dont les patients auront besoin de façon chronique.

Il y a une différence statistiquement significative en faveur de l'éculizumab comparativement au placebo en ce qui concerne le paramètre d'évaluation principal. La diminution du risque relatif de rechute de 94 % est considérée comme également cliniquement pertinente. La robustesse de l'analyse primaire est appuyée par les résultats de plusieurs analyses de sensibilité. De plus, le résultat est corroboré par la diminution du taux de rechute annualisé de 96 % observé en faveur de l'éculizumab. Ce dernier paramètre, bien que cliniquement pertinent, doit toutefois être interprété avec prudence vu le peu de rechutes survenues dans l'étude et le fait que les patients ayant eu une première rechute sont considérés comme ayant complété l'étude. Il n'y a pas de différence significative concernant le paramètre d'évaluation principal entre le sous-groupe de patients qui reçoit des immunosuppresseurs et celui qui n'en reçoit pas. De surcroît, aucun patient recevant l'éculizumab en monothérapie n'a rechuté pendant l'étude. Il importe de mentionner qu'à 48 semaines, 97,9 % des patients traités par éculizumab demeurent sans rechute comparativement à 63,2 % des patients recevant le placebo et, bien qu'exploratoire, cet effet semble se maintenir dans le temps. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes quant aux paramètres d'évaluation secondaires, notamment la variation du score EDSS à la fin de l'étude par rapport aux valeurs de base. Il est possible toutefois que la durée du suivi de six semaines post-rechute soit trop courte pour détecter des différences significatives concernant l'invalidité. Finalement, les échelles EDSS, mRs (*modified Rankin score*) et HAI (*Hauser Ambulation Index*) ne sont pas validées pour le TSNO et aucune différence minimale cliniquement significative ne peut leur être attribuée, ce qui limite l'interprétation des résultats obtenus.

En ce qui concerne l'innocuité, 92 % des patients traités par l'éculizumab ont rapporté au moins un effet indésirable, comparativement à 91 % des patients du groupe placebo. Les infections des voies respiratoires hautes, les céphalées et la nasopharyngite sont parmi les effets le plus fréquemment rapportés avec l'éculizumab. De plus, 26 % des patients traités par l'éculizumab rapportent un effet indésirable grave, comparativement à 29 % de ceux recevant le placebo. Il y a eu un décès pendant l'étude dans le groupe éculizumab et il est probablement lié au traitement (effusion pleurale infectée). Finalement, quatre patients du groupe placebo ont abandonné le traitement à cause d'un effet indésirable et aucun dans le groupe éculizumab.

### **Perspective du patient**

Dans le cadre de l'évaluation présente, l'INESSS a reçu une lettre d'une patiente. Celle-ci est atteinte du TSNO depuis sept ans. Ses symptômes sont notamment de la fatigue, du stress, des séquelles au dos et une insensibilité des doigts. De surcroît, la maladie affecte négativement sa vie sexuelle. Elle reçoit, entre autres, des immunosuppresseurs et du rituximab. Elle désire essayer un nouveau traitement pour sa maladie à cause des difficultés liées au remboursement du rituximab.

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).

## Perspective du clinicien

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

- Le TSNO est une maladie rare, parfois sous-diagnostiquée et qui s'apparente à la sclérose en plaques.
- La maladie a une évolution clinique hétérogène et la fréquence ainsi que la sévérité des rechutes sont variables. Ainsi, elle n'est pas invalidante et mortelle dans tous les cas.
- Il y a généralement une accumulation progressive de l'invalidité, bien que chez certains patients, il y ait des séquelles permanentes qui s'installent dès le premier épisode.
- Il n'y a pas de traitement curatif et les traitements disponibles visent soit la prévention des rechutes, le traitement des épisodes aigus ou l'atténuation des symptômes résiduels.
- Il importe de diminuer la fréquence des rechutes ainsi que leur sévérité afin de prévenir l'invalidité, de préserver l'autonomie et d'améliorer la qualité de vie des patients et de leurs proches aidants. Ainsi, un traitement préventif est instauré après le premier épisode aigu.
- Au Canada, les traitements préventifs préconisés varient entre les provinces et les territoires, notamment à cause des différences de remboursement des traitements. Il n'y a pas de ligne directrice ou de consensus canadien. La prise en charge est individualisée selon la fréquence et la sévérité des rechutes, le degré de récupération après une rechute et le délai entre les rechutes.
- Au Québec, les traitements préventifs les plus fréquemment utilisés sont des immunosuppresseurs, notamment l'azathioprine et le mycophénolate mofétil. En pratique, ces traitements permettent généralement de réduire la fréquence des rechutes et leur sévérité. Le rituximab n'est généralement pas utilisé au Québec, à cause des difficultés liées au remboursement par la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Les experts sont d'avis que le rituximab serait le traitement le plus prometteur pour la prévention des rechutes et il est souvent donné en première intention ailleurs au Canada, lorsque disponible. Le tocilizumab est considéré en première ou deuxième intention dans certaines provinces.
- Il y a toutefois certains patients qui ont des rechutes sévères malgré les traitements actuellement disponibles. De surcroît, le taux de rechutes avec ces agents est variable et le risque d'effets indésirables est considéré comme non négligeable.
- Les cliniciens sont d'avis que le plus grand besoin serait chez des patients traités qui ont une maladie très active et des rechutes fréquentes. Il en va de même pour les patients qui ne peuvent tolérer les traitements de première intention, ceux qui ont un épisode initial très sévère ainsi que pour ceux qui n'ont pas récupéré d'une rechute antérieure et chez qui la récupération d'un épisode futur est peu probable.
- Certains experts sont d'avis que l'écuzumab devrait être considéré comme le traitement de première intention à cause du bénéfice attendu comparativement aux traitements usuels, malgré l'absence de données comparatives. De plus, certains considèrent qu'il n'est pas justifié de demander un essai préalable avec des traitements immunosuppresseurs pour autoriser le remboursement de l'écuzumab, vu l'insuffisance de preuve clinique avec ces agents. Cependant, selon d'autres experts, l'écuzumab devrait être considéré principalement dans le cas d'une

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

maladie récidivante ou d'une présentation initiale sévère de la maladie. Ces derniers experts soutiennent que les traitements usuels ont une efficacité clinique qui est soutenue par des années d'utilisation en pratique réelle.

- Une réponse cliniquement significative à l'éculizumab pourrait être considérée comme une réduction du nombre de rechutes, un délai prolongé entre les rechutes ou une diminution de la sévérité des rechutes. Bien qu'une absence de rechute serait souhaitable, il ne s'agit pas d'un objectif réaliste vu l'hétérogénéité des patients quant à la fréquence moyenne des rechutes.
- L'évaluation des rechutes s'effectue notamment en fonction des symptômes rapportés par le patient, l'examen clinique et l'historique du patient. Les cliniciens n'utilisent pas d'échelle précise pour évaluer la sévérité d'une rechute. Il est raisonnable d'évaluer la réponse initiale à l'éculizumab environ 3 mois après la première injection, puisque l'inhibition du complément est rapide, puis tous les 6 à 12 mois.
- Une rechute rapide (environ un à deux mois après le début du traitement) est un signe d'échec thérapeutique à l'éculizumab. Une rechute sévère (p. ex. nécessité d'intubation) ou au moins deux rechutes sur une période de deux années sont également des indices d'échec thérapeutique.

#### **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 est démontrée pour le traitement du trouble du spectre de la neuromyéélite optique chez les adultes porteurs d'anticorps anti-aquaporine-4.

##### **Motifs de la position majoritaire**

- Les données proviennent d'une étude dont le niveau de preuve est élevé et de bonne qualité, malgré certaines limites.
- L'éculizumab diminue de façon significative, tant statistiquement que cliniquement, le risque de rechute comparativement au placebo chez des personnes ayant une maladie récidivante.
- Le profil d'innocuité sur une courte durée de traitement est jugé acceptable.
- L'étude n'a pas permis d'évaluer adéquatement l'effet du traitement sur la fonctionnalité et la qualité de vie des patients, notamment à cause du suivi trop court après une rechute.
- Il n'y a pas de traitement homologué au Canada pour prévenir les rechutes de la maladie. Toutefois, en pratique, des immunosuppresseurs tels que l'azathioprine et le mycophénolate mofétil, et parfois le rituximab, sont donnés en première ou en deuxième intention. L'éculizumab représente un choix supplémentaire pour les patients ayant une maladie récidivante et pourrait combler en partie un grand besoin de santé.

##### **Motifs de la position minoritaire**

- Des lacunes méthodologiques, notamment quant à la répartition aléatoire, limitent l'interprétation des résultats ou la transposition de ceux-ci à la population qui serait traitée au Québec.
- Les traitements usuels permettent généralement de diminuer la fréquence et la sévérité des rechutes, bien que leur efficacité ne soit pas démontrée par des études de grande envergure. Ainsi, l'absence de comparaison entre l'éculizumab et ces traitements est déplorée.

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).

- De surcroît, l'effet du traitement sur une population n'ayant pas une maladie récidivante est inconnu. Par conséquent, les données ne permettent pas de préconiser l'utilisation de l'éculizumab comme traitement de première intention.
- Bien qu'il s'agisse d'une maladie potentiellement très invalidante, l'évolution clinique est variable et il y a plusieurs patients qui ont une forme peu sévère. Ainsi, le besoin de santé n'est pas d'une ampleur élevée pour toutes les personnes atteintes.
- Une incertitude demeure quant à l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'éculizumab dans le traitement du TSNO.
- Le régime posologique, qui nécessite des perfusions intraveineuses fréquentes, pourrait s'avérer contraignant pour les patients.

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

Le prix de vente garanti d'une fiole contenant 300 mg d'éculizumab est de 6 742 \$. En considérant une phase de charge (900 mg chaque semaine pendant quatre semaines, suivies de 1 200 mg la cinquième semaine) puis une phase d'entretien (1 200 mg toutes les deux semaines), son coût annuel de traitement est de 728 136 \$ la première année et de 701 168 \$ les suivantes.

Du point de vue pharmacoeconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'éculizumab en ajout aux meilleurs soins de soutien, comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls pour le traitement des personnes atteintes d'un TSNO positif aux anticorps anti-AQP4. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie en la décomposant en 12 états de santé : l'état « sans rechute », 10 états selon le nombre de rechutes observées dans le modèle, avec ou sans invalidité de long terme, et enfin, le décès;
- est réalisée selon un horizon temporel de 65 ans, ce qui représente un horizon à vie pour tous les patients;
- s'appuie notamment sur les données cliniques de l'étude PREVENT;
- inclut des valeurs d'utilité provenant d'une analyse de régression basée sur les données obtenues avec le questionnaire EuroQol Group 5-Dimension (EQ-5D), administré chez les participants de l'étude PREVENT;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts directs des traitements et de leur administration, de la prise en charge de la maladie (avec ou sans invalidité de long terme) et des rechutes, ainsi que de la gestion des effets indésirables de l'éculizumab. À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects en perte de productivité des patients et de leurs proches aidants.

Son RCUI s'établit à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de ■ à ■ \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de ■ %.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Des éléments qui ont un impact sur l'estimation du RCUI ont été relevés et, parmi les modifications apportées, notons les suivantes :

- Efficacité à long terme : À partir des données de l'étude PREVENT, le fabricant extrapole sur un horizon temporel à vie le délai de rechute des patients, qu'ils reçoivent ou non le traitement.

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'extrapolation choisie considère une réduction constante du risque de rechute de 96 % pour les patients recevant l'éculizumab. L'INESSS a plutôt considéré le rapport des risques instantanés de l'étude PREVENT (RRI = 0,06), correspondant à une réduction du risque de rechute de 94 % sur la durée de l'étude (environ 1 400 jours). Au-delà de cette période, une réduction du risque de 80 %, correspondant à la borne supérieure de l'IC95 % du RRI, a plutôt été utilisée pour traduire l'incertitude entourant le maintien à long terme de l'effet de l'éculizumab. L'INESSS a également procédé à une analyse pessimiste dans laquelle une atténuation de l'effet additionnelle de 25 % est considérée tous les 10 ans.

- Mortalité en présence d'invalidité de long terme : Le fabricant ne considère pas, dans son analyse de base, de mortalité additionnelle lorsqu'un patient est atteint d'invalidité de long terme. Les études de Pokorski (1997) et Harding (2018), réalisées sur des personnes atteintes de sclérose en plaques, montrent toutefois que le ratio standardisé de mortalité augmente à mesure que les patients voient leur capacité motrice se réduire (à partir du score sur l'échelle EDSS). Bien que ces études ne soient pas réalisées dans le TSNO, leurs observations ont été jugées transposables compte tenu des similarités de la maladie avec la sclérose en plaques et de la difficulté de conduire ce type d'étude en neuromyélie. Selon les experts, retenir une mortalité 2 à 3 fois supérieure à celle de la population générale chez les patients atteints d'invalidité de long terme serait adéquat. Cette mortalité correspond au ratio de mortalité standardisé du score 6 de l'étude de Pokorski.
- Valeurs de désutilité (séquelles) : Le fabricant considère que tous les patients qui rechutent subissent des séquelles permanentes, qu'ils accumulent à chaque rechute tout au long de leur vie. Toutefois, selon les experts consultés, seule la moitié des patients ne récupèreraient pas complètement. Afin de considérer ce point, l'INESSS a réduit de 50 % la désutilité permanente qu'un patient accumule à chaque rechute.
- Valeurs d'utilité (aidants naturels) : Le fabricant n'a pas retenu, dans son analyse de base, l'impact des rechutes et de la survenue d'invalidité permanente sur la qualité de vie des aidants naturels. En analyse de scénario, il l'a toutefois considéré en se basant notamment sur des données publiées sur la sclérose en plaques. Compte tenu de la difficulté de collecter des données similaires pour le TSNO, les experts ont jugé raisonnable que ces données soient transposées dans le contexte de cette maladie. Puisque le fardeau de la maladie demeure important, tant pour les patients que pour leurs proches aidants, l'INESSS a considéré l'impact d'une réduction des rechutes sur les valeurs d'utilité des aidants naturels dans son analyse.
- Coûts (méthode de conversion) : Le fabricant utilise le ratio des dépenses de santé par habitant de la Banque mondiale pour convertir les coûts provenant d'études étrangères en devises canadiennes. Toutefois, sur le plan méthodologique, la méthode de conversion par parité de pouvoir d'achat est celle qui est habituellement recommandée et à laquelle s'ajoute par la suite l'indexation annuelle. L'INESSS a préféré utiliser cette approche pour convertir les coûts.
- Arrêt du traitement : Dans le modèle, le traitement est cessé dès la survenue d'une rechute. Selon les experts consultés, il est peu probable que le traitement soit arrêté tout de suite. Un arrêt progressif serait plus probable, particulièrement puisqu'il s'agit d'un anticorps monoclonal. L'INESSS considère donc une période de sevrage sur quatre administrations dans son analyse.

Une limite à l'analyse a de plus été relevée. Le modèle considère qu'un patient arrêterait l'éculizumab dès la survenue d'une rechute ou, comme dans l'analyse de l'INESSS, à un moment précis après cette première rechute. Or, l'indication de paiement octroyée à l'éculizumab permet à un patient de continuer à le recevoir après une rechute, lorsque certaines conditions sont remplies. Étant donné que le modèle ne

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).

permet pas d'explorer les effets de la poursuite du traitement après une rechute en tenant compte du nombre et de leur sévérité, une incertitude demeure sur le résultat de l'analyse. Il est toutefois attendu que cela aurait pour effet d'augmenter le RCUI.

### Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'éculizumab au placebo pour le traitement du trouble du spectre de la neuromyéélite optique chez les adultes porteurs d'anticorps anti-aquaporine-4

Perspective sociétale	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
<b>FABRICANT</b>				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
<b>INESSS</b>				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES <sup>a</sup>				
1. Temps jusqu'à la rechute				
a. RRI de l'étude pivot	7,06	5,39	8 583 853	1 593 809
b. RRI de l'étude pivot et atténuation	6,62	4,97	8 121 982	1 634 891
2. Mortalité – invalidité de long terme	13,76	11,12	15 198 865	1 366 426
3. Valeurs de désutilité (séquelles)	11,83	9,75	14 912 749	1 529 331
4. Valeurs d'utilité (aidants naturels)	11,74	11,01	14 858 340	1 349 788
5. Coûts (méthode de conversion)	11,74	10,86	14 582 617	1 342 819
6. Arrêt du traitement	11,86	10,85	14 919 521	1 375 574
SCÉNARIO DE BASE				
1a+2+3+4+5+6	7,92	5,41	8 830 330	1 633 456
BORNE INFÉRIEURE				
2+3+4+5+6	13,76	10,54	15 129 758	1 435 562
BORNE SUPÉRIEURE				
1b+2+3+4+5+6	7,36	4,90	8 202 874	1 673 675
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de 0 % que le RCUI soit ≤ 100 000 \$/QALY gagné.			

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

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

b La perspective de l'analyse a un impact faible sur les résultats : le RCUI, selon la perspective du système public de soins de santé et de services sociaux, est de 1 638 101 \$/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable est d'au moins 1 633 456 \$/QALY gagné, notamment en raison de la limite soulevée sur la poursuite de l'éculizumab après une rechute. Notons qu'en considérant ce scénario de base, pour les patients ayant reçu l'éculizumab en ajout aux meilleurs soins de soutien, le coût de traitement à vie non actualisé par patient serait d'environ 10,2 M\$, et ce, pour 10,6 années de vie gagnées. Par ailleurs, selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, le RCUI pourrait varier de 1,4 à 1,7 M\$/QALY gagné.

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

Le TNSO est caractérisé généralement par une série de rechutes suivies de périodes de rémission de durées variables avec récupération complète, partielle ou nulle. L'invalidité associée au TSNO est cumulative et parfois irréversible. L'évolution de la maladie peut avoir des répercussions sur l'autonomie

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).

du patient dans les activités de la vie quotidienne. Les limitations découlant du TNSO peuvent ainsi affecter la qualité de vie du patient et sa productivité, de même qu'avoir un impact sur ses proches. L'éculizumab diminue le risque de rechute; toutefois, on ne sait pas s'il pourrait réduire les hospitalisations et la perte d'autonomie puisque des données à plus long terme sont requises à ce sujet. L'éculizumab s'administre par perfusion intraveineuse une fois toutes les deux semaines en période de maintien, ce qui pourrait s'avérer contraignant pour les patients ainsi que pour les proches aidants.

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

### Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'éculizumab pour le traitement du TNSO chez les adultes porteurs d'anticorps anti-AQP4. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Paramètre	Fabricant	INESSS
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>		
Taux de prévalence du TNSO (sur 100 000 personnes)	1,96	3,5
Proportion de personnes porteuses d'anticorps anti-AQP4	■ %	73 %
Taux de diagnostic (sur 3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	100 %
Administration en établissement de santé	■ % la première année, ■ % par la suite	0 %
Proportion de personnes assurées par le régime public d'assurance médicament	■ %	36,7 %
Nombre de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	81, 82 et 83
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>		
Parts de marché de l'éculizumab (sur 3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	30 %, 40 % et 45 % <sup>a</sup>
Intégration des patients dans l'analyse	Mi-année	Mi-année
<b>FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS</b>		
Taux d'abandon annuel	■ %	9,3 %
Coût annuel moyen de l'éculizumab par patient <sup>b</sup>		
Première année	■ \$	728 136 \$
Années suivantes	■ \$	701 168 \$

AQP4 : Aquaporine 4; TNSO : Trouble du spectre de la neuromyéélite optique.

a Selon l'INESSS, au terme de la troisième année, près de la moitié des patients admissibles ne recevraient pas l'éculizumab en ajout à leurs meilleurs soins de soutien puisqu'ils n'auraient pas eu de rechute dans l'année précédente ou que leur maladie serait à un stade trop avancé.

b Exclut le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon le fabricant, le traitement de ■ patients engendrerait un impact net sur 3 ans de ■ \$ sur le budget de la RAMQ et de ■ \$ sur celui des établissements de santé.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a apporté des modifications sur un ensemble de valeurs et celles présentées ci-après ont le plus d'effet sur les résultats :

- Prévalence du TSNO : Selon les experts consultés, le taux de prévalence de 1,96 cas par 100 000 personnes, retenu par le fabricant et issu de l'étude de Cossburn (2012), serait sous-estimé, notamment en raison du changement des critères diagnostics implantés en 2015. Sur la base des différentes sources disponibles (Marrie 2013, Mori 2018), ceux-ci considèrent qu'un taux de prévalence de 3 à 4 cas pour 100 000 serait plus approprié. Cette modification augmente les coûts estimés.
- Taux de diagnostic : Le fabricant estime que le taux de prévalence appliqué serait théorique, et qu'un taux de diagnostic devrait être appliqué sur cette valeur afin d'identifier la population connue au Québec comme étant atteinte de TSNO. Selon les experts consultés, le taux de prévalence porterait déjà sur la population ayant reçu le diagnostic; un taux de 100 % a donc été considéré. Cette modification augmente les coûts estimés.
- Administration en établissement de santé : Le fabricant considère que, durant l'année où le traitement serait instauré, ■ % des patients recevraient l'éculizumab en établissement de santé; les années suivantes, ■ % le recevraient en milieu communautaire (à domicile ou à un centre de perfusion couvert par le programme du fabricant). Selon les experts consultés, en dehors de situations exceptionnelles, l'administration du traitement se fera hors établissement, comme c'est le cas pour la plupart des traitements à base d'anticorps monoclonaux. Cette modification diminue les coûts estimés.
- Proportion de personnes assurées par le régime public d'assurance médicament : Selon le fabricant, ■ % des patients seraient assurés à la RAMQ. En posant l'hypothèse voulant qu'en général, la proportion de personnes atteintes de TSNO en emploi serait similaire à la population générale, cette proportion serait plutôt d'environ 37 %, selon les données issues des statistiques de la RAMQ, pour une population d'âge et de sexe comparable à celle de l'étude PREVENT. Cette modification diminue les coûts estimés.

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 de Soliris<sup>MC</sup> sur la Liste des médicaments pour le traitement des patients atteints du trouble du spectre de la neuromyérite optique positifs aux anticorps anti-aquaporine-4 (INESSS)**

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
RAMQ <sup>a</sup>	9 162 471\$	19 397 712 \$	22 514 385 \$	51 074 568 \$
Nombre de personnes	24	33	37	37 <sup>b</sup>
<b>IMPACT NET<sup>c</sup></b>				
RAMQ	9 216 832 \$	19 512 985 \$	22 648 203 \$	51 378 020 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles <sup>d</sup>			28 771 691 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés <sup>e</sup>			64 589 511 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.  
 b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle 9,3 % des patients abandonnent leur traitement annuellement, au-delà de la première année, et que les autres le poursuivent d'une année à l'autre.  
 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 du taux de prévalence du fabricant (1,96 cas sur 100 000 personnes).  
 e Les estimations sont réalisées en tenant compte du taux de prévalence le plus élevé issu de l'étude de Marrie (2013), soit 4,4 cas sur 100 000 personnes.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 51 383 020 \$ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription de l'éculizumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 37 patients recevraient le traitement au cours de ces années.

Étant donné l'incertitude qui entoure le taux de prévalence du TSNO et, dans une moindre mesure, des parts de marché de l'éculizumab, l'INESSS a également effectué, en appui à son estimation de base, une analyse probabiliste qui tient compte de la variabilité entourant ces deux paramètres. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

**Principales hypothèses retenues pour l'analyse probabiliste (INESSS)**

Hypothèse	Valeur centrale	Valeur minimale	Valeur maximale
Taux de prévalence (sur 100 000 personnes)	3,5	1,96	4,4
Parts de marché de l'éculizumab (sur 3 ans)	30 %, 40 % et 45 %	- 15 %	+ 15 %

Les résultats de l'analyse probabiliste de l'impact budgétaire net montrent qu'il existe une probabilité de 95 % que les coûts liés à l'inscription de l'éculizumab oscillent entre 31,8 et 71,2 M\$ sur trois ans.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'inscription de l'éculizumab, dont le coût de traitement est très élevé, représente pour le système de santé québécois un coût d'opportunité annuel moyen estimé à 17,1 M\$ pour le traitement de 31 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

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'opportunité lié à l'inscription de l'éculizumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 17 126 007 \$**

<b>Comparaison</b>		
<b>Coûts en médicaments</b>		
Pour le traitement des patients atteints du trouble du spectre de la neuromyéélite optique, positifs aux anticorps anti-aquaporine-4	552 452 \$ en coût additionnel moyen par patient	31 personnes
<b>Coûts en soins de santé</b>		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 \$/heure	206 337 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 \$/place	229 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	228 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 \$/jour	71 062 jours

**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 majoritairement d'avis d'inscrire Soliris<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement du trouble du spectre de la neuromyéélite optique, si certaines conditions sont respectées.

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

**Motifs de la position majoritaire**

- L'éculizumab diminue de façon significative, tant statistiquement que cliniquement, le risque de rechute comparativement au placebo chez des personnes ayant une maladie récidivante.
- Le profil d'innocuité sur une courte durée de traitement est jugé acceptable.
- L'éculizumab représente un choix supplémentaire pour les patients ayant une maladie récidivante et pourrait combler en partie un grand besoin de santé.
- Comparativement aux meilleurs soins de soutien, le ratio coût-utilité incrémental de l'éculizumab administré en ajout à ces derniers est jugé très élevé, ce qui en fait une option non efficiente.
- L'éculizumab est un médicament très coûteux. Son usage engendrerait des coûts de l'ordre de 51 M\$ sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années, et ce, pour le traitement de 37 patients.

**Motifs de la position minoritaire**

- L'absence de comparaison entre l'éculizumab et les traitements utilisés en pratique est déplorée.
- Le besoin de santé n'est pas d'une ampleur élevée pour toutes les personnes atteintes.
- Une incertitude demeure quant à l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'éculizumab dans le traitement du TSNO.

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'éculizumab est un médicament très coûteux, soit un peu plus de 700 000 \$ par patient par année et, comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls, son ratio coût-utilité incrémental est hautement défavorable.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'éculizumab pour le traitement du trouble du spectre de la neuromyéélite optique 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

Chaque réduction de 1 % du prix de l'éculizumab diminue le RCUI de 10 024 \$/QALY gagné et l'impact budgétaire net sur trois ans de 510 746 \$.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cossburn M, Tackley G, Baker K, et coll.** The prevalence of neuromyelitis optica in South East Wales. *Eur J Neurol* 2012;19(4):655-9.
- **Harding K, Anderson V, Williams O, et coll.** A contemporary study of mortality in the multiple sclerosis population of south east Wales. *Mult Scler Relat Disord* 2018;25:186-91.
- **Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A, et coll.** Treatment of neuromyelitis optica: Review and recommendations. *Mult Scler Relat Disord* 2012;1(4):180-7.
- **Marrie RA et Gryba C.** The incidence and prevalence of neuromyelitis optica: a systematic review. *Int J MS Care* 2013;15(3):113-8.
- **Mori M, Kuwabara S et Paul F.** Worldwide prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(6):555-6.
- **Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et coll.** Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum Disorder. *New Engl J Med* 2019;381(7):614-25.
- **Pokorski RJ.** Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *J Insur Med* 1997;29(2):101-6.
- **Sellner J, Boggild M, Clanet M, et coll.** EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* 2010;17(8):1019-32.
- **Stratos K, Lee L, Dai D, et coll.** Evaluation of ethnicity as a predictor of diagnostic phenotype and prognosis in neuromyelitis optica spectrum disorder in Toronto, Canada. *Mult Scler Relat Disord* 2020;40:101950.
- **Trebst C, Jarius S, Berthele A, et coll.** Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica : Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol* 2014;261:1-16.
- **Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et coll.** International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85(2):177-89.

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

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