

SPINRAZA^{MC} – Amyotrophie spinale 5q

DÉCEMBRE 2017

Marque de commerce : Spinraza

Dénomination commune : Nusinersen

Fabricant : Biogen

Forme : Solution injectable intrathécale

Teneur : 2,4 mg/ml (5 ml)

Avis de refus d'inscription à la Liste Établissements (amyotrophie spinale 5q de type I)

Avis de refus d'inscription à la Liste Établissements – Valeur thérapeutique (amyotrophie spinale 5q de type II, de type III et pré symptomatique)

RECOMMANDATION – Amyotrophie spinale 5q de type I

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Spinraza^{MC} sur la *Liste des médicaments - Établissements* pour le traitement de l'amyotrophie spinale (AS) 5q de type I.

RECOMMANDATION – Amyotrophie spinale 5q de type II, de type III ou pré symptomatique

L'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Spinraza^{MC} sur la *Liste des médicaments - Établissements*, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'AS de type II, de type III ou pré symptomatique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le nusinersen est un oligonucléotide antisens conçu pour accroître le taux d'inclusion de l'exon 7 dans les transcrits d'acide ribonucléique messenger (ARNm) du gène SMN2. Ce mécanisme permet la production d'une protéine SMN (*survival motor neuron*) pleine longueur et fonctionnelle. Cette protéine joue un rôle important pour le bon fonctionnement du système neuromusculaire. Le nusinersen est indiqué « pour le traitement de l'amyotrophie spinale 5q ». Il s'administre par voie intrathécale, ce qui permet au médicament d'être distribué depuis le liquide céphalorachidien vers les tissus ciblés du système nerveux central. Il s'agit de la première évaluation de Spinraza^{MC} par l'INESSS. Le fabricant a demandé une évaluation prioritaire pour motif thérapeutique. Comme la demande satisfait aux critères d'évaluation prioritaire, l'INESSS a procédé à celle-ci dans les meilleurs délais.

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'AS 5q est une maladie métabolique héréditaire. Il s'agit d'un problème neuromusculaire autosomique récessif dans lequel la dégénérescence des motoneurons alpha des cellules de la corne antérieure de la moelle épinière cause une faiblesse et une atrophie musculaire, qui peuvent mener à une insuffisance respiratoire et au décès. L'incidence de la maladie varie de 8,5 à 10,3 sur 100 000 naissances vivantes (EMEA 2017).

L'AS 5q présente une variabilité clinique très importante, allant de la forme létale à la naissance à une grande autonomie pour la forme adulte. Quatre principaux types ont été définis selon l'âge d'apparition des premiers symptômes et la sévérité de la maladie :

- Les enfants atteints du type I de la maladie présentent leurs premiers symptômes à l'âge de 6 mois ou moins. Ces enfants sont habituellement incapables de rester assis sans aide et leur espérance de vie ne dépasse guère 2 ans, sans assistance respiratoire. Il s'agit des enfants les plus sévèrement atteints.
- Les enfants atteints du type II de la maladie présentent leurs premiers symptômes entre l'âge de 6 mois et 18 mois. Ces enfants s'assoient difficilement sans aide et ils perdent peu à peu cette habileté en raison de l'aspect dégénératif de l'AS. Ils sont incapables de se tenir debout ou de marcher seuls et leur espérance de vie est variable. Cependant, la plupart arrivent à l'âge adulte grâce à une prise en charge multidisciplinaire.
- Les enfants atteints du type III de la maladie présentent leurs premiers symptômes après l'âge de 18 mois. Ils sont habituellement capables de marcher, mais ils perdent peu à peu cette habileté et ils ont finalement besoin d'aide pour se déplacer. L'espérance de vie est en général normale.
- Les personnes atteintes d'AS de type IV présentent une faiblesse légère et se déplacent sans aide. Leurs symptômes débutent après l'âge de 21 ans. L'espérance de vie est normale.

Cette liste n'est pas exhaustive puisqu'il existe d'autres types d'AS chez l'enfant et chez l'adulte. Toutefois, tous ont en commun la détérioration de la capacité physique dans le temps. La prise en charge de cette maladie consiste principalement en des mesures de soutien pour traiter les complications respiratoires, nutritionnelles ou musculaires. Aucun traitement curatif ou modificateur de la maladie n'est actuellement disponible.

Analyse des données

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique, les études de Finkel (2016) et ENDEAR (Finkel 2017) ainsi que les données publiées sous forme d'affiche de CHERISH (Mercuri 2017) et de NURTURE (De Vivo 2017) sont considérées.

AS 5q de type I

L'essai de Finkel (2016) est une étude ouverte de phase II qui a pour but d'évaluer, entre autres, l'innocuité et l'efficacité d'une augmentation de dose du nusinersen. Elle a été réalisée chez 20 enfants atteints d'AS âgés de 3 semaines à 7 mois et qui étaient vraisemblablement atteints du type I de la maladie. Le nusinersen était administré chez 4 enfants à raison d'une dose de 6 mg aux jours 1, 15 et 85 par injection, suivie des doses d'entretien de 12 mg tous les quatre mois. Les 16 autres enfants ont reçu 12 mg de nusinersen selon la même fréquence d'administration. Le suivi des enfants a varié entre 2 mois et 32 mois. Les résultats indiquent que le nusinersen est bien toléré et que les effets indésirables

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

sont d'intensité légère à modérée. Différentes échelles d'évaluation validées semblent montrer une amélioration des habiletés motrices par rapport aux valeurs de base, principalement chez les enfants qui ont reçu 12 mg par dose. De plus, ces enfants n'ont pas eu recours à une ventilation permanente, ce qui est contraire à l'évolution naturelle de la maladie, caractérisée par un déclin de la fonction motrice, par des complications respiratoires et le décès. Cependant, cette étude observationnelle prospective est jugée de faible qualité méthodologique. La nature du devis, le faible nombre de participants, la durée variable du suivi et la comparaison des résultats du groupe traité avec ceux d'une cohorte historique en sont les principales limites. Les conclusions qui en découlent sont donc empreintes d'incertitude.

L'étude ENDEAR est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 13 mois. Le but est de comparer l'efficacité et l'innocuité du nusinersen à celles d'une injection simulée. Les 121 enfants âgés de 7 mois ou moins et qui étaient vraisemblablement atteints du type I de la maladie ont été répartis selon un ratio 2:1. Les participants devaient présenter également les caractéristiques suivantes : une confirmation génétique de l'AS, une absence d'hypoxémie à l'entrée à l'étude, l'apparition des symptômes à l'âge de 6 mois ou moins et la présence de deux copies du gène SMN2. Le nusinersen était administré à raison d'une dose équivalente à 12 mg aux jours 1, 15, 29 et 64, suivie d'une dose d'entretien aux jours 183 et 302, pour un total de 6 doses. Le protocole de l'étude prévoyait une analyse intermédiaire en plus de l'analyse finale. Le critère d'évaluation principal au moment de l'analyse intermédiaire est la proportion de répondants, définis comme les patients ayant obtenu une amélioration des acquisitions motrices au *Hammersmith Infant Neurological Examination* (HINE). Le critère d'évaluation principal à la fin de l'étude est la survie sans événement. Un événement est défini par le décès ou le recours à une ventilation permanente. Les principaux résultats obtenus, selon l'analyse sur la population en intention de traitement, sont les suivants.

Principaux résultats de l'étude ENDEAR (Finkel 2017)

Paramètre d'évaluation	Nusinersen	Placebo	Valeur p
ANALYSE INTERMÉDIAIRE : 15 JUIN 2016, SUIVI MÉDIAN DE 162 JOURS			
Répondant selon le HINE ^{a,b}	41 %	0 %	p < 0,001
FIN DE L'ÉTUDE : 21 NOVEMBRE 2016, SUIVI MÉDIAN DE 280 JOURS			
Survie sans événement ^{b,c}	61 %	32 %	p = 0,005
Répondant selon le HINE ^{a,b}	51 %	0 %	n.d.
CHOP-INTEND ^{b,d} ≥ 4 points	71 %	3 %	p < 0,001

n.d. : Non disponible.

- Le *Hammersmith Infant Neurological Examination* (HINE) mesure les habiletés motrices de l'enfant. Un répondant est défini par : une augmentation d'au moins deux points de la capacité à lever le pied ou encore une amélioration d'au moins un point des capacités motrices suivantes : contrôle de la tête, capacité à s'asseoir, à se retourner, à ramper à quatre pattes, à se tenir debout ou à marcher. De plus, le nombre de catégories dans lesquelles la fonction motrice du patient s'est améliorée doit être supérieur au nombre de catégories dans lesquelles elle s'est dégradée.
- Proportion de patients.
- Un événement est défini par le décès ou la ventilation permanente (trachéotomie ou ≥ 16 heures de ventilation continue par jour pendant > 21 jours en l'absence d'un événement réversible aigu).
- Le *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP-INTEND) est une échelle spécifique qui évalue la fonction motrice des enfants ayant une faiblesse motrice significative. Elle comprend 16 items évalués sur une échelle de 5 points (0 = pas de réponse et 4 = réponse complète), avec un score maximal de 64 points.

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

Il s'agit d'une étude dont le niveau de preuve est élevé et dont la qualité méthodologique est acceptable. Les patients sont généralement bien répartis entre les groupes, à l'exception de quelques disparités quant à la proportion d'enfants ayant recours à une ventilation ou présentant des symptômes respiratoires ou des difficultés à avaler. Toutefois, ces différences pourraient désavantager les résultats du groupe recevant le nusinersen. Les experts considèrent que le choix de l'évaluation de la survie sans événement est le paramètre le plus important en présence d'une maladie mortelle à court terme. Les outils de mesure utilisés pour évaluer la fonction motrice chez ces patients sont pertinents et validés. La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec pour ce type d'AS.

Les résultats de l'analyse intermédiaire préspecifiée démontrent que la proportion de répondants au score HINE est plus importante avec le nusinersen comparativement à celle recevant l'injection simulée. Cette différence est jugée cliniquement significative. De plus, les résultats à la fin de l'étude démontrent que la proportion d'enfants répondants dans le groupe nusinersen augmente avec le temps. En effet, la majorité des enfants de ce groupe ont développé de nouvelles capacités motrices, alors que les capacités motrices des patients du groupe contrôle se sont dégradées ou n'ont pas évolué. Les résultats du second paramètre principal d'évaluation démontrent que la probabilité de décès ou de ventilation permanente est diminuée de façon importante dans le groupe recevant le nusinersen, comparativement au groupe recevant l'injection simulée. L'INESSS est d'avis que l'ensemble de ces données, en particulier celles provenant d'un critère d'évaluation peu équivoque, tel le décès ou le recours à la ventilation permanente, confirment l'efficacité clinique du nusinersen chez ces enfants gravement atteints.

La proportion de patients qui présente un effet indésirable est similaire dans les groupes recevant le nusinersen ou l'injection simulée (96 % et 98 %, respectivement). Les problèmes respiratoires (9 % et 29 %) et cardiaques (2 % et 7 %) sont moins fréquents dans le groupe recevant le nusinersen que dans celui recevant l'injection simulée. La proportion de patients qui présentent un effet indésirable grave dont l'issue est fatale est plus élevée dans le groupe recevant l'injection simulée (39 %) que dans le groupe recevant le nusinersen (16 %). Ces effets indésirables pourraient être liés à l'évolution de la maladie et non au traitement reçu. En général, le nusinersen est bien toléré et certains effets inconfortables mais transitoires, tels les maux de tête ou de dos, sont davantage causés par la voie d'administration intrathécale que par le médicament.

AS 5q de type II et de type III

L'affiche de Mercuri rapporte certains résultats de l'étude CHERISH. Ces résultats ont été présentés au congrès annuel de l'American Academy of Neurology en 2017. Des données non publiées ont également été consultées afin de compléter son appréciation. Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 15 mois. Le but est de comparer l'efficacité et l'innocuité du nusinersen à celles d'une injection simulée. Il a été réalisé chez 126 enfants atteints d'AS âgés de 2 ans à 12 ans et qui étaient vraisemblablement atteints du type II ou du type III de la maladie. Les participants devaient également présenter les caractéristiques suivantes : une confirmation génétique de la maladie, l'apparition des symptômes à l'âge de 6 mois ou plus et la capacité de s'asseoir seul, mais pas celle de marcher. Le nusinersen était administré à raison d'une dose de 12 mg aux jours 1, 29 et 85, puis d'une dose d'entretien de 12 mg 6 mois plus tard. Le critère d'évaluation principal est la variation moyenne par rapport aux valeurs de base du score au *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* (HFMSSE). Les principaux résultats obtenus à 15 mois, selon l'analyse sur la population en intention de traitement, sont les suivants.

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

Principaux résultats de l'étude CHERISH (Mercuri 2017)

Paramètre d'évaluation	Nusinersen 12 mg (n = 84)	Placebo (n = 42)	Différence ^a ou RC ^b
Variation du score HFMSE ^{c,d}	3,9 points	-1 point	4,9 points (3,1 à 6,7) ^a
Proportion de répondants selon le HFMSE ^{d,e}	56,8 %	26,3 %	5,59 (2,09 à 14,91) ^b
Proportion de répondants selon le <i>WHO motor milestone</i> ^{f,g}	19,7 %	5,9 %	13,8 % (-6,6 à 34,2) ^a

a Différence de la moyenne des moindres carrés et son intervalle de confiance à 95 %.

b Rapport de cote (*odd ratio*) et son intervalle de confiance à 95 %.

c Variation par rapport aux valeurs de base exprimée selon la moyenne des moindres carrés

d Le *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* (HFMSE) mesure les habiletés motrices de l'enfant peu ambulateur. Cette échelle comprend 33 éléments et le score total varie de 0 à 66 points. Plus le score est élevé, plus importante est la fonction motrice.

e Un enfant est considéré comme répondant lorsqu'il présente une augmentation de 3 points ou plus selon le HFMSE.

f L'échelle de développement des six principales étapes de la fonction motrice selon l'Organisation mondiale de la santé (*World Health Organisation motor milestone, WHO motor milestone*).

g Un enfant qui atteint une nouvelle étape de développement sur l'échelle *WHO motor milestone* à l'âge de 15 mois est considéré comme un répondant.

Il s'agit d'une étude dont le devis pourrait fournir un niveau de preuve élevé. Sa qualité méthodologique comprend cependant de nombreuses limites. En effet, quelques disparités sont notées dans la répartition des groupes, telle la proportion d'enfants pouvant marcher ou se tenir debout, sans aide. De plus, le schéma posologique utilisé correspond à une dose totale inférieure à celle recommandée à la monographie de produit. Toutefois, l'ensemble de ces différences pourrait désavantager le groupe recevant le nusinersen. Les échelles utilisées pour évaluer la fonction motrice chez ces patients sont pertinentes et validées. La plupart de ces enfants présentent une AS de type II. Toutefois, d'autres ont développé le type III de la maladie.

Le résultat au paramètre principal d'évaluation a démontré que les patients qui recevaient le nusinersen ont présenté une amélioration cliniquement significative de leur fonction motrice par rapport à ceux qui recevaient une injection simulée. En effet, une différence de 3 points ou plus du score obtenu avec le HFMSE est considérée comme cliniquement significative. Cependant, plusieurs éléments sont soulevés :

- La proportion de répondants selon l'échelle du *WHO motor milestone* pour le groupe traité ne se différencie pas de celle du groupe non traité, ce qui sème un doute sur l'effet du médicament sur le développement de la fonction motrice.
- L'absence d'une analyse distincte des résultats selon le type de la maladie ne permet pas de connaître l'effet du traitement en fonction de la gravité de l'atteinte. Cette information est jugée importante puisque les enfants atteints du type II ont une espérance de vie moindre que ceux atteints du type III. De plus, ils n'acquièrent jamais le même niveau de développement moteur.
- Il est difficile de transposer les résultats obtenus sur la fonction motrice à d'autres aspects cliniques tels que l'amélioration de la qualité de vie ou la réduction du soutien nutritionnel, respiratoire ou orthopédique.
- Une étude à plus long terme serait pertinente car, comparativement aux enfants atteints du type I, ceux atteints du type II et en particulier du type III vont vivre beaucoup plus longtemps et

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

la régression de leurs habiletés motrices se fera par plateaux plutôt qu'en continu. La durée de l'étude est donc insuffisante pour évaluer le maintien des améliorations de la fonction motrice selon le HFMSE.

L'INESSS est d'avis que la preuve de l'efficacité du nusinersen est insuffisante pour chacun de ces deux types. En ce qui concerne l'innocuité, le nusinersen est généralement bien toléré. Les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec le nusinersen par rapport à l'injection simulée sont respectivement la fièvre (43 % et 36 %) et les maux de tête (29 % et 7 %). Ceux-ci sont davantage causés par la voie d'administration intrathécale que par le traitement.

AS 5q pré symptomatique

L'affiche de De Vivo présente certains résultats de l'étude NURTURE. Ces résultats ont été présentés au congrès annuel de l'Australia and New Zealand Child Neurology Society en 2017. Des données non publiées ont également été consultées afin de compléter son appréciation. Il s'agit d'un essai de phase II, à devis ouvert qui regroupe 20 sujets ne présentant aucun symptôme, mais susceptibles de développer une AS de type I ou de type II. Une évaluation des capacités motrices de ces enfants est effectuée à l'aide des outils de mesure *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP-INTEND) et HINE. Les résultats préliminaires semblent prometteurs. Toutefois, cette étude est jugée de faible niveau de preuve, car il s'agit d'une étude observationnelle prospective. De plus, elle comporte un très faible nombre de participants. Pour ces raisons, l'INESSS considère que les conclusions qui en découlent sont empreintes d'incertitude. Les bénéfices cliniques de ce traitement lorsqu'il est commencé avant l'apparition des symptômes chez les enfants atteints d'AS susceptibles de développer le type I ou le type II ne sont donc pas démontrés à la satisfaction de l'INESSS.

Besoin de santé

L'AS est une maladie neurodégénérative grave qui peut provoquer une atrophie des muscles squelettiques, une insuffisance respiratoire et le décès de jeunes enfants. Une prise en charge multidisciplinaire et palliative est nécessaire afin d'apporter un certain soulagement à ces enfants. Le nusinersen est le premier traitement modificateur de la maladie. Les résultats d'études démontrent qu'il permet l'amélioration de la fonction motrice, réduit le recours à la ventilation assistée et diminue la mortalité chez les enfants atteints du type I de la maladie. Il représenterait une option de traitement qui comblerait un besoin de santé très important chez ces patients.

En ce qui concerne l'AS de type II, de type III ou pré symptomatique, les données cliniques analysées sont jugées insuffisantes pour démontrer un bénéfice clinique significatif. Bien que ces enfants présentent un besoin de santé important, on ne peut déterminer dans quelle mesure le nusinersen pourrait le combler.

Délibération sur la valeur thérapeutique

AS 5q de type I

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que le nusinersen satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'AS 5q de type I.

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

Motifs de la position unanime

- La probabilité de décès ou de ventilation permanente à 13 mois de traitement est cliniquement moins importante dans le groupe recevant le nusinersen comparativement au groupe non traité.
- La majorité des enfants traités avec le nusinersen ont développé de nouvelles capacités motrices alors que, pour la majorité des enfants non traités, les capacités motrices se sont dégradées ou n'ont pas évolué.
- Le nusinersen est généralement bien toléré. La proportion de patients qui présente un effet indésirable est similaire dans les groupes recevant le nusinersen ou l'injection simulée.
- Le nusinersen représente une option thérapeutique qui comblerait un besoin de santé très important chez ces patients, pour qui aucun traitement curatif ou modificateur de la maladie n'est actuellement disponible.

AS 5q de type II, de type III et pré symptomatique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que le nusinersen ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'AS de type II, de type III et pré symptomatique.

Motifs de la position unanime

AS 5q de type II ou de type III

- Les patients qui recevaient le nusinersen ont présenté une amélioration cliniquement significative de leur fonction motrice par rapport à ceux qui recevaient une injection simulée, selon le HFMSE. Cependant, la proportion de répondants selon l'échelle du *WHO motor milestone* pour le groupe traité ne se différencie pas de celle du groupe non traité, ce qui sème un doute sur l'effet du médicament sur le développement de la fonction motrice.
- L'absence d'une analyse distincte des résultats selon le type de la maladie, la courte durée de l'étude ainsi que la difficulté à transposer les gains moteurs à d'autres bénéfices cliniques, telle la réduction du soutien nutritionnel, respiratoire ou orthopédique, limitent l'appréciation de l'efficacité du nusinersen pour ces deux types.

AS 5q pré symptomatique

- Les résultats préliminaires, évaluant la fonction motrice, semblent prometteurs. Toutefois l'INESSS estime que les faiblesses méthodologiques de l'étude, tels la nature du devis et le faible nombre de participants, sont trop importantes pour pouvoir démontrer clairement les bénéfices cliniques de ce traitement.

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

Le prix de vente garanti d'une fiole de 12 mg de nusinersen est de 118 000 \$. La posologie recommandée est de quatre doses d'attaque de 12 mg aux jours 0, 14, 28 et 63, puis d'une même dose d'entretien tous les quatre mois. Le coût de traitement annuel du nusinersen est de 708 000 \$ et de 354 000 \$, si l'on considère respectivement l'administration de six doses la première année et de trois doses les années suivantes.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a notamment pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental du nusinersen en ajout aux meilleurs

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

soins de soutien, comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls, pour le traitement de l'AS 5q de type I.

Les conclusions de cette étude pharmacoéconomique ne sont toutefois pas retenues puisque l'analyse comporte plusieurs limites majeures. Parmi les principales, notons :

- La survie à long terme des patients est extrapolée jusqu'à 25 ans à partir des données de mortalité issues de l'étude ENDEAR pour les patients traités et d'une étude de cohorte historique pour les patients non traités (Zerres 1995). Cette extrapolation est toutefois empreinte d'une grande incertitude puisque la durée de l'étude clinique ne dépasse pas 15 mois, que seules ■ % des personnes traitées dans le modèle sont encore en vie à l'issue de l'horizon temporel et que les données de maintien de l'efficacité provenant d'une étude de prolongation ouverte à long terme ne sont pas encore disponibles.
- Les valeurs d'utilité retenues ont été estimées à partir des données de qualité de vie provenant d'études de cas appréciées par un groupe de cliniciens. Toutefois, elles correspondent à des valeurs ■ pour tous les états de santé, excepté pour celles touchant aux fonctions motrices. L'attribution de ces valeurs d'utilité n'apparaît pas adéquate. En l'absence de meilleures données disponibles, ces valeurs sont ainsi difficilement interprétables.

Par conséquent, les résultats générés par l'analyse coût-utilité sont empreints d'une grande incertitude, ce qui rend leur interprétation trop hasardeuse. Sur cette base, l'INESSS est d'avis que le coût d'un traitement avec le nusinersen est très élevé, mais il ne peut conclure que celui-ci est justifié par des bénéfices cliniques incrémentaux comparativement aux meilleurs soins de soutien. Par conséquent, il n'est pas en mesure de statuer sur l'efficacité du nusinersen chez les personnes atteintes d'AS de type I.

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

Cette maladie neurodégénérative implique une constante détérioration de la condition physique. Vivre avec une maladie fatale et progressive est très difficile. Les patients et les proches aidants qui sont la plupart du temps la famille, font face à de nombreux défis qui affectent leur qualité de vie. Les conséquences sont importantes sur le bien-être physique et psychologique, notamment l'isolement et la détérioration des relations sociales. Plusieurs patients ont besoin d'aide pour effectuer les tâches du quotidien, certains en ont même besoin en tout temps, nuit et jour, pour toutes les tâches telles que respirer, manger, s'habiller.

Selon la preuve disponible, l'usage du nusinersen permettrait chez les enfants atteints de l'AS de type I de maintenir ou d'améliorer la fonction motrice ou respiratoire, contrairement à ce qui est observé avec l'histoire naturelle de la maladie. Par conséquent, ces bénéfices cliniques pourraient diminuer le recours à des ressources en milieu hospitalier, en plus d'avoir un effet favorable sur les aidants-naturels.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant; elle vise le remboursement du nusinersen chez les patients atteints d'AS de type I, II et III et repose notamment sur des données épidémiologiques et sur des hypothèses s'appuyant sur des données non publiées. Dans cette analyse, il est supposé que :

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

- l'incidence de l'AS de type I serait de 5,83 sur 100 000 naissances au Québec (■ nouveaux cas par année).
- la prévalence de l'AS de type II serait de 0,57 sur 100 000 personnes au Québec (■ personnes), alors que celle de l'AS de type III serait de 0,64 sur 100 000 (■ personnes).
- parmi ces patients, ■ % bénéficieraient d'une couverture publique d'assurance médicaments.
- le nusinersen serait utilisé chez ■ %, ■ % et ■ % des personnes atteintes d'AS de type I aux années 1, 2 et 3, respectivement. Cette proportion passerait à ■ %, ■ % et ■ % pour le type II et à ■ %, ■ % et ■ % pour le type III.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ personnes atteintes d'AS de type I, II ou III, un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ est estimé sur le budget des établissements.

Selon l'INESSS, la majorité des hypothèses émises par le fabricant sont réalistes. Cependant, dans le scénario de base, les éléments suivants ont été modifiés :

- Personnes atteintes d'AS : seules celles atteintes du type I sont considérées dans l'analyse. Cette modification diminue les coûts estimés.
- Personnes atteintes d'AS de type I : selon les informations disponibles, il y aurait un seul patient actuellement atteint de cette maladie et trois nouveaux cas seraient diagnostiqués par année. Cette modification diminue les coûts estimés.

Impact budgétaire net de l'inscription de Spinraza^{MC} à la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement de l'amyotrophie spinale 5q de type 1 (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
Établissement ^a	1 888 000 \$	3 186 000 \$	4 248 000 \$	9 322 000 \$
Nombre de personnes	3	7	10	10 ^b
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^c			8 260 000 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^d			9 912 000 \$

a Les analyses d'impact brut et d'impact net sont identiques.

b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse que les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

c Les estimations tiennent compte d'une diminution de 25 % des parts de marché du nusinersen.

d Les estimations tiennent compte d'une augmentation de 25 % des parts de marché du nusinersen.

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 9,3 M\$ pourraient donc s'ajouter au budget des établissements pour les trois premières années suivant l'inscription du nusinersen, pour le traitement de 10 personnes atteintes d'AS de type I. Il convient toutefois de noter que, en raison de la voie d'administration intratrachéale, ces coûts pourraient incomber à seulement quelques centres.

Considérations particulières

Les aspects éthiques de l'homologation de ce médicament sont traités dans un article (King 2017). Les auteurs déplorent la faiblesse de la preuve et mettent en garde contre la tendance à surestimer les bénéfices et à sous-estimer les risques. Les résultats présentés, font-ils remarquer, ont parfois nourri exagérément l'enthousiasme des cliniciens. Cette question est d'ailleurs traitée par un autre auteur qui estime que le nusinersen représente une avancée biomédicale, mais une occasion manquée de tarifier plus équitablement les médicaments (Friedmann 2017). Elle est ensuite reprise dans une perspective spécifique d'accès au marché. En effet, la recherche d'un équilibre entre le soutien à l'innovation et

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

l'accès du patient à un traitement cher mais efficace qui répond à ses besoins doit être soupesé (Simoens 2017). La mise en place d'un registre de ventilation permanente et de mortalité permettrait de compenser les limites inhérentes aux données actuellement disponibles.

L'INESSS est conscient de l'importance pour les patients et leurs proches aidants d'avoir accès à un médicament pouvant maintenir ou améliorer les capacités motrices des enfants atteints d'une AS ou pouvant retarder l'utilisation de la ventilation mécanique ou la mort. Malheureusement, dans un contexte de ressources limitées, il doit émettre des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. Or, dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable, compte tenu des prix soumis par le fabricant.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de ne pas inscrire Spinraza^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de l'AS de type I.

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

Motifs de la position unanime

- La probabilité de décès ou de ventilation permanente après 13 mois de traitement est cliniquement moins importante dans le groupe recevant le nusinersen, comparativement au groupe non traité.
- La majorité des enfants traités avec le nusinersen ont développé de nouvelles capacités motrices alors que, pour la majorité des enfants non traités, les capacités motrices se sont dégradées ou n'ont pas évolué.
- Le nusinersen est généralement bien toléré. La proportion de patients qui présente un effet indésirable est similaire dans les groupes recevant le nusinersen ou l'injection simulée.
- Le nusinersen représente une option thérapeutique qui comblerait un besoin de santé très important chez ces patients, pour qui aucun traitement curatif ou modificateur de la maladie n'est actuellement disponible.
- Le coût de traitement avec le nusinersen est très élevé. Toutefois, il ne peut être déterminé s'il s'agit d'une option efficace, à savoir si ses bénéfices incrémentaux, face aux meilleurs soins de soutien, contrebalancent les coûts différentiels encourus.
- L'impact budgétaire net de l'inscription du nusinersen serait, au cours des trois prochaines années, d'environ 9,3 M\$ sur le budget des établissements.
- Dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable, compte tenu des prix soumis par le fabricant.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Dans l'éventualité de l'inscription du nusinersen, ce dernier devrait faire l'objet d'un suivi clinique en raison du faible niveau de preuve des études et le manque de données à long terme. Ainsi, les patients devraient être évalués et suivis par une équipe multidisciplinaire œuvrant dans des centres spécialisés

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

pour le traitement de l'AS. Le suivi de ces patients devrait faire également l'objet d'un registre permettant notamment de colliger des données sur l'utilisation de la ventilation permanente et la mortalité.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **De Vivo DC, Hwu WL, Reyna SP, et coll.** Nursinersen in presymptomatic SMA:NURTURE interim results. [Abstract 003]. Affiche présentée au congrès annuel de l'Australia and New Zealand Child Neurology Society (ANZCNS), 9-11 août 2017, Brisbane, Australie.
- **European Medicines Agency (EMA).** Assessment report spinraza. April 2017. [En ligne. Page consultée le 2 novembre 2017]:www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004312/WC500229707.pdf.
- **Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, et coll.** Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen : a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016;388:3017–26.
- **Finkel R, Mercuri E, Darras BT, et coll.** Nursinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy ENDEAR. *N Engl J Med* 2017; 377(18): 1723-32.
- **Friedmann T.** Gene therapy for spinomuscular atrophy: a biomedical advance, a missed opportunity for more equitable drug pricing. *Gene Ther* 2017;24(9):503–5.
- **King NMP, Bishop CE.** New treatments for serious conditions: ethical implications. *Gene Ther* 2017;24(9):534-8.
- **Mercuri E, Finkel R, Kirschner J, et coll.** Efficacy and safety of nusinersen in children with later-onset spinal muscular atrophy (SMA):results of the phase 3 CHERISH study. [Abstract 003]. Affiche présentée au congrès annuel de l'American Academy of Neurology (AAN), 22-28 avril 2017, Boston MA, USA.
- **Simoens S, Huys I.** Market access of spinraza (nusinersen) for spinal muscular atrophy: intellectual property rights, pricing, value and coverage considerations. *Gene Ther* 2017;24(9):539-41.
- **Zerres K, Rudnik-Schoneborn S.** Natural history in proximal spinal muscular atrophy. *Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications.* *Arch Neurol* 1995;52(5):518-23.

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

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