

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

La présente recommandation remplace la recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS au sujet de ce médicament dans cette même indication, parue le 20 décembre 2017.

NUSINERSEN (SPINRAZA — BIOGEN CANADA)

Indication : le traitement de l'amyotrophie spinale 5q

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande le remboursement du nusinersen dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q, sous réserve des conditions que voici :

Conditions de remboursement

Critères d'instauration du traitement

1. Dépistage génétique d'une délétion homozygote, d'une mutation homozygote ou d'une mutation hétérozygote composite au chromosome 5q.
2. Patients :
 - 2.1. qui sont au stade présymptomatique et ont deux ou trois copies du gène SMN2
ou
 - 2.2. dont la maladie remonte à moins de six mois, qui ont deux copies du gène SMN2 et dont les symptômes sont apparus après la première semaine de vie et avant l'âge de sept mois
ou
 - 2.3. âgés de 12 ans ou moins dont les symptômes sont apparus après l'âge de six mois et qui n'ont jamais été capables de marcher seuls.
3. La ventilation permanente par un moyen effractif n'est pas encore nécessaire.

Critères d'administration du médicament

1. Une évaluation à l'aide d'un instrument adapté à l'âge (Hammersmith Infant Neurological Examination [HINE], partie 2, Infant Test of Neuromuscular Disorders de l'Hôpital des enfants de Philadelphie [CHOP INTEND] ou Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded [HFMSE]) est effectuée avant de commencer le traitement par le nusinersen.
2. Le patient est sous les soins d'un spécialiste expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge de l'amyotrophie spinale.

Critères de renouvellement

1. Le traitement cesse, avant la cinquième dose ou avant chaque dose subséquente, dans l'une ou l'autre des éventualités que voici :
 - 1.1. il n'y a pas d'acquisition ou de maintien manifeste des habiletés motrices (selon l'évaluation à l'aide d'un instrument adapté à l'âge : HINE, partie 2, CHOP INTEND ou HFMSE) depuis le début du traitement chez les patients qui étaient alors au stade présymptomatique;
 - 1.2. il n'y a pas de maintien manifeste des habiletés motrices (selon l'évaluation à l'aide d'un instrument adapté à l'âge : HINE, partie 2, CHOP INTEND ou HFMSE) depuis le début du traitement chez les patients qui étaient alors symptomatiques;
 - 1.3. la ventilation permanente par un moyen effractif est nécessaire.

Condition relative au prix

1. Une baisse de prix.

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 dument 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

La présente recommandation remplace la recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS au sujet de ce médicament dans cette même indication, parue le 20 décembre 2017.

Recommandation

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

Conditions de remboursement

Critères d'instauration du traitement

1. Dépistage génétique d'une délétion homozygote, d'une mutation homozygote ou d'une mutation hétérozygote composite au chromosome 5q.
2. Patients :
 - 2.1. qui sont au stade présymptomatique et ont deux ou trois copies du gène SMN2
ou
 - 2.2. dont la maladie remonte à moins de six mois, qui ont deux copies du gène SMN2 et dont les symptômes sont apparus après la première semaine de vie et avant l'âge de sept mois
ou
 - 2.3. âgés de 12 ans ou moins dont les symptômes sont apparus après l'âge de six mois et qui n'ont jamais été capables de marcher seuls.
3. La ventilation permanente par un moyen effractif n'est pas encore nécessaire.

Critères d'administration du médicament

1. Une évaluation à l'aide d'un instrument adapté à l'âge (Hammersmith Infant Neurological Examination [HINE], partie 2, Infant Test of Neuromuscular Disorders de l'Hôpital des enfants de Philadelphie [CHOP INTEND] ou Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded [HFMSE]) est effectuée avant de commencer le traitement par le nusinersen.
2. Le patient est sous les soins d'un spécialiste expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge de l'amyotrophie spinale.

Critères de renouvellement

1. Le traitement cesse, avant la cinquième dose ou avant chaque dose subséquente, dans l'une ou l'autre des éventualités que voici :
 - 1.1. il n'y a pas d'acquisition ou de maintien manifeste des habiletés motrices (selon l'évaluation à l'aide d'un instrument adapté à l'âge : HINE, partie 2, CHOP INTEND ou HFMSE) depuis le début du traitement chez les patients qui étaient alors au stade présymptomatique;
 - 1.2. il n'y a pas de maintien manifeste des habiletés motrices (selon l'évaluation à l'aide d'un instrument adapté à l'âge : HINE, partie 2, CHOP INTEND ou HFMSE) depuis le début du traitement chez les patients qui étaient alors symptomatiques;
 - 1.3. la ventilation permanente par un moyen effractif est nécessaire.

Condition relative au prix

1. Une baisse de prix.

Motifs de la recommandation

1. Dans un essai clinique de phase II non comparatif, à un seul groupe, en cours (NURTURE; N = 25), mené auprès de patients atteints d'amyotrophie spinale au stade présymptomatique, dont l'âge moyen à la première dose de nusinersen est de 21 jours et qui ont deux ou trois copies du gène SMN2, [REDACTED]. Le développement moteur des patients traités par le nusinersen s'améliore dans l'ensemble en six mois de traitement : [REDACTED]

En général, les résultats de l'étude NURTURE indiquent que le traitement est bénéfique pour les patients au stade présymptomatique.

2. Dans un essai clinique de phase III, comparatif, à répartition aléatoire (ECR) et à double insu (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 %), ainsi qu'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]).
3. Dans un ECR de phase III à double insu (CHERISH; N = 126) mené auprès de patients âgés de 2 à 12 ans au moment de la répartition aléatoire, chez qui les symptômes sont apparus après l'âge de 6 mois et qui pouvaient s'asseoir, mais pas marcher seuls, et dont 88 % ont trois copies du gène SMN2, il y a une amélioration statistiquement significative du score HFMSE dans la période allant du début de l'étude au mois 15 dans le groupe du nusinersen comparativement au groupe témoin (faux traitement). Au terme de la période de 15 mois, la hausse moyenne par les moindres carrés du score HFMSE est de quatre points dans le groupe du nusinersen, alors que dans le groupe témoin, il s'agit d'une diminution de 1,9 point (différence entre les moyennes des moindres carrés [DMMC] de 5,9 [IC à 95 % de 3,7 à 8,1]). Le taux de réponse HFMSE (hausse \geq 3 points) en 15 mois est plus élevé dans le groupe du nusinersen (56,8 %) que dans le groupe témoin (26,3 %).
4. 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 patients, les aidants et le système de soins de santé. Il n'y a pas de médicaments ou de traitements non pharmacologiques efficaces sur le plan clinique d'usage autorisé.
5. D'après l'opinion de cliniciens experts et afin d'identifier les 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.
6. 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 cout de l'AVAQ est estimé à 7,4 millions de dollars. Dans un scénario où le prix du nusinersen baisse de 95 %, les rapports cout/utilité différentiels dépassent toujours les 400 000 \$ l'AVAQ.

Considérations sur la mise en œuvre

- La réponse thérapeutique sous l'angle du développement moteur désigne ce que l'on entend par là dans les études NURTURE, ENDEAR et CHERISH.
 - La réponse thérapeutique fondée sur les aspects du développement moteur de la partie 2 de l'instrument HINE (à l'exclusion de la préhension volontaire) est définie comme suit :
 - une hausse minimale de deux points pour la capacité de coup de pied ou l'obtention du score maximal dans cette catégorie (toucher les orteils), ou une hausse d'un point des habiletés motrices de tenue de tête, de retournement, de position assise, de ramper, de station debout ou de marche ET
 - une amélioration, telle qu'elle est définie ci-dessus, dans plus de catégories de développement moteur, parmi les 7 évaluées à l'exception de la préhension volontaire, que de régression. La régression pour ce qui est de la capacité de coup de pied s'entend d'une diminution minimale de deux points ou jusqu'au score le plus bas d'incapacité à donner un coup de pied. Dans les six autres catégories, l'aggravation désigne la diminution minimale d'un point.
 - La réponse thérapeutique selon l'instrument CHOP INTEND correspond à une variation minimale du score de quatre points pendant le traitement.
 - La réponse thérapeutique selon l'instrument HFMSE correspond à une hausse minimale de trois points au cours d'une période de traitement de 15 mois.

- L'instrument HINE est conçu pour évaluer les nourrissons âgés de 2 à 24 mois. L'instrument CHOP INTEND est utilisé pour évaluer les enfants âgés de quatre mois à quatre ans, tandis que l'instrument HFMSE est prévu pour les patients âgés de deux ans ou plus.
- Au vu du coût extrêmement élevé du nusinersen, l'impact budgétaire de ce traitement sera considérable, même si son prix baisse substantiellement. Le CCEM juge donc important d'identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement par le nusinersen et c'est pourquoi il recommande les conditions de remboursement énoncées plus haut.

Points de discussion

- Les résultats des études NURTURE et ENDEAR donnent à penser que la réponse au traitement est meilleure au début de la maladie, avis que partagent les cliniciens experts consultés par le PCEM 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. 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.
- Les données probantes de la plus grande qualité sur l'ampleur de l'effet thérapeutique du nusinersen sont celles provenant des études NURTURE, ENDEAR et CHERISH. Les autres études évaluant l'efficacité et l'innocuité du nusinersen, revues dans le cadre du présent examen, comportent d'importantes limites qui entachent la validité des résultats.
- 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), car, pour certains critères, il y a chevauchement des formes de la maladie, et 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.
- La plupart des patients de l'étude CHERISH (96 %) ont deux ou trois copies du gène SMN2, trois patients ont quatre copies du gène, alors que le nombre de copies est inconnu pour deux patients. Environ le tiers des patients sont capables de marcher avec appui.
- Les données probantes sur l'efficacité et l'innocuité du nusinersen sont insuffisantes pour ce qui est des patients dont les symptômes sont légers, des patients âgés de plus de 12 ans, des patients qui ont trois copies du gène SMN2 et qui sont capables de marcher seuls, des patients qui ont quatre copies du gène SMN2 (y compris des patients atteints d'amyotrophie spinale d'apparition à l'âge adulte [type IV de la maladie]) et des patients dont la maladie est avancée et qui nécessitent de la ventilation. De même, les données probantes sont limitées pour ce qui est de l'efficacité et de l'innocuité à long terme du nusinersen dans tous les cas, quel que soit le nombre de copies du gène SMN2. La recherche doit se poursuivre pour éclairer ces aspects, notamment par la collecte de données concrètes (en conditions réelles d'utilisation) sur le nusinersen dans le traitement de l'amyotrophie spinale.
- Les études NURTURE, ENDEAR et CHERISH offrent peu de données probantes sur les patients chez qui les symptômes de la maladie apparaissent après l'âge de sept mois, sur les patients âgés de moins de deux ans qui ont deux copies du gène SMN2 et sur les patients âgés de six semaines à deux ans qui ont plus de deux copies du gène SMN2. Le Comité est d'avis qu'en dépit de ces limites dans le plan de ces études, ces patients ne devraient pas être exclus de la population admissible au remboursement du nusinersen.
- Selon les cliniciens experts consultés, la décision de poursuivre le traitement par le nusinersen sera fonction de l'obtention d'une réponse thérapeutique (c.-à-d. maintien ou acquisition d'habiletés motrices par rapport à l'évaluation initiale) et de la ventilation. Ils estiment également que des facteurs autres que la maladie sous-jacente peuvent influencer sur l'évaluation de la réponse thérapeutique à des moments ponctuels.

Contexte

La nouvelle demande d'examen du nusinersen porte sur la même indication, à savoir l'indication autorisée par Santé Canada : 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 par la suite.

Historique de l'examen du médicament

L'ACMTS a examiné déjà le nusinersen dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q et le CCEM a recommandé son remboursement dans cette indication sous réserve de critères et de conditions. La revue systématique originale du PCEM porte sur un essai clinique de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et comparatif avec faux traitement (placébo) (ENDEAR; N = 121) où 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 %) et 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]). La recommandation initiale s'appuie sur ces données probantes, présentées dans le rapport d'examen original du PCEM. Le CCEM soulignait alors l'insuffisance des données probantes en ce qui a trait aux patients manifestant des symptômes à la naissance ou dans la première semaine de vie, aux patients dont la maladie est avancée et qui nécessitent la ventilation, aux patients de plus de sept mois, aux patients comptant plus de deux copies du gène SMN2, aux patients dont la maladie est diagnostiquée à un stade avancé et aux patients qui sont au stade présymptomatique. Le fabricant accompagne sa nouvelle demande d'examen de données supplémentaires et d'information provenant d'études en cours ou récemment achevées, qui n'étaient pas disponibles au moment de sa première demande. À la lumière de cette nouvelle information, le présent examen a été effectué dans le but de cerner et d'évaluer toutes les études cliniques pouvant combler les lacunes en matière de données probantes relevées par le CCEM.

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : une revue systématique d'études cliniques sur le nusinersen et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également pris en compte les commentaires de cliniciens experts expérimentés dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q 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.

Résumé des observations de patients

Trois groupes de défense des intérêts des patients, Dystrophie musculaire Canada, la Canadian Organization for Rare Disorders et Cure SMA Canada ont présenté un exposé. Dystrophie musculaire Canada a repris les commentaires transmis lors de la première demande d'examen et y a ajouté les résultats (388 réponses) d'un sondage effectué auprès de patients et d'aidants en juillet et août 2018. La Canadian Organization for Rare Disorders et Cure SMA Canada ont transmis un exposé commun où il est fait mention de leur exposé original regroupant de l'information provenant d'un groupe de discussion, de quatre entrevues et d'un sondage (247 réponses) et qui renferme de l'information provenant d'entrevues semi-structurées de 11 familles de patients traités par le nusinersen, qui ont eu lieu en août 2018. Voici le résumé des principales observations des groupes de défense des patients :

- Les résultats des sondages effectués par les groupes de défense des patients illustrent qu'une bonne proportion des répondants est aux prises avec des problèmes importants ou une incapacité sur les plans suivants, variables selon le degré de gravité de la maladie : la marche, la force musculaire (faiblesse, douleur ou fatigue), la motricité fine, la respiration (profonde) et la déglutition ou l'alimentation. L'incapacité à marcher force à se déplacer en fauteuil roulant ou en recourant à une autre aide à la locomotion et à composer avec les obstacles associés à la mobilité réduite. De l'assistance pour passer à l'aide à la locomotion ou l'inverse peut être nécessaire. Les patients capables de marcher avec une assistance peuvent être incapables de se lever, d'emprunter un escalier, de prendre un bain ou d'aller à la toilette par eux-mêmes. Les enfants malades ne peuvent pas pratiquer des activités habituelles des enfants, notamment celles prévues dans les aires de jeu. Dans les cas graves, le patient ne peut exécuter des mouvements de base comme s'asseoir ou se retourner; il lui faut de l'aide pour ses besoins quotidiens, comme des transferts, ainsi que pour le positionner au fauteuil roulant ou au lit. Les problèmes respiratoires conduisent souvent à la nécessité d'une aide à la ventilation mécanique, comme un appareil à deux niveaux de pression positive.

- L'amyotrophie spinale de type 1 est la forme la plus grave de la maladie et la cause génétique la plus fréquente de mortalité infantile.
- 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.
- Des 11 patients interrogés ayant été traités par le nusinersen, les patients atteints d'amyotrophie spinale de type 1 rapportent une amélioration notable de leurs habiletés physiques fondamentales, plus précisément s'asseoir, se retourner, se tenir debout, utiliser un trotteur et marcher. Les patients atteints d'amyotrophie spinale de type II font état d'une amélioration de leurs activités physiques et motrices, de la respiration, de l'alimentation, de la parole, de la maladie et du rétablissement, et une atténuation des répercussions sur la famille, le système de santé et les services sociaux. Les patients atteints d'amyotrophie spinale de type III constatent une amélioration de leur mobilité et de leur autonomie.

Essais cliniques

La revue systématique couvre 15 études; dans le cadre de sa nouvelle demande d'examen du nusinersen, le fabricant a transmis 19 rapports rendant compte de 10 études de développement du nusinersen, deux études observationnelles et une lettre d'un centre de traitement de l'amyotrophie spinale. Des dix études de développement, trois sont des essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) : ENDEAR (N = 121), CHERISH (N = 126) et EMBRACE (N = 27), quatre sont des essais cliniques non comparatifs de phase I accompagnés de leur volet de prolongation : CS1 (N = 28), CS2 (N = 34), CS10 (N = 18) et CS12 (N = 47), deux sont des essais cliniques non comparatifs de phase II : CS3A (N = 21) et NURTURE (N = 25) et un est une étude de prolongation (SHINE; N = 207) dont les participants proviennent de ces essais cliniques sauf d'EMBRACE et de NURTURE. En outre, le PCEM dans sa recherche documentaire a recensé trois études de cas observationnelles qui donnent un aperçu de l'expérience de programmes d'accès étendu pour les patients atteints d'amyotrophie spinale dans plusieurs pays. Ces trois études observationnelles au sujet du programme d'accès étendu se concentrent sur le nusinersen dans le traitement de l'amyotrophie spinale de type I, mais n'ont pas exclu les patients âgés de moins de sept mois.

L'étude NURTURE a recruté des patients atteints d'amyotrophie spinale présymptomatique pourvus de deux ou trois copies du gène SMN2 et âgés de six semaines ou moins. L'étude CS3A a sélectionné des patients âgés de 21 jours à sept mois, chez qui les symptômes se sont manifestés avant l'âge de six mois; l'étude n'a pas de restriction quant au nombre de copies du gène SMN2. L'étude ENDEAR a admis des patients semblables à ceux de l'étude CS3A, mais en limitant le nombre de copies du gène SMN2 à deux. L'étude CHERISH a choisi des patients âgés de 2 à 12 ans, capables de s'asseoir seuls, mais qui n'ont jamais pu marcher et dont les symptômes se sont manifestés après l'âge de six mois. L'étude EMBRACE porte sur des patients inadmissibles aux études ENDEAR et CHERISH, soit des patients dont la maladie s'est manifestée avant l'âge de six mois et qui ont trois copies du gène SMN2, des patients âgés de plus de sept mois dont la maladie s'est manifestée avant l'âge de six mois et qui ont deux copies du gène SMN2 et des patients dont la maladie s'est manifestée après l'âge de six mois et qui ont deux copies du gène SMN2. Les études CS1 et CS2 ont sélectionné des patients âgés de 2 à 15 ans sans précision quant au moment d'apparition de la maladie. Ces études ont essentiellement les mêmes critères d'exclusion, à savoir la nécessité d'une assistance respiratoire, la présence d'une affection qui interférerait avec l'administration du nusinersen et un traitement antérieur par d'autres médicaments expérimentaux. De plus, l'étude CHERISH a exclu les patients alimentés par sonde gastrique.

Les participants des études de prolongation, CS10, CS12 et SHINE, sont les patients qui ont terminé de manière satisfaisante l'étude primaire. Les trois études de cas sur l'accès élargi portent sur des patients atteints d'amyotrophie spinale de type 1. Deux séries de cas comptent des adultes atteints d'amyotrophie spinale qui sont traités par le nusinersen.

Les études à un seul groupe d'intervention ont la même limite relevant de leur devis : l'absence d'un groupe témoin qui aurait permis de relever une inférence causale statistique. Sans groupe témoin, il est difficile d'attribuer un bénéfice observé au nusinersen seul, car d'autres facteurs confusionnels sont probablement présents. De plus, même s'il est peu probable que le devis ouvert de l'étude entraîne un biais pour ce qui est des résultats cliniques objectifs, tels le décès ou la nécessité d'une ventilation, il pourrait biaiser des

résultats de nature subjective. Outre le plan d'étude à un seul groupe, d'autres limites marquent ces études; l'étude NURTURE est un essai en cours et les résultats de l'analyse intermédiaire présentés ici peuvent ne pas correspondre à ceux de l'analyse finale prévue concernant le critère d'évaluation déterminé au préalable, sachant également que pour certains paramètres, ce ne sont pas tous les patients qui ont été évalués et que les données manquantes peuvent altérer le résultat. SHINE est aussi une étude de prolongation en cours et les abandons et les données manquantes des essais cliniques originaux peuvent exercer une influence confusionnelle sur résultats de l'analyse intermédiaire. Aussi, l'inclusion de patients ayant participé aux études de détermination de la dose donne lieu à des populations hétérogènes quant aux aspects du traitement par le nusinersen, ce qui restreint d'autant plus le PCEM dans sa capacité d'extrapoler les résultats observés à la population canadienne traitée par le médicament à la posologie recommandée par Santé Canada.

La principale limite de l'étude ENDEAR, l'un des trois essais cliniques à double insu, à répartition aléatoire et comparatifs avec traitement simulé retenus, 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. L'étude EMBRACE est un essai clinique exploratoire de phase II de petite taille, marqué par un déséquilibre important entre les groupes sur le plan des caractéristiques initiales des patients randomisés, qui s'est terminé prématurément. La principale limite de l'étude CHERISH tient au schéma posologique du nusinersen qui ne correspond pas à la posologie recommandée par Santé Canada.

Les cinq études de cas observationnelles non comparatives retenues ont une même limite en commun, qui tient à leur devis : un plan d'étude de nature descriptive, d'où l'impossibilité de cerner une association entre un bénéfice observé et le traitement par le nusinersen. La valeur de tout bénéfice observé par rapport à l'état initial est limitée, car aucune mesure n'a été adoptée pour tenir compte de facteurs confusionnels potentiels ou de fluctuations naturelles de la maladie, de sorte que les résultats ne sont utiles que pour générer des hypothèses. Deux de ces études portent sur des adultes atteints d'amyotrophie spinale, et elles sont entachées de lacunes importantes dans le compte rendu d'information et de données pertinentes sur la population de patients et les indicateurs de résultats; elles ne peuvent donc pas offrir de données probantes sur l'efficacité du nusinersen dans le traitement de l'amyotrophie spinale chez l'adulte.

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 :

- Indicateurs de résultat liés à la fonction motrice : paramètres présentés dans les études retenues où la population est évaluée en fonction de la partie 2 de l'instrument HINE (population infantile), l'instrument HFMSE (enfants) ou l'instrument CHOP INTEND. Les autres indicateurs de résultat liés à la fonction motrice sont le développement moteur selon l'instrument de l'Organisation mondiale de la santé, le test de marche de six minutes (TM6M) et le test Upper Limb Module.
- La fonction respiratoire et la survie : critères d'évaluation dans les études NURTURE et ENDEAR, à savoir le temps écoulé jusqu'au décès ou jusqu'à la ventilation permanente. 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.
- La qualité de vie liée à la santé : paramètre exploratoire évalué dans l'étude CHERISH à l'aide des instruments Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) et Accreditation Council for Education in Nutrition and Dietetics.

Efficacité

La revue systématique originale du PCEM couvre l'étude ENDEAR; 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 sur un pied d'égalité les patients jouissant d'une telle amélioration et 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 ventilation permanente 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 pour ce qui est du délai de 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 du groupe du traitement simulé 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 traitement simulé 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.

La revue systématique effectuée par le PCEM en réponse à la nouvelle demande d'examen du médicament présente des données probantes destinées à combler les lacunes relevées par le CCEM dans sa recommandation originale sur le nusinersen.

Patients au stade présymptomatique

Un essai clinique de phase II à un seul groupe, l'étude NURTURE, porte sur cette population. [REDACTED]

Patients atteints d'amyotrophie spinale d'apparition infantile, y compris ceux qui ont plus de deux copies du gène SMN2

L'étude de prolongation SHINE porte sur cette population; elle compare les paramètres évalués à l'état initial des patients admis à l'origine à l'essai clinique de phase II CS3A comportant un seul groupe d'intervention. [REDACTED]

Patients atteints d'amyotrophie spinale d'apparition infantile ou dans la petite enfance, y compris ceux qui ont plus de deux copies du gène SMN2

Un essai clinique de phase II à répartition aléatoire, comparatif avec traitement simulé et à visée exploratoire, l'étude EMBRACE, porte sur cette population. [REDACTED]

[REDACTED]

Patients atteints d'amyotrophie spinale d'apparition dans la petite enfance, y compris ceux qui ont plus de deux copies du gène SMN2

Un essai clinique de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et comparatif avec traitement simulé, l'étude CHERISH, porte sur cette population. L'évaluation en fonction du principal critère, la variation du score HFMSE dans la période allant du début de l'étude au mois 15, montre une différence statistiquement significative et possiblement d'importance clinique entre les groupes (différence entre les moyennes des moindres carrés [DMMC] = 5,9; IC à 95 % de 3,7 à 8,1). Ce constat est appuyé par la différence statistiquement significative entre les groupes pour ce qui est de l'évaluation en fonction du premier critère secondaire qu'est le taux de réponse selon l'instrument HFMSE (hausse ≥ 3 points) en 15 mois, plus précisément une différence de 30,5 % (IC à 95 % de 12,74 à 48,31). Le second critère évalué d'après le plan d'analyse statistique hiérarchique (proportion de patients acquérant des habiletés motrices en 15 mois) ne franchit pas le seuil de la signification statistique. Toutes les valeurs *P* rapportées pour les critères suivants ne font donc pas l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses. Dans l'ensemble, le gain moyen d'habiletés motrices dans le groupe du nusinersen est de 0,2 (IC à 95 % de 0,1 à 0,3), alors que, dans le groupe témoin, il s'agit d'un recul moyen de -0,2 (IC à 95 % de -0,4 à 0). Dans la même veine que la principale constatation positive, les patients du groupe du nusinersen jouissent d'une amélioration moyenne de 4,2 (IC à 95 % de 3,4 à 5,0) au test Revised Upper Limb Module (RULM) en 15 mois, tandis que l'amélioration moyenne dans le groupe témoin est de 0,5 (IC à 95 % de -0,6 à 1,6).

[REDACTED] Un patient de chaque groupe est capable de se tenir debout seul au terme des 15 mois, alors que seul un patient de l'étude, faisant partie du groupe du nusinersen, a pu passer à la marche avec assistance dans cette période.

Patients atteints d'amyotrophie spinale d'apparition dans l'enfance, y compris ceux qui ont plus de deux copies du gène SMN2

L'étude de prolongation SHINE porte sur cette population; elle compare les paramètres évalués à l'état initial des patients admis à l'origine aux essais cliniques de phase I CS1 et CS2. [REDACTED]

[REDACTED]

Patients adultes

Deux études de cas observationnelles, sous forme de résumés de communications affichées, portent sur cette population. Malheureusement, les résumés de précisent pas les caractéristiques des patients étudiés. Elsheikh (2018) constate que trois patients font état d'une amélioration subjective de la résistance et de l'endurance, que le score HFMSE d'un patient ne s'améliore pas, que le score HFMSE d'un patient s'améliore, passant de 31 à 34, et que la distance franchie par un patient au TM6M s'accroît de 25 mètres. L'étude de Day 2018 montre qu'un patient, selon ce qu'il rapporte, [REDACTED]

Patients dont la maladie est diagnostiquée avant l'âge de sept mois, mais qui sont traités après l'âge de sept mois

L'étude de prolongation SHINE examinant des patients ayant participé à l'étude ENDEAR porte sur cette population et compare les paramètres évalués à l'état des patients au début de la phase de prolongation. De plus, deux études de cas, celles de Pane 2018 et d'Aragon 2018, portent également sur cette population de patients. Le temps écoulé jusqu'au décès ou à la ventilation permanente n'est présenté que dans le cadre de l'étude globale SHINE – ENDEAR. Au début de l'étude SHINE, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Dans l'étude de cas Aragon 2018, le score HINE médian au terme de six mois est de 3,5 (gamme = 0 à 11), alors que la valeur médiane initiale est de 1 (gamme = 0 à 6). Dans la série de cas de Pane 2018, la variation moyenne du score HINE est de 1,3 (écart-type = 2,2). Le score CHOP INTEND dans l'étude SHINE (ENDEAR global) à la dernière visite illustre une variation de [REDACTED]

[REDACTED]. Dans l'étude de cas d'Aragon 2018, le score médian au terme de six mois est de 35 (gamme = 19 à 51), alors que la valeur médiane initiale est de 31,5 (gamme = 6 à 45). Pane n'offre pas de mesure sommaire de ce paramètre, il mentionne plutôt que la variation du score CHOP INTEND va de -7 à 27 points.

Patients atteints d'amyotrophie spinale qui nécessitent une ventilation

Seule l'étude de cas observationnelle et non comparative de Pechmann (2018) porte sur cette population. En six mois de traitement par le nusinersen, la variation moyenne de la valeur initiale est de 9,0 points (écart-type = 8,0), passant de la valeur moyenne initiale de 22,3 à la valeur moyenne à l'évaluation de 31,2 (écart-type de 16,2). Dans un sous-groupe de patients qui ont amorcé l'étude en ventilation permanente (18 patients [30 %]), la variation moyenne du score CHOP INTEND est de 5,6 points (écart-type 7,5).

Pechmann fait état d'une variation moyenne du score HINE de 1,4 point (écart-type 2,1) en six mois de traitement par le nusinersen; le score moyen passe de 0,8 au début à 2,5 (écart-type 3,3) à la date de l'évaluation. Ce résultat dans le sous-groupe de patients en ventilation permanente au début de l'étude n'est pas présenté. Au début de l'étude, 26 patients (43 %) n'avaient pas besoin d'assistance ventilatoire; six mois plus tard, 19 patients (31 %) n'en avaient pas besoin. Au début et à la fin de l'étude, 17 patients (28 %) nécessitaient une ventilation non effractive pendant moins de 16 heures par jour. Le nombre de patients nécessitant une ventilation pendant plus de 16 heures par jour ou une trachéotomie passe de 18 (30 %) au début de l'étude à 25 (41 %) au terme de l'étude.

Effets néfastes (innocuité)

Dans tous les essais cliniques transmis par le fabricant, les événements indésirables (EI) les plus fréquents relèvent d'infections ou de problèmes respiratoires, deux complications courantes de l'amyotrophie spinale. Des patients (5 %) du groupe du nusinersen ont été aux prises avec des vomissements attribuables à la ponction lombaire. Le pourcentage de patients ayant subi des EI graves est plus faible dans le groupe du nusinersen (76 %) que dans le groupe témoin (95 %). Les études de prolongation et les études de l'innocuité à long terme rapportent un profil d'innocuité similaire. La monographie du médicament entérinée par Santé Canada indique que la majorité des EI rapportés ont trait au processus pathologique ou à la ponction lombaire.

Coût et rapport coût/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 coût du traitement par le nusinersen est de 708 000 \$ la première année (6 doses) et de 354 000 \$ par an ensuite (3 doses).

Pour les besoins de sa nouvelle demande d'évaluation adressée au PCEM, le fabricant a transmis de nouvelles données cliniques sur différents sous-groupes de patients atteints d'amyotrophie spinale, mais il n'a pas proposé d'évaluation économique révisée ni offert d'interprétation ou d'argumentaire au sujet des nouvelles données cliniques et de leur influence sur les constatations de l'analyse économique communiquée lors du premier examen du médicament dans cette indication. Donc, l'examen économique du PCEM demeure inchangé sans autres données qui réfuteraient les questions ou les limites soulevées lors de l'examen original ou qui modifieraient la conclusion du rapport.

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 rapports cout/efficacité différentiels 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 500 000 \$ 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 illustrant le degré de fonctionnement à un moment précis, de préférence à un degré de fonctionnement par rapport au degré de fonctionnement antérieur.
- 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.

- Le clinicien expert consulté par le PCEM a soulevé un certain nombre de préoccupations au sujet des données sur le nusinersen provenant d'essais cliniques, qui entravent la capacité de faciliter 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 peuvent être effectuées en fonction du type d'amyotrophie spinale (c.-à-d., types I et II), des analyses stratifiées en fonction de l'état de la maladie seraient souhaitables. Comme l'analyse par sous-groupe de patients qui répondent au traitement selon l'instrument HFMSE, stratifiée en fonction de la tranche d'âge, donne à penser que le nusinersen est efficace chez le patient de moins de six, mais ne l'est pas chez le patient de plus de six, une analyse cout/efficacité stratifiée en fonction de l'âge serait éminemment instructive.

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 trois types d'amyotrophie spinale; cependant, l'analyse du PCEM se solde par des couts 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 cout 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 %. Vu que le modèle n'a pas été mis à jour pour inclure l'analyse du rapport cout/efficacité du nusinersen dans la population présymptomatique, l'on ne peut se prononcer pour ce qui est de ce groupe de patients.

Demande de clarification

Les régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM ont présenté une demande de clarification durant la période d'embargo de la recommandation du CCEM au sujet du nusinersen. Figure ci-après le résumé des questions des régimes d'assurance médicaments et des réponses du CCEM.

Le CCEM peut-il préciser si les critères d'arrêt de traitement s'appliquent et sont suffisants en particulier pour les patients au stade présymptomatique?

Dans sa recommandation originale, le CCEM a prévu un critère voulant que le traitement par le nusinersen soit évalué afin de déterminer s'il était indiqué de le poursuivre; toutefois, après plus ample discussion, il a convenu que les critères de renouvellement présentés antérieurement ne seraient pas forcément pertinents pour tous les sous-groupes de patients, en particulier les patients au stade présymptomatique. Il a donc modifié les critères en question pour en tenir compte comme suit :

« 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 d'acquisition ou de maintien manifeste des habiletés motrices (selon l'évaluation à l'aide d'un instrument adapté à l'âge : HINE, partie 2, CHOP INTEND ou HFMSE) depuis le début du traitement chez les patients qui étaient alors au stade présymptomatique;

- il n'y a pas de maintien manifeste des habiletés motrices (selon l'évaluation à l'aide d'un instrument adapté à l'âge : HINE, partie 2, CHOP INTEND ou HFMSE) depuis le début du traitement chez les patients qui étaient alors symptomatiques;

- la ventilation permanente par un moyen effractif est nécessaire. »

En ce qui a trait à la recommandation au sujet des patients présymptomatiques, la maladie peut être diagnostiquée chez un enfant autrement que dans le cadre d'un « programme de dépistage néonatal », alors est-ce que le CCEM pourrait préciser si cette méthode diagnostique est mentionnée à titre d'exemple ou à titre de méthode préférable?

Un programme de dépistage néonatal peut être universel ou sélectif. Le programme sélectif peut être préférable dans une optique d'optimisation des ressources lorsque le test est couteux ou effractif. Cependant, le programme universel peut être choisi en fin de compte si l'objectif consiste à dépister au stade précoce des cas sporadiques (non familiaux) pour lesquels le traitement par le nusinersen pourrait être bénéfique. Le CCEM ne précisait ni ne recommandait une stratégie de dépistage de l'amyotrophie spinale

en particulier, comme il n'a pas évalué les avantages et les risques de diverses stratégies de dépistage dans le cadre de l'examen de ce médicament.

Après plus ample discussion, le CCEM a convenu de supprimer la mention d'un « programme de dépistage néonatal » comme moyen de dépister les patients atteints d'amyotrophie spinale au stade présymptomatique dans les critères d'instauration du traitement.

Le CCEM peut-il offrir des précisions au sujet des enfants de plus de 12 ans chez qui la maladie s'est manifestée à la petite enfance et qui auraient été admissibles au traitement par le nusinersen s'il avait été offert au moment du diagnostic de leur maladie. Si le traitement était amorcé chez les patients âgés actuellement de plus de 12 ans qui remplissent les critères établis par le CCEM (c.-à-d. deux ou trois copies du gène SMN2, jamais capables de marcher seuls, apparition des symptômes après l'âge de six mois), est-ce que les critères d'arrêt de traitement décrits ci-dessus seraient toujours appropriés?

Le CCEM juge que les données probantes provenant de l'étude CHERISH sont suffisantes pour appuyer le remboursement même si, dans cette étude, le schéma posologique diffère de la posologie recommandée par Santé Canada. Toutefois, l'essai clinique a exclu les patients âgés de plus de 12 ans. Il n'y a pas de données probantes qui permettraient de savoir de quelle manière les patients plus vieux répondraient au traitement par le nusinersen, surtout que les critères d'évaluation ou les résultats d'intérêt relèvent en grande partie du développement et de la fonction motrice. Et il en est ainsi malgré tout antécédent de développement qui aurait justifié le remboursement si la recommandation actuelle avait été en vigueur alors. Le CCEM ne peut s'appuyer sur aucune donnée probante pour affirmer que le traitement par le nusinersen serait ou ne serait pas bénéfique chez les patients âgés de plus de 12 ans et il ne peut se prononcer sur l'ampleur du bénéfice escompté dans cette population de patients si le médicament était considéré comme étant efficace. Le Comité estime que les critères d'arrêt de traitement recommandés, en particulier si les habiletés motrices initiales ne se maintiennent pas ou si la ventilation permanente devient nécessaire, sont appropriés pour les patients âgés de plus de 12 ans.

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Rakesh Patel, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 21 novembre 2018 (premier examen)

Absences

Un membre est absent.

Conflits d'intérêts

Aucun

Réunion du 20 février 2019 (reconsidération)

Absences

Un membre est absent.

Conflits d'intérêts

Aucun