

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

(FINALE)

Nusinersen (Spinraza — Biogen Canada)

Indication : le traitement de l'amyotrophie spinale 5q

RECOMMANDATION :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le nusinersen dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q, sous réserve des critères et des conditions que voici :

Critères :

- Dépistage génétique d'une délétion homozygote, d'une mutation homozygote ou d'une mutation hétérozygote composite au chromosome 5q.
- Dépistage génétique de deux copies du gène SMN2 codant pour la protéine de survie des motoneurons (SMN).
- Durée de la maladie inférieure à 26 semaines avec apparition des signes cliniques et des symptômes caractéristiques de l'amyotrophie spinale après la première semaine de vie ou avant l'âge de sept mois.
- La ventilation permanente par un moyen effractif n'est pas encore nécessaire.
- Le traitement cesse, avant la cinquième dose ou avant chaque dose subséquente, dans l'une ou l'autre des éventualités que voici :
 - il n'y a pas de maintien des habiletés motrices (selon l'évaluation à l'aide de l'instrument Hammersmith Infant Neurological Examination [HINE], partie 2);
 - il n'y a pas d'amélioration manifeste des habiletés motrices (selon l'évaluation à l'aide de l'instrument Hammersmith Infant Neurological Examination [HINE], partie 2);
 - la ventilation permanente par un moyen effractif est nécessaire.

Conditions :

- Une baisse de prix substantielle.
- Le patient est sous les soins d'un spécialiste expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge de l'amyotrophie spinale.
- La collecte de données concrètes (en conditions réelles d'utilisation) sur le nusinersen dans le traitement de l'amyotrophie spinale.

Gamme de produits :	Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version :	1.0
Date de publication :	Décembre 2017
Longueur du rapport :	9 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

NUSINERSEN (SPINRAZA — BIOGEN CANADA)

Indication : le traitement de l'amyotrophie spinale 5q

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de rembourser le nusinersen dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q, sous réserve des critères et des conditions énumérés ci-dessous :

Critères :

- Dépistage génétique d'une délétion homozygote, d'une mutation homozygote ou d'une mutation hétérozygote composite au chromosome 5q.
- Dépistage génétique de deux copies du gène SMN2 codant pour la protéine de survie des motoneurones (SMN).
- Durée de la maladie inférieure à 26 semaines avec apparition des signes cliniques et des symptômes caractéristiques de l'amyotrophie spinale après la première semaine de vie ou avant l'âge de sept mois.
- La ventilation permanente par un moyen effractif n'est pas encore nécessaire.
- Le traitement cesse, avant la cinquième dose ou avant chaque dose subséquente, dans l'une ou l'autre des éventualités que voici :
 - il n'y a pas de maintien des habiletés motrices (selon l'évaluation à l'aide de l'instrument Hammersmith Infant Neurological Examination [HINE], partie 2);
 - il n'y a pas d'amélioration manifeste des habiletés motrices (selon l'évaluation à l'aide de l'instrument Hammersmith Infant Neurological Examination [HINE], partie 2);
 - la ventilation permanente par un moyen effractif est nécessaire.

Conditions :

- Une baisse de prix substantielle.
- Le patient est sous les soins d'un spécialiste expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge de l'amyotrophie spinale.
- La collecte de données concrètes (en conditions réelles d'utilisation) sur le nusinersen dans le traitement de l'amyotrophie spinale.

Motifs de la recommandation :

1. Dans un essai clinique de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et comparatif avec faux traitement (placébo) (ENDEAR, N = 121), l'on observe chez les participants atteints d'amyotrophie spinale d'apparition infantile (durée de la maladie de 0 à 26 semaines) dont l'âge va jusqu'à sept mois et qui comptent deux copies du gène SMN2 une amélioration du développement moteur avec le nusinersen, comparativement au faux traitement (différence entre les groupes quant au pourcentage de patients répondant au traitement selon la partie 2 de l'instrument HINE de 50,7 % avec un intervalle de confiance [IC] à 95 % de 31,8 % à 66,5 %) avec un risque moindre de décès ou de ventilation permanente (39 % versus 68 %, rapport des risques instantanés [RRI] de 0,53 [IC à 95 % de 0,32 à 0,89]). L'essai clinique ENDEAR a exclu les enfants qui ont présenté des signes et des symptômes d'amyotrophie spinale à la naissance ou dans la première semaine de vie. Aucun des participants n'avait besoin de ventilation permanente au début de l'étude.
2. L'amyotrophie spinale est une maladie neuromusculaire héréditaire rare gravement invalidante, qui met en jeu le pronostic vital et qui a de lourdes répercussions sur les aidants et le système de soins de santé. Il n'y a pas de médicaments ou de traitements non pharmacologiques modificateurs de l'évolution de la maladie.
3. D'après l'opinion du clinicien expert et afin d'accorder la priorité aux patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement par le nusinersen, l'usage de ce médicament devrait être réservé de préférence aux patients atteints d'amyotrophie spinale qui manifestent une amélioration objective de la fonction motrice et pour qui le médicament permet de reporter la ventilation artificielle permanente. Dans l'essai clinique ENDEAR, 36 patients sur 73 (49 %) traités par le nusinersen ne répondent pas au traitement sur le plan de la fonction motrice et 18 sur 80 (23 %) ont nécessité la ventilation permanente.
4. Selon l'analyse du modèle cout/utilité du fabricant effectuée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS, le nusinersen, au prix indiqué, n'est pas rentable : le cout de l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) pour ce qui est de l'amyotrophie spinale de type 1 s'élève à 9,2 millions de dollars, alors que le cout de l'AVAQ en ce

qui a trait à l'amyotrophie spinale de type II revient à 24,4 millions de dollars. Les résultats au sujet de l'amyotrophie spinale de type III sont incertains en raison de l'absence de données cliniques appropriées, mais le coût de l'AVAQ est estimé à 7,4 millions de dollars. Dans un scénario où le prix du nusinersen baisse de 95 %, les rapports coût/utilité différentiels (RCUD) dépassent toujours les 400 000 \$ l'AVAQ.

À souligner :

- L'essai clinique conforme aux critères d'inclusion de la revue systématique du PCEM est axé exclusivement sur un sous-groupe de patients atteints d'amyotrophie spinale, ceux présentant selon toute vraisemblance l'affection de type I. Les données probantes sur l'efficacité et l'innocuité du nusinersen chez d'autres patients sont insuffisantes, notamment pour ce qui est des patients manifestant des symptômes à la naissance ou dans la première semaine de vie, les patients atteints de la forme avancée de la maladie qui nécessitent la ventilation, les patients de plus de sept mois, les patients comptant plus de deux copies du gène SMN2, les patients chez qui la maladie est diagnostiquée à un stade avancé et les patients dont la maladie est diagnostiquée au stade présymptomatique. L'efficacité clinique et le rapport coût/efficacité du nusinersen dans ces scénarios sont inconnus, et l'on ne peut évaluer l'efficacité et l'innocuité du nusinersen en usage continu à long terme, tous groupes de patients confondus, pour cause d'absence de données.
- Comme des patients ne répondent pas au traitement par le nusinersen, le CCEM souligne l'importance de critères d'évaluation du traitement après une période précise afin de déterminer la pertinence de le poursuivre. Le Comité est conscient que le maintien de la fonction motrice peut être considéré comme étant une réponse valable au traitement chez certains patients, alors que l'amélioration de la fonction motrice peut être souhaitable chez d'autres. Il convient que la fonction motrice ou la nécessité de la ventilation permanente par un moyen effractif peut motiver la décision de cesser le traitement par le nusinersen. Il note qu'il y a plusieurs raisons de recourir à l'assistance respiratoire et plusieurs modes d'assistance respiratoire (ventilation effractive ou non effractive, ventilation nocturne ou diurne) et il estime que les patients nécessitant une assistance respiratoire continue selon un moyen effractif devraient cesser le traitement par le nusinersen, car il est improbable que la fonction respiratoire soit réversible et il n'y a pas de données probantes illustrant l'efficacité du nusinersen chez ces patients. Le Comité juge que six mois de traitement par le nusinersen sont suffisants pour évaluer la réponse au traitement et la pertinence de poursuivre celui-ci. Après six mois, l'enfant sera suffisamment vieux pour que le médecin traitant évalue sa fonction motrice, au moment qui correspondra probablement à la cinquième dose de nusinersen selon la posologie recommandée par Santé Canada. Aucun des participants de l'essai clinique ENDEAR ne nécessitait d'assistance respiratoire continue au début de l'étude, et, en tant que l'un des deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité, l'assistance respiratoire continue s'entend de la nécessité d'une assistance respiratoire continue pendant 16 heures ou plus chaque jour durant 21 jours consécutifs ou plus, en l'absence d'évènement aigu réversible, ou d'une trachéotomie.

Points de discussion :

- Le CCEM note la difficulté de recommander des critères de remboursement du nusinersen en fonction du type d'amyotrophie spinale (I, II, III ou IV), étant donné que, pour certains critères, il y a chevauchement des formes de la maladie et que l'atteinte d'objectifs importants sur le plan du développement moteur, comme la capacité de s'asseoir ou de marcher seul, représente à la fois le but du traitement et un critère de classement des patients. La classification selon le type d'amyotrophie spinale est souvent appliquée en rétrospective, et le comité estime que les caractéristiques cliniques de l'amyotrophie spinale (c.-à-d., le nombre de copies du gène SMN2, la durée de la maladie, l'âge à l'apparition des signes cliniques et des symptômes) sont plus instructives dans l'optique d'une recommandation de remboursement.
- Le CCEM mentionne l'essai clinique de phase III, à répartition aléatoire et comparatif avec faux traitement (CHERISH, N = 126) qui a recruté des patients âgés de 2 à 12 ans, chez qui les signes cliniques et les symptômes caractéristiques de l'amyotrophie spinale sont apparus après l'âge de 6 mois et qui pouvaient s'asseoir seuls, mais pas marcher seuls. Le nusinersen a été administré en trois doses d'attaque (jours 1, 29 et 85) et en une dose d'entretien le jour 274; ce calendrier d'administration est différent de celui recommandé par Santé Canada. Bien que les résultats de cet essai clinique démontrent que les patients traités par le nusinersen jouissent d'un gain moteur statistiquement significatif par comparaison avec les patients du groupe témoin, rien de probant n'indique que les résultats en matière d'efficacité et d'innocuité seraient les mêmes si le nusinersen était administré à ces patients conformément à la posologie recommandée par Santé Canada.
- Le CCEM discute des analyses exploratoires par sous-groupes dans l'essai clinique ENDEAR examinant l'efficacité du médicament chez les patients dont la durée de la maladie est égale ou inférieure à 12 semaines, la médiane de la population à l'étude, et chez les patients dont la durée de la maladie est supérieure à 12 semaines. Ces résultats donnent à penser que la réponse au traitement est meilleure au début de la maladie, avis que partagent les cliniciens experts consultés par l'ACMTS pour qui il importe de traiter au stade précoce de la maladie, surtout pour les patients qui présenteront probablement le type I de la

maladie. Le CCEM note que la variabilité de la pratique clinique d'un établissement à un autre, notamment dans les zones urbaines et les zones rurales, et la présence de spécialistes sont des facteurs susceptibles d'influer sur le moment du diagnostic, car de nombreux patients atteints d'amyotrophie spinale de type I sont d'apparence normale à la naissance. Le programme de dépistage néonatal qui inclurait le gène SMN permettrait d'identifier les malades au stade précoce; le diagnostic tardif est souvent associé à la nécessité d'une assistance respiratoire.

Contexte :

Santé Canada a autorisé l'usage du nusinersen dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q. Le nusinersen est un oligonucléotide antisens destiné à l'administration intrathécale par ponction lombaire. Le médicament est offert en flacons de 5 ml renfermant 12 mg de nusinersen; la posologie recommandée par Santé Canada est de quatre doses d'attaque, les jours 0, 14, 28 et 63, et d'une dose d'entretien tous les quatre mois.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM de l'ACMTS : une revue systématique d'essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) sur le nusinersen et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également examiné les commentaires de cliniciens experts expérimentés dans le traitement de l'amyotrophie spinale et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance pour les patients atteints d'amyotrophie spinale et pour les aidants.

Observations de patients

Trois groupes de défense des intérêts des patients (Dystrophie musculaire Canada [DMC], la Canadian Organization for Rare Disorders [CORD] et Cure SMA Canada) ont répondu à l'appel de commentaires du PCEM : DMC a présenté un exposé et CORD et Cure SMA Canada ont présenté un exposé commun. L'information transmise par DMC provient d'entrevues avec 123 patients atteints d'amyotrophie spinale et 350 aidants. L'information transmise par CORD et Cure SMA Canada provient d'un groupe de discussion, de quatre entrevues dirigées et d'un sondage en ligne (247 réponses). Voici le résumé des principaux commentaires des groupes de défense des patients :

- La majorité des répondants (60 %) sont atteints d'amyotrophie spinale de type II; ils mentionnent, le plus souvent, l'incapacité à marcher, la grande faiblesse musculaire, la douleur et la fatigue, les difficultés de motricité fine, de respiration profonde, de déglutition et d'alimentation.
- Le degré d'incapacité causée par l'amyotrophie spinale engendre de lourdes répercussions sur la famille et les aidants des malades. Pour eux, le temps consacré à aider les patients et le soutien physique qu'ils leur accordent entraînent de graves conséquences financières, psychologiques et émotionnelles.
- Jusqu'à l'entrée sur le marché du nusinersen, il n'y avait pas de traitement de l'amyotrophie spinale. L'on a recours à diverses thérapies de soutien (p. ex., aides mécaniques, services de réadaptation ou médicaments de soutien) pour maîtriser les symptômes; en dépit de cela, l'état des malades se détériore.
- Les patients souhaiteraient un traitement qui leur permettrait de regagner une certaine mobilité et d'être plus autonomes, qui ralentirait la détérioration, qui maintiendrait la force musculaire, qui diminuerait les problèmes respiratoires et améliorerait leur qualité de vie en général.
- Les patients traités par le nusinersen qualifient leur expérience de positive, rapportent une amélioration de la force musculaire et une meilleure fonction respiratoire. La plus grande préoccupation des deux groupes a trait à l'accès au médicament (c.-à-d., abordabilité, administration complexe et nécessité de se déplacer pour obtenir le traitement).

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM porte sur un essai clinique multicentrique de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et comparatif avec faux traitement (placébo) (ENDEAR, N = 121). Cette étude a recruté des nourrissons âgés de 7 mois ou moins atteints d'amyotrophie spinale infantile confirmée par analyse génétique (délétion homozygote, mutation homozygote ou mutation hétérozygote composite au chromosome 5q et deux copies du gène SMN2). L'étude a exclu les patients ayant manifesté des signes

ou des symptômes d'amyotrophie spinale à la naissance ou dans la première semaine de vie, les patients présentant de l'hypoxémie et ceux atteints d'une affection qui rendrait la ponction lombaire difficile. Les participants sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 2:1 dans les groupes du nusinersen (n = 81) à la dose de 12 mg (5 ml) et du faux traitement (n = 40). Le nusinersen et l'injection simulée sont administrés les jours 1, 15, 29, 64, 183 et 302 de l'étude. L'étude évalue les résultats en fonction de deux principaux critères : les patients qui répondent au traitement sur le plan du développement moteur selon la partie 2 de l'instrument HINE et le délai de mortalité ou de ventilation permanente. À l'origine, l'étude devait durer 13 mois, mais elle s'est interrompue avant cela (environ 6 mois après le recrutement du dernier patient) en raison des résultats positifs de l'analyse intermédiaire prévue.

Au moment de l'analyse finale, 33 % des patients du groupe du nusinersen ont été présents jusqu'à la fin de la période de suivi et 66 % ont reçu cinq doses de nusinersen à tout le moins.

La principale limite de l'étude ENDEAR tient à sa fin prématurée qui se traduit par des données manquantes et une période plus courte pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du nusinersen. Ces deux facteurs ont pu contribuer également au fait que l'étude n'a pas la puissance statistique nécessaire pour cerner des différences entre les groupes sous l'angle des critères d'évaluation secondaires et dans les analyses par sous-groupes. Le fait que l'analyse primaire porte sur la population non en intention de traiter, l'absence d'ajustement approprié pour tenir compte de la multiplicité des analyses statistiques et la possibilité de la levée de l'insu par inadvertance pour l'investigateur représentent d'autres limites qui ont pu influencer sur la validité interne de l'essai clinique ENDEAR.

D'autres études évaluent l'efficacité du nusinersen, mais ne satisfont pas les critères d'inclusion établis pour les besoins de la revue systématique du PCEM : deux essais cliniques de phase II à un seul groupe (NURTURE et CS3A) et un ECR de phase III (CHERISH). L'étude NURTURE (en cours, N = 20) est un essai clinique de phase II à un seul groupe dont les participants sont des patients atteints d'amyotrophie spinale présymptomatique pourvus de deux ou trois copies du gène SMN2, l'étude CS3A (en cours, N = 21) est un essai clinique de phase II à un seul groupe dont les participants présentent des symptômes évocateurs de l'amyotrophie spinale de type I, et l'étude CHERISH (N = 126) est un essai clinique de phase III, à répartition aléatoire, comparatif avec faux traitement (placébo) dont les participants présentent des symptômes évocateurs de l'amyotrophie spinale de type II. Le PCEM n'a pas retenu ces études pour des motifs ayant trait au devis d'étude (NURTURE et CS3A) et au schéma posologique qui ne correspond pas à la posologie recommandée par Santé Canada (CHERISH et CS3A). En outre, le PCEM a exclu deux autres études : CS2 et CS12. La première est une étude ouverte de phase I où la dose du médicament augmente et qui a pour objectif d'évaluer la pharmacodynamie et la pharmacocinétique du nusinersen à de multiples doses. La seconde est une étude de prolongation ouverte à un seul groupe dont les participants sont des patients ayant terminé l'un ou l'autre de deux essais cliniques de phase I. Son principal but consiste à faire état de la tolérabilité et des anomalies biochimiques cliniques durant l'étude. Le PCEM a exclu ces études en raison de leur devis, de différences sur les plans de la posologie et de l'administration du médicament et de l'absence de critères d'évaluation principaux pertinents.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- Le développement moteur : à l'instar du principal critère d'évaluation de l'étude ENDEAR, soit la proportion de patients qui répondent au traitement sur le plan de la fonction motrice (partie 2 de l'instrument HINE). La réponse s'entend « (i) d'une hausse minimale de 2 points ou de l'obtention du score maximal (toucher les orteils) pour la capacité de coup de pied ou une hausse de 1 point des habiletés motrices de tenue de tête, de retournement, de position assise, de ramper, de station debout ou de marche, ET (ii) une amélioration, telle qu'elle est définie en (i), dans plus de catégories de développement moteur, parmi les 7 évaluées à l'exception de la préhension volontaire, que de régression. » L'étude ENDEAR se penche également sur des résultats secondaires reliés, dont la proportion de patients qui répondent au traitement selon le test de maladie neuromusculaire infantile Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP INTEND), la réponse étant une variation minimale du score initial de 4 points à l'évaluation aux jours 183, 302 et 394.
- La fonction respiratoire et la survie : dans l'étude ENDEAR, il s'agit du second critère d'évaluation principal, à savoir le temps écoulé jusqu'au décès ou jusqu'à l'assistance respiratoire continue (délai de mortalité ou de ventilation permanente). De plus, deux résultats secondaires reliés sont évalués : le taux de survie et le pourcentage de patients qui n'ont pas recours à la ventilation permanente. Pour l'étude ENDEAR, la ventilation permanente désigne « la nécessité d'une assistance respiratoire

continue durant 16 heures ou plus chaque jour pendant 21 jours consécutifs ou plus, en l'absence d'un événement aigu réversible » ou une trachéotomie.

L'étude ENDEAR n'évalue pas la qualité de vie liée à la santé ni les répercussions de la maladie sur les aidants.

Efficacité

L'analyse finale de l'efficacité révèle une différence statistiquement significative entre le groupe du nusinersen et le groupe du faux traitement (placébo) quant à la proportion de patients qui répondent au traitement sur le plan de la fonction motrice selon la partie 2 de l'instrument HINE, 37 patients sur 73 dans le groupe du nusinersen (51 %) et 0 patient sur 37 dans le groupe témoin manifestent une réponse thérapeutique (différence de pourcentage = 50,7; IC à 95 % de 31,8 à 66,5). L'amélioration du développement moteur observée est corroborée par une seconde mesure de la fonction motrice, le test CHOP INTEND : 71 % des patients répartis dans le groupe du nusinersen jouissent d'une amélioration de 4 points ou plus à l'échelle CHOP INTEND comparativement à 3 % du groupe témoin (différence de pourcentage = 68,53; IC à 95 % de 51,27 à 81,99). Santé Canada, dans son rapport d'examen, qualifie de large la définition de la réponse thérapeutique puisqu'elle englobe l'amélioration minimale et qu'elle considère les patients jouissant d'une telle amélioration sur un pied d'égalité avec les patients bénéficiant d'une amélioration plus importante.

En vertu du second critère d'évaluation principal de l'étude ENDEAR — délai de mortalité ou de ventilation permanente —, 31 patients (39 %) du groupe du nusinersen sont décédés ou ont nécessité une assistance respiratoire continue comparativement à 28 patients (68 %) du groupe témoin durant une période d'environ 13 mois (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,53; IC à 95 % de 0,32 à 0,89). Lorsque ces deux événements (décès et ventilation permanente) sont analysés de manière distincte, les résultats illustrent une différence statistiquement significative entre le groupe du nusinersen et le groupe témoin sur le plan de la survie globale (RRI = 0,37; IC à 95 % de 0,18 à 0,77), mais pas sur le plan de la ventilation permanente (RRI = 0,66; IC à 95 % de 0,32 à 1,37).

Une analyse exploratoire par sous-groupes en fonction de la durée médiane de la maladie de 12 semaines (durée égale ou inférieure à 12 semaines et durée supérieure à 12 semaines) révèle une différence statistiquement significative entre les patients traités par le nusinersen et les patients ayant reçu le placebo quant à la réponse thérapeutique ayant trait au développement moteur selon la partie 2 de l'instrument HINE, et ce, dans les deux sous-groupes. Pour ce qui est du délai de mortalité ou de ventilation permanente, l'analyse par sous-groupes en fonction de la durée médiane de la maladie met en relief une différence statistiquement significative par comparaison avec le groupe du placebo dans le sous-groupe où la durée de la maladie est inférieure à la durée médiane (RRI = 0,24; IC à 95 % de 0,10 à 0,58), mais pas de différence statistiquement significative dans le sous-groupe où la durée de la maladie est supérieure à la durée médiane (RRI = 0,84; IC à 95 % de 0,43 à 1,67). Toutefois, puisqu'il n'y a pas de différence significative pour un paramètre analysé avant dans la séquence hiérarchique des analyses statistiques (pourcentage de patients ne nécessitant pas de ventilation permanente), toutes les analyses par sous-groupes sont considérées comme étant de nature exploratoire.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Respectivement 96 % et 98 % des patients des groupes du nusinersen et du placebo ont subi des incidents indésirables. La plupart des événements indésirables dans l'ensemble et des événements indésirables graves relèvent d'infections et de complications respiratoires. Les investigateurs estiment qu'aucun des incidents indésirables n'est relié au traitement à l'étude.
- Le pourcentage de patients ayant subi un incident indésirable grave est plus faible dans le groupe du nusinersen que dans le groupe témoin (76 % contre 95 %).
- Tous les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables sont dus aux décès. Ces abandons sont moins nombreux dans le groupe du nusinersen (16 %) que dans le groupe témoin (39 %).
- L'on dénombre 16 décès (39 %) dans le groupe témoin et 13 (16 %) dans le groupe du nusinersen. Les décès attribuables aux troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux représentent la plus grande proportion des décès dans les deux groupes (9 % dans le groupe du nusinersen et 29 % dans le groupe témoin).
- Les vomissements rapportés dans le groupe du nusinersen ont trait à la ponction lombaire (5 % du groupe du nusinersen, 0 % du groupe témoin). Deux patients (3 %) du groupe du nusinersen ont subi un effet indésirable relevant d'un trouble rénal ou urinaire, comparativement à un patient (2 %) du groupe témoin.

Cout et rapport cout/efficacité

Le nusinersen est offert en fioles de 5 ml (12 mg) à usage unique au prix unitaire de 118 000 \$. La posologie recommandée est de quatre doses d'attaque, les trois premières à 14 jours d'intervalle (jours 0, 14 et 28) et la quatrième environ 30 jours après la troisième (jour 63), et d'une dose d'entretien de 12 mg tous les 4 mois. Le cout du traitement par le nusinersen est de 708 000 \$ la première année et de 354 000 \$ par an ensuite (3 doses d'entretien).

Le fabricant a présenté trois analyses cout/utilité pour trois types d'amyotrophie spinale : I, II et III. Chacune se fonde sur un modèle Markov de passage d'un état de santé à un autre comparant le nusinersen au traitement de référence actuel de l'amyotrophie spinale 5q (traitement en situation réelle comprenant le traitement de soutien symptomatique des troubles respiratoires, nutritionnels et orthopédiques). Les analyses adoptent la perspective du système de soins de santé, et les couts et les résultats sont actualisés au taux de 1,5 % par an.

Dans le modèle axé sur l'amyotrophie spinale de type I, les états de santé sont l'état clinique initial, l'amélioration, la détérioration ou le maintien de l'état initial, les étapes caractéristiques de la maladie de type II (p. ex., s'asseoir sans appui, se tenir debout avec aide, marcher avec assistance et se tenir debout et marcher sans aide) et le décès. L'analyse s'inscrit dans l'horizon temporel de 25 ans. Les probabilités de transition ayant trait à la progression de la maladie et au décès dans les 13 premiers mois sont tirées de l'étude ENDEAR. Les probabilités de transition par la suite reposent sur des hypothèses.

Dans le modèle portant sur l'amyotrophie spinale de type II, les états de santé comprennent l'état clinique initial, la détérioration, le maintien, l'amélioration légère ou l'amélioration modérée de l'état initial, la capacité de se tenir debout ou de marcher sans assistance et les étapes caractéristiques de l'amyotrophie spinale de type III (p. ex., station de bout sans aide et marche sans aide) et le décès. L'analyse s'inscrit dans un horizon temporel de 50 ans. Les probabilités de transition ayant trait à la progression de la maladie et au décès dans les 15 premiers mois sont tirées de l'étude CHERISH. Les probabilités de transition par la suite reposent sur des hypothèses.

Dans le modèle centré sur l'amyotrophie spinale de type III, les états de santé sont l'état non ambulatoire, l'état ambulatoire et le décès. L'analyse s'inscrit dans un horizon temporel de 80 ans. En ce qui a trait au traitement par le nusinersen, les probabilités de transition ayant trait à la progression de la maladie dans les 24 premiers mois proviennent de l'étude CS2+CS12. Les probabilités de transition par la suite reposent sur des hypothèses. Pour ce qui est du traitement de référence en situation réelle, le modèle postule que les patients demeurent ambulatoires.

Selon le fabricant, les RCUD du nusinersen comparativement au traitement de référence en situation réelle vont comme suit : 665 570 \$ l'AVAQ dans l'amyotrophie spinale de type I; 2,1 millions de dollars l'AVAQ dans l'amyotrophie spinale de type II; 2,9 millions de dollars l'AVAQ dans l'amyotrophie spinale de type III. Le fabricant indique que la probabilité que le nusinersen soit rentable au seuil de volonté de payer de 300 000 \$ l'AVAQ est de 0 % dans tous les types d'amyotrophie spinale.

Voici les principaux aspects du modèle économique du fabricant qui, de l'avis du PCEM, en limitent la portée :

- Selon le devis des modèles économiques de l'amyotrophie spinale de type I et de l'amyotrophie spinale de type II, les états de santé sont des états relatifs caractérisés par l'état initial du patient au moment de référence. Dans une modélisation économique, il est souhaitable que les états soient des états absolus désignant le degré de fonctionnement à un moment précis, de préférence à un degré de fonctionnement par rapport au degré de fonctionnement précédent.
- Les valeurs d'utilité dans les modèles de l'amyotrophie spinale de type I et de l'amyotrophie spinale de type III sont tirées d'une analyse inédite effectuée pour le compte de Biogen Idec, et celles du modèle de l'amyotrophie spinale de type II proviennent d'un exercice de mise en correspondance inédit. Ces approches posent problème à certains égards, notamment pour ce qui est du processus d'évaluation qui n'est pas approprié et pour ce qui est des états de santé évalués qui ne sont pas spécifiques.
- Les hypothèses du fabricant quant à la progression de la maladie, soit de l'amyotrophie spinale de type I, II ou III, au-delà de la période des études cliniques chez les patients traités par le nusinersen et quant à la mortalité pour les patients atteints d'amyotrophie spinale de type I ou II en fonction des étapes franchies, ne sont pas fondées et introduisent un biais favorable au nusinersen.

- Un clinicien expert consulté par le PCEM dans le cadre de la revue systématique a soulevé un certain nombre de préoccupations au sujet des données sur le nusinersen provenant d'essais cliniques, qui limitent la possibilité d'inférence et de généralisation des résultats de l'évaluation économique. Par exemple, la population susceptible d'être traitée par le nusinersen n'est pas représentée dans les essais cliniques, et il n'y a pas de données comparatives dans les essais cliniques pour ce qui est de l'amyotrophie de type III. Même si les analyses sont effectuées en fonction du type d'amyotrophie spinale (c.-à-d., types I et II), d'autres analyses stratifiées en fonction des signes cliniques seraient souhaitables.

Le PCEM a pu refaire des analyses pour pallier les limites quant au choix des valeurs d'utilité et aux hypothèses sur la progression de la maladie et la mortalité. L'analyse du PCEM fait ressortir le même constat que celui du fabricant, à savoir que le nusinersen n'est pas rentable dans aucun des types d'amyotrophie spinale; cependant, l'analyse du PCEM se solde par des coûts différentiels de l'AVAQ beaucoup plus élevés : 9,2 millions de dollars dans l'amyotrophie spinale de type I et 24,4 millions de dollars dans l'amyotrophie spinale de type II. Les résultats à propos de l'amyotrophie spinale de type III sont au mieux de nature hypothétique au vu des préoccupations soulevées par l'absence de données cliniques appropriées. Pour ce qui est de ce type d'amyotrophie spinale, l'analyse fondée sur les données limitées conclut que le nusinersen n'est probablement pas rentable au coût différentiel de 7,4 millions de dollars l'AVAQ. Tous les types d'amyotrophie spinale confondus, la probabilité que le nusinersen soit rentable en vertu de la disposition à payer 500 000 \$ pour une AVAQ demeure de 0 %.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} James Silvius (président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 15 novembre 2017

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun