

SPINRAZA^{MC} – Amyotrophie spinale 5q de type II, de type III et présymptomatique

Avis transmis à la ministre en décembre 2018

Marque de commerce : Spinraza

Dénomination commune : Nusinersen

Fabricant : Biogen

Forme : Solution injectable intrathécale

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

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

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 à la ministre d'ajouter une indication reconnue à Spinraza^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des enfants atteints d'amyotrophie spinale 5q (AS 5q) présymptomatique et de modifier l'indication reconnue pour le traitement des personnes atteintes d'AS 5q du type I, pour y inclure le type II et le type III de la maladie, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Réalisation d'un suivi clinique;
- Atténuation du fardeau économique.

Indications reconnues pour le paiement

- ◆ pour le traitement de l'amyotrophie spinale 5q confirmée par un test génétique montrant une mutation ou une délétion du gène SMN1 chez les enfants présymptomatiques, soit ceux qui ne présentent pas de symptômes et qui sont susceptibles de développer le type I, II ou III de la maladie.

Les autorisations sont données pour une dose maximale de 12 mg par injection, à raison de 4 doses au cours des 2 premiers mois du traitement puis d'une dose d'entretien tous les 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement par l'absence de ventilation invasive permanente pendant 16 heures ou plus par jour, et ce, pendant plus de 21 jours consécutifs, en dehors d'un épisode aigu réversible.

La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

- ◆ pour le traitement de l'amyotrophie spinale 5q de type I, II ou III confirmée par un test génétique montrant une mutation ou une délétion du gène SMN1.

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).

Lors de l'instauration du traitement, la personne doit :

- présenter des symptômes de la maladie;
et
- ne pas dépendre d'une ventilation invasive permanente pendant 16 heures ou plus par jour, et ce, pendant plus de 21 jours consécutifs, sauf si elle est liée à un épisode aigu réversible.

Les autorisations sont données pour une dose maximale de 12 mg par injection, à raison de 4 doses au cours des 2 premiers mois du traitement puis d'une dose d'entretien tous les 4 mois.

La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois. Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer l'absence de ventilation invasive permanente pendant 16 heures ou plus par jour, et ce, pendant plus de 21 jours consécutifs, en dehors d'un épisode aigu réversible.

AVANT-PROPOS

Le présent avis s'inscrit dans l'important changement de paradigme de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription au regard du concept de **valeur thérapeutique**, dont le premier avis a été celui de Galafold^{MC} ([INESSS 2018](#)). Il découle de l'application d'un document publié en juillet 2018, précisant l'évolution de ces [modalités d'évaluation](#) et des fondements méthodologiques les soutenant. Cette démarche s'inscrit aussi en conformité avec des orientations ministérielles, de même qu'avec l'évolution des mécanismes d'homologation au niveau fédéral au cours des dernières années, dont :

- le déploiement de la [Stratégie québécoise des sciences de la vie](#) favorisant un accès plus rapide aux thérapies innovantes en diminuant notamment le délai entre l'octroi de l'avis de conformité par Santé Canada et le remboursement;
- la recherche clinique axée sur la médecine personnalisée et les thérapies destinées à de petits groupes de patients, dont ceux souffrant de maladies rares;
- la commercialisation plus rapide de thérapies innovantes dont les niveaux de preuve sont moindres que par le passé et qui s'appuient sur des marqueurs de substitution en l'absence de démonstration sur la maladie spécifique.

Afin de rendre compte de cette évolution, l'Institut juge nécessaire de mettre de l'avant, pour des médicaments ciblés, la notion de **promesse de valeur** quand il en apprécie la valeur thérapeutique, en plus de valoriser les exigences de suivi clinique, et ce, afin d'assurer un accès équitable et raisonnable aux médicaments requis par l'état de santé des Québécois. Sans ce changement de paradigme, il serait difficile, voire impossible, de reconnaître une valeur thérapeutique, ce qui limiterait l'accès à des médicaments prometteurs, souvent la seule option thérapeutique pour des populations vulnérables. L'Institut veut ainsi s'assurer que l'accès est tributaire de conditions de mise en place, ces dernières devant faire l'objet d'un suivi et d'une éventuelle réévaluation qui pourrait modifier les conditions d'accès.

Malgré la recherche portant sur l'usage de médicaments dans certaines conditions cliniques, de nombreuses incertitudes demeurent quant à la valeur de ces médicaments. Ainsi, il devient nécessaire de développer des interprétations nouvelles du concept de valeur thérapeutique dans le cadre même de

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 loi de l'Institut. Le législateur n'a pas défini ce cadre, mais a jugé opportun que l'Institut, à la lumière du contexte scientifique, puisse témoigner de son évolution. À cet effet, l'Institut a apporté plusieurs modifications à ses processus d'évaluation et de délibération en juillet 2018, en y incluant le développement d'une approche d'évaluation structurée par critères. Le présent cas constitue la deuxième opportunité d'apprécier et de reconnaître, ce qui constitue une **promesse de valeur thérapeutique**. Ce concept doit cependant avoir une portée restreinte afin de garantir le caractère équitable et raisonnable de l'inscription de nouveaux médicaments; il doit aussi être utilisé à bon escient, en gardant en tête la pérennité du Régime d'assurance médicaments au Québec.

L'INESSS estime donc scientifiquement raisonnable d'avoir recours à ce concept de promesse de valeur thérapeutique dans certaines situations exceptionnelles, selon des critères qui demeurent à parfaire. Il pourrait notamment reconnaître une promesse de valeur thérapeutique dans le cas de l'évaluation initiale d'un médicament pour une maladie très rare ou ultra-rare dont le pronostic fonctionnel ou vital est sombre, pour lequel les données cliniques sont difficiles à obtenir et limitées, et lorsque le besoin de santé non comblé est très important. Dans ces situations, il est peu probable qu'un devis traditionnel d'essai clinique puisse pleinement répondre aux questions liées au mandat d'un organisme d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, de même qu'à celles des cliniciens, à savoir quels seront, pour les patients, les effets réels du médicament sur l'évolution de leur maladie.

Le concept de suivi clinique fait référence à la collecte de données en contexte de vie réelle. Ces données de provenances diverses (du Québec aux registres internationaux) devront porter sur des marqueurs jugés cliniquement significatifs selon l'évolution spécifique de la maladie ou selon les incertitudes soulevées par le médicament pour une indication particulière. Du point de vue scientifique, la démarche vise le développement d'une **approche d'évaluation en contexte de vie réelle** (*real world evidence*) afin de confirmer la valeur du médicament sans en compromettre l'accès. Ainsi, une introduction structurée du médicament avec un suivi visant à apprécier la valeur thérapeutique, pourra répondre aux besoins d'accès et de gestion de l'incertitude sur les paramètres jugés importants. À terme, cela permettra de documenter les effets des médicaments sur la qualité de vie, l'espérance de vie et la capacité des patients à conserver un état fonctionnel jugé cliniquement significatif.

- L'introduction d'une approche d'évaluation en contexte de vie réelle ne doit pas remplacer un essai clinique de bonne qualité méthodologique à répartition aléatoire en double aveugle, lorsque celui-ci est réalisable, notamment pour des maladies à forte prévalence. Bien que cette approche puisse être utile dans des pathologies plus fréquentes, elle devra être utilisée avec parcimonie.

Une telle approche d'évaluation exige aussi que toutes les parties prenantes (fabricants, cliniciens, patients, ministre) soient conscientes qu'il est possible, au terme de l'analyse, que le médicament ne réponde pas aux besoins de santé et que la valeur thérapeutique ne soit pas démontrée. Le cas échéant, dans un souci de remboursement équitable et raisonnable, le médicament pourrait être désinscrit.

L'évolution des travaux de l'INESSS en matière d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription se traduit par une délibération appuyée d'une approche d'évaluation structurée par critères, plus détaillée.

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).

Lors de la présente évaluation, ce changement de paradigme a fait l'objet d'une délibération sur la valeur thérapeutique au sein du Comité scientifique d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) menant à un vote partagé pour l'AS de type II et de type III.

À l'intention du public

L'amyotrophie spinale 5q (AS 5q) désigne un groupe de maladies héréditaires caractérisées par la faiblesse et l'atrophie des muscles. Dans les cas les plus graves, les muscles de la respiration et de la déglutition seront atteints. L'AS 5q peut être divisée en quatre types. La forme la plus grave, le type I, apparaît avant l'âge de 6 mois et l'espérance de vie de ces nourrissons dépasse rarement 2 ans sans assistance respiratoire. Les enfants atteints du type II ou du type III développeront des handicaps moteurs dont la gravité dépendra, entre autres, de l'âge à l'apparition des symptômes. Finalement, le type IV, plus rare, apparaît à l'âge adulte et l'atteinte musculaire est la moins invalidante de tous les types.

La recherche de la mutation propre au développement de cette maladie est effectuée chez certains nouveau-nés lorsqu'il y a présence de la maladie chez un proche parent. Ainsi, les enfants qui présentent la mutation génétique causant la maladie peuvent être diagnostiqués avant l'apparition des symptômes. Ces enfants développeront l'un ou l'autre des types mentionnés précédemment. On les qualifie de présymptomatiques.

Le nusinersen augmente la fabrication et le fonctionnement d'une protéine appelée *survival motor neuron* (SMN), car elle est peu efficace chez les patients atteints d'AS 5q, non traités. Il est administré par des médecins spécialistes expérimentés dans la réalisation des injections dans le dos, au niveau du liquide qui circule autour du système nerveux, car ce produit est injecté dans le liquide céphalorachidien. Le nusinersen est actuellement remboursé chez les enfants atteints du type I de la maladie. L'évaluation porte sur le type II et le type III, ainsi que sur la maladie au stade présymptomatique.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement curatif ou modificateur de la maladie, et la prise en charge des symptômes nécessite une approche multidisciplinaire. Malgré leurs limites, les données montrent que le nusinersen améliore les fonctions motrices de certains patients atteints d'AS 5q de type II. Chez les patients atteints du type III, les données semblent montrer une certaine efficacité, dont l'ampleur reste inconnue. Chez les enfants présymptomatiques traités au nusinersen, la probabilité de décès ou d'intervention respiratoire semble diminuée comparativement à l'histoire naturelle de la maladie. Un suivi à plus long terme est jugé nécessaire chez les patients atteints du type III, chez les présymptomatiques et chez certains patients atteints du type II.

Le coût de traitement avec le nusinersen est très élevé. De plus, l'analyse présentée par le fabricant pour l'évaluation du rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) a de trop nombreuses limites pour que l'INESSS puisse statuer sur cet aspect. Par ailleurs, l'INESSS estime que la modification de l'indication reconnue actuelle ainsi que l'ajout d'une seconde indication au nusinersen entraîneraient des dépenses additionnelles d'environ 91,6 M\$, réparties sur le budget de certains établissements. Cela permettrait le traitement de 79 patients au cours des trois prochaines années.

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'INESSS est conscient de l'importance de ralentir ou de retarder la progression de la maladie et de maintenir une bonne qualité de vie le plus longtemps possible afin que les personnes atteintes puissent vivre de façon la plus épanouie possible. Par ailleurs, il est sensible au contexte des maladies rares, pour lesquelles il est plus difficile de réaliser des études qui permettent d'apprécier l'effet du médicament pour chacun des types de la maladie et à long terme. Dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable. Pour cette raison, l'INESSS recommande à la ministre de modifier l'indication reconnue du nusinersen pour y inclure les personnes atteintes du type II ou du type III et d'ajouter une indication reconnue pour les personnes présymptomatiques. Cette recommandation est faite à la condition que le fabricant contribue à réduire le fardeau économique sur le système de santé et qu'un suivi clinique soit instauré pour recueillir des données supplémentaires chez les personnes atteintes d'AS 5q de type II et de type III, et chez les présymptomatiques.

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 messager (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 est inscrit à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des personnes atteintes du type I de la maladie, à certaines conditions. Le fabricant a demandé la réévaluation pour les personnes atteintes du type II ou du type III, ainsi que pour celles au stade présymptomatique. Il s'agit de la deuxième évaluation de Spinraza^{MC} par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Décembre 2017 [Avis de refus d'inscription à la Liste Établissement \(amyotrophie spinale 5q de type I\)](#)
Décision du ministre : Inscrire

[Avis de refus d'inscription à la Liste Établissements – Valeur thérapeutique \(amyotrophie spinale 5q de type II, de type III et présymptomatique\)](#)
Décision du ministre : Ne pas inscrire

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'AS 5q est une maladie neuromusculaire à transmission autosomique récessive, causée par une délétion ou une mutation du gène SMN1 codant pour la protéine de survie des motoneurons, situé sur le chromosome 5q13. Bien que les mécanismes moléculaires exacts ne soient pas élucidés, de faibles taux de protéine SMN entraînent la dégénérescence des motoneurons inférieurs du tronc cérébral et de la moelle épinière, ce qui mène à une atrophie des muscles squelettiques ainsi qu'à une paralysie symétrique des membres. Dans certains cas, cette maladie entraînera une insuffisance respiratoire et le décès. La prévalence de la maladie varie de 0,10 à 0,64 sur 100 000 personnes, selon les types. Il s'agit

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).

d'une des causes génétiques principales de décès chez les nouveau-nés et les enfants au Canada. Cette maladie n'a aucun effet sur les capacités cognitives de la personne atteinte.

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 le degré de l'atteinte génétique, l'âge à l'apparition des premiers symptômes et la sévérité de l'atteinte motrice :

- Les enfants atteints du type I de la maladie présentent leurs premiers symptômes à l'âge de 6 mois ou moins. Ces enfants sont incapables de rester assis sans aide et leur espérance de vie, sans assistance respiratoire, ne dépasse guère 2 ans. 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 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 5q. Ils sont incapables de se tenir debout ou de marcher seuls et leur espérance de vie varie de 2 à 40 ans. Cependant, la plupart vivent jusqu'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 capacité et ont finalement besoin d'aide pour se déplacer. L'espérance de vie est en général normale.
- Les personnes atteintes d'AS 5q de type IV présentent une légère faiblesse musculaire et se déplacent sans aide. Leurs symptômes débutent après l'âge de 21 ans et leur espérance de vie est normale.

La recherche de la mutation propre au développement de cette maladie n'est pas systématique; elle est effectuée chez certains nouveau-nés en raison de la présence de la maladie chez un proche parent. Ainsi, des enfants sont diagnostiqués avant l'apparition des symptômes. Ces enfants développeront l'un des types de la maladie mentionnés précédemment. Ils sont désignés comme étant au stade présymptomatique. Le nombre de copies du gène SMN2 est un facteur qui prédit, en partie, la sévérité du phénotype. Ainsi, les enfants porteurs de deux copies du gène SMN2 auront une forte probabilité de développer le type I de l'AS 5q, alors que ceux qui ont trois copies de ce gène auront une plus forte probabilité de développer le type II. Toutefois, une faible proportion de patients qui ont trois copies du gène SMN2 pourrait développer le type III. C'est seulement lorsque les symptômes apparaîtront que le type de la maladie pourra être confirmé. Cette confirmation dépend de l'âge à la survenue des symptômes ainsi que de la gravité de ceux-ci.

Cette description n'est pas exhaustive puisqu'il existe d'autres types d'AS 5q chez l'enfant et chez l'adulte. Toutefois, tous ont en commun la détérioration de l'autonomie fonctionnelle. Il est parfois difficile de classer les patients dans un type ou dans l'autre. Il est plus adéquat de considérer cette maladie comme un continuum et non comme un ensemble de types distincts et mutuellement exclusifs. Le nusinersen est le seul médicament indiqué pour le traitement de l'AS 5q. Chez les patients atteints du type II ou III de la maladie, les soins habituellement administrés en réponse aux complications sont notamment la physiothérapie, la ventilation assistée, l'hospitalisation en cas d'épisodes aigus et la chirurgie pour corriger la scoliose. Ces soins représentent un fardeau considérable pour les patients, leur famille et le système des soins de santé.

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).

Évaluation antérieure

Dans la précédente évaluation, l'INESSS n'a pas reconnu la valeur thérapeutique du nusinersen pour le traitement de l'AS 5q de type II, de type III et présymptomatique. Cette recommandation était principalement basée sur les données publiées sous forme d'affiche des études CHERISH (Mercuri 2017) et NURTURE (De Vivo 2017).

Dans l'étude CHERISH, les patients atteints du type II ou du type III 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 *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* (HFMSE). Cependant, la proportion de répondants selon l'échelle du *WHO Motor Milestone* dans le groupe traité ne se différencie pas de celle du groupe non traité, ce qui semait un doute sur l'effet du médicament sur la fonction motrice. De plus, 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, ont limité l'appréciation de l'efficacité du nusinersen pour ces deux types.

Quant aux patients présymptomatiques, les résultats préliminaires de l'étude NURTURE, évaluant la fonction motrice, semblaient prometteurs. Toutefois, l'INESSS estimait que les faiblesses méthodologiques de cette étude, tels la nature du devis et le faible nombre de participants, étaient trop importantes pour pouvoir démontrer clairement les bénéfices cliniques de ce traitement.

Évaluation actuelle

Parmi les publications analysées, l'étude CHERISH (Mercuri 2018) est réexaminée; les données publiées sous forme d'affiche de l'étude de Chiriboga (2017) et la plus récente mise à jour des données de l'étude NURTURE (Swoboda 2018) sont en outre considérées.

AS 5q de type II ou type III

L'étude CHERISH est 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 sur 126 enfants atteints d'AS 5q, âgés de 2 à 12 ans. Les participants devaient présenter les caractéristiques suivantes : la confirmation génétique de la maladie, l'apparition des symptômes après l'âge de 6 mois et la capacité de s'asseoir seul, mais pas celle de marcher sans aide. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient également présenter un score de 10 à 54 points au HFMSE. Les patients porteurs d'une scoliose grave étaient exclus. Le nusinersen était administré à raison d'une dose de 12 mg aux jours 1, 29 et 85, puis d'une dose d'entretien 6 mois plus tard. Le critère d'évaluation principal est la variation moyenne, par rapport aux valeurs de base, du score au HFMSE. Les principaux résultats obtenus à 15 mois, selon l'analyse séquentielle 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 2018)

Paramètre d'évaluation	Nusinersen 12 mg (n = 84)	Injection simulée (n = 42)	Différence ^a ou RC ^b
Variation du score HFMSE ^{c,d}	3,9 points	-1 point	4,9 points (3,1 points à 6,7 points) ^a
Proportion de répondants selon le HFMSE ^d	57 %	26 %	6 (2 à 15) ^b
Proportion de répondants selon le <i>WHO Motor Milestone</i> ^e	20 %	6 %	14 % (-7 % à 34 %) ^a
Variation du score RULM ^{c,f,g}	4,2 points	0,5 point	3,7 points (2,3 points à 5,0 points) ^a

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

b Rapport de cote (*odds 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 la fonction motrice est préservée. Un enfant est considéré comme un répondant lorsqu'il présente une augmentation de 3 points ou plus.

e 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*)]). Un enfant qui atteint une nouvelle étape à l'âge de 15 mois est considéré comme un répondant.

f Le *Revised Upper Limb Module* (RULM) mesure les habiletés motrices des membres supérieurs. Le score varie de 0 à 37 points. Plus le score est élevé, plus la fonction motrice des membres supérieurs est préservée. Un enfant est considéré comme répondant lorsqu'il présente une augmentation de 2 points ou plus.

g Il s'agit d'un résultat exploratoire.

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

- Son devis est adéquat et sa qualité méthodologique est satisfaisante.
- Des mesures ont été mises en place pour préserver l'insu. En effet, l'administration du nusinersen ou de l'injection simulée était faite à l'insu des parents et du personnel qui procédait aux évaluations.
- L'étude inclut un nombre suffisant de patients. La répartition aléatoire montre quelques disparités; notamment, le score de base moyen au HFMSE était plus élevé de 2,5 points dans le groupe traité au nusinersen que dans le groupe contrôle. De plus, la proportion de sujets ayant acquis la marche avec un soutien est plus importante dans le groupe recevant l'injection simulée. Les experts considèrent toutefois que ces différences n'ont pas d'effet sur les résultats de cette étude, car son but est d'évaluer les changements dans le temps.
- Une grande majorité de sujets étaient possiblement atteints du type II de la maladie. Peu de patients étaient représentatifs du type III. Cela pose problème puisque l'évolution de la maladie des personnes atteintes du type III est très variable; en effet, la maladie de certains patients aura une évolution rapide proche de celle du type II, alors que pour d'autres, l'évolution sera plus lente.
- La population étudiée est partiellement représentative des patients atteints du type II qui seraient traités au Québec et elle est très peu représentative des patients atteints du type III.
- Un seul participant a abandonné l'étude. Cet arrêt est imputable à la clôture prématurée de l'étude.

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).

- Le schéma posologique utilisé correspond à une dose totale inférieure à celle recommandée à la monographie de produit. Cette situation ne préoccupe pas les experts puisqu'une dose supérieure ne devrait pas donner des résultats moindres.
- Les échelles utilisées pour évaluer la fonction motrice de ces patients sont pertinentes et validées. Cependant, après consultations, l'échelle du *World Health Organisation motor milestone* (WHO motor milestone) évalue grossièrement les étapes de développement de l'individu et ne permet pas la détection des gains légers. Par conséquent, les résultats à cette échelle ne sont pas retenus puisque, pour le patient, des gains moteurs même minimes sont considérés comme significatifs.
- La durée de l'étude est jugée adéquate, car le suivi est suffisamment long pour observer la présence d'un bénéfice sur les fonctions motrices et une perte d'efficacité à long terme est peu probable, car le nusinersen est injecté directement dans le système nerveux central et la protéine produite à la suite de l'épissage alternatif est une protéine native.

Les résultats sur la variation du score au HFMSE démontrent que le nusinersen entraîne une amélioration cliniquement significative de la fonction motrice par rapport à l'injection simulée. En effet, une différence de 3 points ou plus du score obtenu au HFMSE est considérée comme cliniquement significative (Swoboda 2009). Une plus forte proportion de répondants sur cette échelle se retrouve dans le groupe nusinersen comparativement à l'injection simulée. Cette différence montre que les sujets qui reçoivent le nusinersen ont significativement plus de chance d'être considérés comme répondant au nusinersen sur l'échelle HFMSE qu'un sujet qui reçoit l'injection simulée. L'amélioration au score du *Revised Upper Limb Module* (RULM) a été plus marquée dans le groupe recevant le nusinersen que dans celui qui ne recevait qu'une injection simulée. La différence dépasse le seuil de pertinence clinique établi à 2 points d'écart. Toutefois, l'évaluation de ce paramètre est exploratoire. En l'absence de données sur la qualité de vie, il est difficile de transposer les gains moteurs à d'autres bénéfices cliniques, telle la réduction du soutien nutritionnel, respiratoire ou orthopédique. Cependant, il semble raisonnable d'envisager que ces gains moteurs se traduisent par une diminution du soutien aux activités de la vie quotidienne. L'ampleur de cette diminution reste cependant à préciser.

En ce qui concerne l'innocuité, la proportion de patients ayant signalé un effet indésirable est élevée dans le groupe recevant le nusinersen ainsi que dans le groupe témoin (93 % contre 100 %). Les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés par rapport à l'injection simulée sont respectivement la fièvre (43 % contre 36 %) et les maux de tête (29 % contre 7 %). Ceux-ci sont davantage causés par la voie d'administration intrathécale que par le médicament. Le nusinersen est généralement bien toléré.

L'essai de Chiriboga est une étude de prolongation de l'étude CS2. Cette dernière est une étude de phase I/II, à doses croissantes. Il s'agit d'un devis ouvert, non comparatif, d'une durée d'environ trois ans. Cette étude a pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du nusinersen chez les enfants atteints d'une AS 5q de type II ou de type III. Les 28 patients inclus dans l'analyse étaient âgés en moyenne de 18 mois lorsque les premiers symptômes sont apparus, et la majorité (75 %) d'entre eux possédaient trois copies du gène SMN2. Tous pouvaient s'asseoir sans aide et environ 60 % d'entre eux pouvaient marcher sans assistance. Le paramètre d'évaluation principal est l'innocuité.

Les résultats montrent que le nusinersen est en général bien toléré et que les effets indésirables sont davantage causés par la voie d'administration. Bien que l'ensemble des résultats obtenus à l'aide des

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).

échelles d'évaluation de la fonction motrice semble montrer une stabilisation ou une amélioration après trois ans de traitement, et ce, autant chez les types II que chez les types III, il s'agit de paramètres d'évaluation exploratoires. Par ailleurs, les résultats de cette étude indiquent que le nusinersen améliore progressivement la distance parcourue au test de marche sur 6 minutes (TM6M) chez les six patients atteints du type III qui ont été suivis pendant trois ans. Près de 50 % des patients ont été perdus de vue. Les raisons pour lesquelles ces patients n'ont pas poursuivi l'étude ne sont pas décrites. Les données de cette étude de phase II permettent tout au plus de percevoir le maintien de l'effet du traitement dans une cohorte restreinte et laissent entrevoir chez des patients atteints du type III des résultats prometteurs quant à la stabilisation ou à l'augmentation de la distance marchée.

AS 5q présymptomatique

L'affiche de Swoboda (2018) présente certains résultats de l'étude NURTURE. Ces résultats ont été présentés au congrès annuel international de la Société mondiale du muscle en 2018. 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, sans groupe comparateur et qui regroupe 25 sujets ne présentant aucun symptôme, mais susceptibles de développer une AS 5q de type I ou de type II. Le but est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du nusinersen chez les enfants ayant reçu une confirmation génétique de la maladie, mais qui sont asymptomatiques. Ils devaient être âgés de 6 semaines ou moins et posséder deux ou trois copies du gène SMN2. Le nusinersen était administré à raison d'une dose, proportionnée selon l'âge, de 12 mg aux jours 1, 15, 29 et 64, suivie d'une dose d'entretien tous les 4 mois. Le critère d'évaluation principal est le délai avant l'événement respiratoire ou le décès. L'événement respiratoire est défini par une trachéotomie ou une ventilation d'une durée de 6 heures ou plus par jour et de façon continue pendant au moins une journée. Les principaux résultats obtenus après un suivi moyen de 27 mois, selon l'ensemble d'analyse intégrale, sont les suivants.

Principaux résultats à 27 mois de l'étude NURTURE (Swoboda 2018)

Paramètre d'évaluation	2 copies du gène SMN2 (n = 15)	3 copies du gène SMN2 (n = 10)
Décès ou événement respiratoire ^a	4 patients	0 patient
Score moyen au CHOP-INTEND ^b	61,0 points (46 points à 64 points)	62,6 points (58 points à 64 points)
Score moyen au HINE motor milestone ^c	> 20 points	> 20 points

SMN2 : *Survival of motor neuron 2*.

- a Un événement respiratoire est défini par une trachéotomie ou une ventilation d'une durée de 6 heures ou plus par jour de façon continue pendant au moins une journée.
- b 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 avec un score maximal de 64 points.
- c 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 une amélioration d'au moins un point des capacités motrices suivantes : contrôle de la tête, capacité à s'asseoir, à se tourner, à ramper, 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. Le score maximal est de 26 points.

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

- Son devis correspond à un niveau de preuve faible.

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'absence de comparateur est soulignée. Cependant, dans le contexte d'une maladie métabolique héréditaire rare, il serait vraisemblablement contraire à l'éthique de ne pas offrir à des enfants atteints d'une maladie grave un traitement qui a montré des bénéfices assez importants pour que deux études cliniques soient cessées prématurément (Finkel 2017 et CHERISH). Cette absence est palliée, en partie, par une comparaison avec une cohorte historique bien documentée.
- Les sujets sont un peu plus nombreux que dans la précédente évaluation (INESSS 2017), qui portait sur des résultats dont le suivi médian était de 16 mois.
- Les paramètres d'évaluation sont pertinents chez les patients présentant une AS 5q présymptomatique. Les échelles CHOP-INTEND (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*) et HINE (*Hammersmith Infant Neurological Examination*) utilisées pour évaluer la fonction motrice chez de jeunes enfants sont adéquates et validées.
- Au début du traitement, les scores médians aux échelles d'évaluation étaient de 50 points au CHOP-INTEND et de 3 points au HINE. Les gains obtenus par les patients sur ces deux échelles sont donc importants.
- La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec pour l'AS 5q présymptomatique.

Les résultats de l'analyse intermédiaire préspecifiée montrent qu'aucun enfant n'est décédé pendant l'étude. Par ailleurs, c'est dans un contexte d'infections virales aiguës et réversibles que quatre sujets possédant deux copies du gène SMN2 ont nécessité une intervention respiratoire. En raison de l'évolution de la maladie, aucun de ces sujets n'a eu recours à une trachéotomie ou à une intervention respiratoire. Les données issues de la cohorte historique montrent que dans les 13 premiers mois de vie, les enfants atteints d'AS 5q de type I décèdent ou sont mis sous ventilation permanente définie par une trachéotomie ou une ventilation d'une durée de 16 heures ou plus, pendant 21 jours ou plus. Après 27 mois de traitement, les scores obtenus sur les échelles CHOP-INTEND et HINE se sont grandement améliorés. Cette appréciation est jugée cliniquement significative, car il est rare d'observer le maintien et encore plus le développement des capacités motrices des enfants atteints d'une maladie dégénérative. En effet, les données de la cohorte historique montrent qu'en l'absence de traitement, l'AS 5q cause une incapacité motrice progressive qui touche tous les éléments de la fonction motrice (Finkel 2016). L'INESSS est d'avis que l'ensemble de ces données, en particulier celles provenant de critères d'évaluation peu équivoques, tels le décès ou le recours à la ventilation permanente, suggèrent l'efficacité clinique du nusinersen chez les enfants présymptomatiques susceptibles de développer l'AS 5q de type I ou de type II. Aucun participant n'a abandonné l'étude en raison des effets indésirables du nusinersen. Ces résultats soulignent l'importance de commencer le traitement avant l'apparition des symptômes, dans le but de maintenir le développement d'une fonction motrice normale chez les nourrissons susceptibles de présenter une AS 5q de type I ou de type II. Ces enfants acquièrent des fonctions motrices normalement observées chez ceux sans mutation ou délétion du gène SMN1, et jamais observées auparavant dans l'histoire de la maladie. Ce groupe de patients n'augmente pas la population globale de patients atteints d'AS 5q, car les patients présymptomatiques développeront inévitablement une AS 5q symptomatique.

Innocuité selon la *Food and Drug Administration* (FDA)

Des données documentant l'innocuité chez environ 200 patients ont été remises à la FDA (Basting 2018). Aucun effet indésirable grave n'a été lié au nusinersen. Les personnes qui recevaient le nusinersen ont présenté davantage de protéinurie, de diminution des plaquettes et de difficultés ou d'infections

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).

respiratoires que celles qui ne recevaient pas de traitement. La procédure intrathécale a entraîné des maux de tête, des vomissements et des douleurs au dos chez la moitié des patients.

Perspective du clinicien

Les éléments mentionnés proviennent d'une [consultation pancanadienne de médecins spécialistes, menée conjointement par L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé l'ACMTS et l'INESSS](#), d'une lettre de l'Association canadienne neuromusculaire pédiatrique et de quelques lettres de cliniciens. Les informations recueillies ont permis d'en savoir plus sur la maladie, sur les limites propres à chaque mesure d'évaluation ainsi que sur les résultats de la thérapie au nusinersen. Les principaux éléments mentionnés sont :

- Toute intervention qui prévient la perte irréversible des motoneurons représente une avancée puisqu'il n'existe aucun traitement modificateur de cette maladie.
- Plus le traitement au nusinersen est commencé tôt après un diagnostic (idéalement avant l'âge de 5 ans), meilleurs sont les résultats.
- L'administration intrathécale du traitement nécessite la présence d'une infrastructure institutionnelle afin de procéder à l'administration du médicament et à la surveillance postintervention d'une manière sécuritaire.
- Certains patients pourraient ne pas être candidats à son administration en raison d'une scoliose avancée ou de facteurs respiratoires. Le nusinersen pourrait être moins efficace chez les patients qui ont une atteinte bulbaire, qui ne contrôlent pas les mouvements du cou et de la tête ou qui présentent un statut respiratoire précaire.
- L'arrêt du traitement pourrait être considéré après 12 ou 18 mois de traitement s'il n'y a pas d'amélioration notable. Les échelles fonctionnelles ainsi que la fonction respiratoire serviraient d'outils à la prise de décision pour cesser le nusinersen.
- L'innocuité du nusinersen est acceptable et ses effets indésirables sont comparables à ceux d'une ponction lombaire.

Actuellement, la prise en charge de cette maladie repose uniquement sur une approche multidisciplinaire. L'arrivée du nusinersen constitue une avancée importante en raison des bénéfices qui, selon les types, se traduisent par une réduction de la mortalité, une diminution du recours à une ventilation permanente, une stabilisation ou une amélioration des fonctions motrices, alors que l'évolution naturelle de la maladie provoque la perte plus ou moins rapide de la fonction motrice. Les patients présymptomatiques devraient être traités prioritairement, car les résultats de l'étude NURTURE ont montré des bénéfices cliniques évidents. Par ailleurs, il a été constaté que la fratrie des familles concernées par la maladie est moins nombreuse que celle des autres familles.

Finalement, les experts ont identifié des situations où il existe des lacunes dans les études, principalement pour les patients atteints de l'AS 5q de type III pour qui la transposition des résultats aux échelles d'évaluation de la fonction motrice sur la réalisation des activités de la vie quotidienne demeure imprécise en raison du faible nombre de sujets inclus dans les études. Ces lacunes pourraient être comblées grâce à une collecte de données réalisées en contexte de vie réelle.

Perspective du patient

Plusieurs entretiens téléphoniques et rencontres de groupes avec des patients atteints et des proches aidants ont été réalisés par l'équipe du Groupe de recherche interdisciplinaire sur les maladies

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).

neuromusculaires (GRIMN) affilié à l'école de réadaptation de l'Université de Sherbrooke. Ces activités consistaient à recueillir des informations sur le vécu des personnes atteintes de la maladie ainsi que pour celles ayant été traitées, des avantages ou désavantages du nusinersen. De plus, de nombreuses lettres de patients ont été reçues ainsi qu'une lettre de l'Association de la dystrophie musculaire du Canada, et une étude qualitative (McGraw 2017) a été considérée. Il n'a pas été possible de recruter des patients présymptomatiques ou des parents d'enfants porteurs de la maladie, malgré l'invitation lancée par l'Association de dystrophie musculaire du Canada ainsi que par l'INESSS sur son site Internet.

Les principales manifestations physiques mentionnées sont la perte de la station assise ou debout, ainsi que la marche. À ces pertes motrices s'ajoutent la faiblesse musculaire des membres supérieurs, les difficultés respiratoires, une grande fatigue physique et psychologique ainsi que les fréquentes hospitalisations liées aux épisodes infectieux. La grande majorité des patients affirme que la maladie a un impact sur tous les aspects de leur vie. La peur de la mort ainsi que celle de perdre de la motricité et de dépendre des autres, est présente. L'inévitable détérioration de la condition physique implique de devoir constamment faire de nouveaux deuils en matière d'autonomie, de devoir repenser ses tâches quotidiennes et ses déplacements. Les personnes atteintes d'AS 5q et leurs proches aidants souffrent grandement d'isolement, de frustrations et d'anxiété. Les personnes malades ont le sentiment d'être un fardeau pour les autres. Les relations sociales et intimes sont ardues, car la plupart des lieux de rencontre ne sont pas adaptés. Pour les enfants, il est difficile de conserver des amitiés, du fait que les activités, les aires de jeux au parc et les maisons des amis sont difficilement accessibles. La maladie affecte aussi la fratrie qui, en plus d'éprouver de l'inquiétude, doit apprendre à se débrouiller seule à un plus jeune âge. Ils ne peuvent bénéficier d'autant de temps et d'attention de la part de leurs parents qui sont très occupés avec l'enfant affecté par l'AS 5q.

Les difficultés financières viennent aussi souvent de pair avec la maladie. En plus des pertes d'emploi qu'elle entraîne pour le patient ou le proche aidant, les soins à recevoir ne sont pas toujours couverts par une aide gouvernementale. Le caractère évolutif de la maladie requiert des adaptations fréquentes ainsi que de nouveaux équipements, et les nombreuses visites médicales et soins peuvent affecter la vie scolaire ou professionnelle de la personne atteinte ou de ses parents. Vivre avec une maladie neuromusculaire peut coûter très cher.

Avant l'arrivée du nusinersen, il n'y avait pas de traitement disponible pour l'AS 5q. Les patients et leurs parents se disent prêts à en faire l'essai. Les attentes sont clairement exprimées; il s'agit de l'arrêt de la progression de la maladie afin que les fonctions motrice et surtout respiratoire soient préservées. La stabilisation de l'état et les gains, aussi minimes soient-ils, sont très significatifs pour eux. Les témoignages des patients ayant été traités au nusinersen montrent que leurs attentes sont surpassées de façon inespérée. En effet, ces personnes notent une augmentation de leur tonus et de leur masse musculaire, ce qui peut leur permettre, par exemple, d'écrire ou de tenir une tasse. De plus, ils témoignent d'une plus grande mobilité et d'une réduction des hospitalisations ainsi que d'une plus grande autonomie pour boire, ramasser un objet ou se laver.

Chaque journée sans traitement se solde par la perte de facultés physiques. Les patients et leurs proches aidants demandent l'accès au nusinersen, peu importe le type ou le niveau de progression de leur maladie. Pour eux, il s'agit d'une course contre la montre car plus le patient est jeune et le traitement débuté tôt après le diagnostic, meilleures sont les chances de succès.

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).

Les patients et les proches aidants mentionnent que ce traitement arrête la progression de l'AS 5q, renverse même le cours de la maladie et comblerait donc leur besoin de santé.

Besoin de santé

Le besoin de santé des patients souffrant de cette maladie réside dans la survie, dans l'arrêt de la dégénérescence motrice et, si possible, dans la récupération de la motricité perdue. Au Québec, le coût du nusinersen est pris en charge pour le traitement des enfants atteints d'AS 5q du type I, à certaines conditions. Il n'existe à l'heure actuelle, sur les listes des médicaments, aucun traitement curatif ou traitement modificateur de la maladie pour l'AS 5q de type II ou de type III et chez les personnes présymptomatiques. D'après les données cliniques disponibles, on peut s'attendre à ce que le nusinersen prolonge l'espérance de vie, diminue le besoin de ventilation permanente chez les enfants et stabilise ou, même, permette d'acquérir des capacités motrices que l'on ne retrouve pas dans l'histoire naturelle de la maladie. Par conséquent, l'INESSS est d'avis qu'il pourrait combler un important besoin de santé chez les patients atteints d'AS 5q de type II ou III ainsi que chez les patients présymptomatiques.

Délibération sur la valeur thérapeutique

AS 5q présymptomatique

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 des enfants atteints d'AS 5q au stade présymptomatique et susceptibles de développer le type I, II ou III.

Motifs de la position unanime

- Le devis de l'étude NURTURE est un essai de phase II sans bras comparateur, dont le niveau de preuve, dit faible, est jugé néanmoins acceptable dans le cadre d'une maladie rare. Les résultats préliminaires évaluant la survie, la fonction respiratoire et la fonction motrice sont importants.
- Comparativement à l'évaluation précédente, le nombre de patients est un peu plus élevé.
- L'absence d'un groupe comparateur est palliée par une comparaison avec une cohorte historique bien documentée.
- L'étude n'a inclus que des enfants susceptibles de développer le type I ou le type II. Cependant, étant donné qu'il est difficile de déterminer le type de la maladie uniquement sur la base du nombre de copies et qu'il faut considérer cette maladie comme un continuum, les membres sont d'avis de ne pas exclure les enfants susceptibles de développer le type III. De plus, ces personnes seront traitées à l'apparition des symptômes. Il apparaît donc juste et raisonnable de ne pas les exclure.
- Les principaux effets indésirables observés sont causés par la procédure d'administration intrathécale. Le nusinersen est en général bien toléré.
- Le besoin de santé réside dans la survie ainsi que la prévention de la dégénérescence motrice et respiratoire. Le nusinersen pourrait combler un important besoin de santé à ce stade.
- La mise en place d'un suivi clinique sur plusieurs années pourrait permettre de combler les

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).

lacunes relevées dans les données. Les paramètres du suivi clinique jugés pertinents sont notamment :

- Le délai avant un événement respiratoire ou le décès;
- L'évaluation de la fonction motrice;
- L'évaluation de la qualité de vie au long terme.

AS 5q de type II ou de type III

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription qui se sont prévalus de leur droit de vote sont majoritairement d'avis de reconnaître :

- une valeur thérapeutique du nusinersen pour le traitement de l'AS 5q de type II chez les personnes qui satisfont aux critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude CHERISH;
- une promesse de valeur thérapeutique du nusinersen pour le traitement des personnes atteintes d'AS 5q de type II qui ne satisfont pas aux critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude CHERISH;
- une promesse de valeur thérapeutique du nusinersen pour le traitement des personnes atteintes d'AS 5q de type III.

Motifs de la position majoritaire

- Les patients ayant reçu le nusinersen dans CHERISH ont présenté une amélioration cliniquement significative de leur fonction motrice par rapport à ceux qui recevaient une injection simulée, selon le HFMSE. De plus, dans un contexte de maladie neurodégénérative, des gains moteurs, même minimes, sont considérés comme pertinents.
- L'échelle du *WHO motor milestone* évalue grossièrement les étapes de développement de l'individu et ne permet pas de prendre en compte des gains légers. Par conséquent, les résultats à cette échelle ne sont pas retenus.
- La durée de l'étude est suffisamment longue pour observer la présence d'un bénéfice sur les fonctions motrices. Les experts ne sont pas inquiets d'une possible perte d'efficacité à long terme.
- L'absence d'une analyse distincte des résultats selon le type de la maladie ainsi que la difficulté à transposer les gains moteurs à d'autres bénéfices cliniques, telle la réduction du soutien nutritionnel, respiratoire ou orthopédique, ne limitent plus l'appréciation de l'efficacité du nusinersen. En effet, cette maladie doit être considérée comme un continuum et les gains moteurs observés pourraient se traduire par une diminution du soutien aux activités de la vie quotidienne.
- Les principaux effets indésirables observés sont causés par la procédure d'administration intrathécale. Le nusinersen est en général bien toléré.
- Les attentes des patients et des proches aidants sont clairement exprimées; il s'agit de l'arrêt de la progression de la maladie afin que les fonctions motrice et, surtout, respiratoire soient préservées. La stabilisation de l'état et les gains, aussi minimes soient-ils, sont très significatifs pour eux.
- Le besoin de santé réside dans l'arrêt de la dégénérescence motrice et, si possible, dans la récupération de la motricité perdue. Le nusinersen pourrait combler un important besoin de santé.
- L'INESSS ne peut pas extrapoler les résultats cliniques de l'étude CHERISH aux patients atteints du type II dont la condition ne correspond pas aux critères d'entrée de cette étude

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).

ni aux patients atteints du type III qui y sont peu représentés. Il est aussi difficile d'apprécier la signification clinique des atteintes fonctionnelles pour ces patients, considérant l'évolution clinique différentielle. Cependant, avec l'adoption de ce médicament dans plusieurs juridictions, il est peu probable qu'un nouvel essai clinique à répartition aléatoire à long terme soit réalisé, particulièrement parce que cela soulèverait plusieurs questions éthiques. En ce sens, l'INESSS estime raisonnable d'avoir recours au concept de promesse de valeur thérapeutique, lequel exige d'apprécier la véritable valeur thérapeutique en contexte de vie réelle. Ainsi, un suivi clinique sur plusieurs années pourrait permettre de confirmer la valeur thérapeutique chez ces deux populations. Les paramètres du suivi clinique jugés pertinents sont notamment :

- La variation du score au HFMSE par rapport aux valeurs avant traitement;
- La variation au score RULM par rapport aux valeurs avant traitement;
- L'évaluation de la qualité de vie au long terme.

La reconnaissance d'une promesse de valeur thérapeutique permet aussi aux patients atteints de ne pas attendre indûment l'accès à un médicament potentiellement efficace et sécuritaire.

Les membres de la position majoritaire sont néanmoins d'avis que ce concept de suivi clinique doit s'amorcer dès l'ajout des indications reconnues au médicament. L'Institut recommande à la ministre de mandater un organisme chargé de colliger et d'analyser les indicateurs retenus. Cette démarche doit reposer sur un modèle de collaboration partagée entre les patients, les cliniciens, les représentants de l'industrie et ceux du ministère de la Santé et des Services sociaux.

Motifs de la position minoritaire

- Certains profils de patients atteints du type II ne sont pas représentés dans l'étude CHERISH. Seulement quelques patients atteints du type III y sont évalués. Par conséquent, les résultats obtenus dans cette étude ne peuvent être extrapolés à ces groupes de patients.
- Le seuil de pertinence clinique au HFMSE est établi à une différence de 3 points ou plus. Or, le score maximal à cette échelle est de 66 points. Cet écart de 3 points est jugé insuffisant pour témoigner d'une différence cliniquement significative.
- L'horizon temporel des données cliniques est trop court, considérant la chronicité de la maladie.
- Les bénéfices que le nusinersen pourrait procurer sont trop incertains pour affirmer que l'accès à ce médicament comblerait un besoin de santé.

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 une dose d'attaque de 12 mg aux jours 0, 14, 28 et 63, puis une même dose d'entretien tous les quatre mois, et ce, peu importe qu'il s'agisse d'une AS 5q présymptomatique, de type II ou de type III. Le coût de traitement annuel du nusinersen s'élève ainsi à 708 000 \$ la première année et à 354 000 \$ les années suivantes.

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).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental du nusinersen, en ajout aux meilleurs soins de soutien, comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls, pour le traitement de l'AS 5q de type II et III. Cette analyse :

- se base sur deux modèles de Markov. Le modèle de l'AS 5q de type II simule l'évolution de la maladie selon neuf états de santé : quatre états décrivent la progression de la maladie selon l'évolution du score HFMSE (soit une détérioration, une stabilisation ou une amélioration légère ou modérée), quatre états présentent l'acquisition de fonctionnalités motrices (station debout ou marche avec ou sans assistance et perte de ces fonctions); le dernier état de santé est le décès. Le modèle de l'AS 5q de type III simule quant à lui l'évolution de la maladie selon trois états de santé : la mobilité, l'absence de mobilité et le décès;
- est réalisée selon un horizon temporel de 50 ans pour le type II et de 80 ans pour le type III;
- s'appuie sur les données cliniques de l'étude CHERISH (AS 5q de type II), de l'étude CS2 et de sa prolongation CS12 (AS 5q de type III), d'une étude de registres (Bladen 2014) et de différentes données non publiées;
- intègre des valeurs d'utilité qui proviennent d'études de cas appréciées par un groupe de cliniciens au moyen du questionnaire *EuroQol-5 Dimension* (EQ-5D-Y) dans sa version adaptée aux enfants;
- est réalisée selon une perspective sociétale, dans laquelle sont considérés les coûts des traitements, de la prise en charge de la maladie (volet respiratoire, gastro-intestinal, nutritionnel et orthopédique) et les coûts indirects exprimés en termes de pertes de productivité ou de dépenses personnelles.

Son ratio coût-utilité incrémental s'établit à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY) pour l'AS 5q de type II et à ■ \$/QALY gagné pour l'AS 5q de type III.

À noter que les patients présymptomatiques n'ont pas fait l'objet d'une analyse pharmacoéconomique à proprement parler, sur la prémisse qu'ils développeront une AS 5q de type I (évaluation précédente, INESSS 2017), de type II ou de type III. L'efficacité du nusinersen sur cette population présymptomatique serait ainsi évaluée à travers les autres analyses soumises.

AS 5q de type II

Selon l'INESSS, la structure et les hypothèses du modèle pharmacoéconomique sont dans l'ensemble acceptables. Toutefois, certaines données alimentant celui-ci sont à l'origine d'une trop grande incertitude, rendant hasardeuse l'interprétation des résultats générés. De fait, il ne peut évaluer adéquatement l'efficacité du nusinersen, en raison principalement de l'absence de données à long terme permettant d'attester son effet, au-delà du 15^e mois de traitement, sur le maintien de l'amélioration selon le HFMSE et sur la mortalité. Il s'est toutefois servi du modèle pharmacoéconomique pour traduire, sous la forme de scénarios exploratoires, l'incertitude entourant les paramètres qui ont le plus d'influence sur le ratio coût-utilité incrémental. Parmi les modifications effectuées, on compte les suivantes :

- Fonction motrice : À partir des données de l'étude CHERISH montrant que les patients s'améliorent d'environ 0,27 point par mois sur l'HFMSE, le fabricant émet une hypothèse selon laquelle cette amélioration se maintiendra. Bien que les experts consultés soient d'avis que la perte de bénéfices à long terme est peu probable, en raison de l'injection directe du nusinersen

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).

dans le système nerveux central et de la production subséquente d'une protéine native, l'INESSS ne peut exclure la possibilité que les patients cessent de s'améliorer après 15 mois de traitement, pour plutôt présenter une stabilisation de leurs fonctions acquises. C'est pourquoi il a testé ces deux possibilités dans ses scénarios.

- Mortalité : En l'absence de données à plus long terme, une incertitude persiste à savoir si la mortalité des patients ayant atteint l'état de la station debout ou de la marche sans assistance serait similaire à celle de la population générale. C'est pourquoi, dans ses analyses exploratoires, l'INESSS a retenu cet avantage, mais a également évalué l'absence de différence sur ce paramètre entre les différents états de santé modélisés, ce qui traduit une augmentation de la mortalité comparativement à la population générale.
- Coûts associés aux états de motricité sans assistance : Lorsque les patients sont traités au nusinersen, ces coûts sont considérés comme moins élevés que quand ils reçoivent les meilleurs soins de soutien. Toutefois, aucune donnée ne supporte cette hypothèse et il est estimé que cette approche génère un double compte des bénéfices, compte tenu de l'avantage du nusinersen en lien avec le ralentissement de la progression de la maladie. Pour cette raison, les coûts pour les états station debout et marche sans assistance sont ajustés pour être identiques.
- Valeurs d'utilité : Selon la méthode utilisée par le fabricant, les valeurs d'utilité associées aux états de détérioration sur le HFMSE, de perte de la station debout et de perte de la marche sans assistance sont négatives. Par convention, l'INESSS ne retient pas les valeurs négatives d'utilité; elles ont donc été positionnées à 0.

De plus, une limite importante de l'analyse a été relevée. Celle-ci provient de l'incertitude entourant le choix des valeurs d'utilité. D'autres ensembles de valeurs issues d'études non publiées ont été répertoriés par le fabricant. Bien que l'INESSS ne puisse se prononcer sur l'ensemble le plus adéquat, il note toutefois que l'utilisation de valeurs alternatives augmente le ratio coût-utilité incrémental de façon significative. En l'absence de justification cohérente quant aux choix de privilégier une approche plutôt qu'une autre, l'INESSS a conservé les valeurs d'utilité de l'analyse principale du fabricant. Cette approche a pour effet probable de surestimer les QALY et, donc, de sous-estimer le ratio coût-utilité incrémental.

Comme mentionné précédemment, l'ampleur de l'effet entre le nusinersen et les meilleurs soins de soutien sur les différents paramètres cliniques est hautement incertaine, en raison de l'absence de données au-delà du 15^e mois de traitement. Pour traduire cette incertitude, l'INESSS a retenu deux scénarios exploratoires, avec les résultats suivants :

- Scénario optimiste : Considérant la possibilité continue de s'améliorer sur l'HFMSE avec le nusinersen et un taux de mortalité semblable à celui de la population générale pour les patients ayant atteint le stade de la station debout et de la marche sans assistance, le ratio coût-utilité incrémental est d'au moins 549 618 \$/QALY gagné.
- Scénario pessimiste : Considérant une stabilisation des patients après 15 mois sur l'HFMSE et un taux de mortalité augmenté par rapport à celui de la population générale, et ce, pour chacun des états de santé, le ratio coût-utilité incrémental est d'au moins 1 538 916 \$/QALY gagné.

Sur la base du plus optimiste de ces deux scénarios exploratoires, le nusinersen ne serait pas une option thérapeutique efficiente comparativement aux meilleurs soins de soutien. Il est important de rappeler que les ratios estimés constituent des mesures imparfaites de l'efficacité et qu'en l'absence de données

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).

cliniques à plus long terme, l'INESSS ne peut pas apprécier adéquatement cet aspect pour le nusinersen dans le traitement de l'AS 5q de type II. Notons que le coût de traitement avec ce médicament est important.

AS 5q de type III

L'INESSS considère également pour cette analyse pharmacoéconomique que les données utilisées sont à l'origine d'une trop grande incertitude, rendant hasardeuse l'interprétation des résultats générés. De fait, il ne peut évaluer adéquatement l'efficacité du nusinersen, cette fois-ci en raison de l'absence de données d'efficacité comparatives aux meilleurs soins de soutien et de données permettant d'attester son effet à long terme. L'INESSS s'est toutefois servi du modèle pharmacoéconomique pour explorer l'incertitude entourant les paramètres qui ont le plus d'influence sur le ratio coût-utilité incrémental. Parmi les modifications effectuées, on compte les suivantes :

- Acquisition de la mobilité : Le fabricant émet une hypothèse selon laquelle, à l'issue de la durée combinée de 24 mois des études CS2 et CS12, certains des patients non mobiles acquièrent la marche à chaque cycle de 4 mois, et ce, sur l'horizon temporel de 80 ans. Bien que l'INESSS considère cette hypothèse dans son scénario exploratoire optimiste, il ne peut exclure la possibilité d'une absence d'amélioration. De fait, il n'y a pas d'étude clinique portant sur l'efficacité à long terme du nusinersen dans l'AS 5q de type III et, de surcroît, la donnée sur 24 mois provient de résultats d'efficacité exploratoires. C'est pourquoi, dans son scénario pessimiste, l'INESSS retient que les patients maintiendraient leur gain après 24 mois, sans toutefois avoir la possibilité de s'améliorer.
- Perte de la mobilité : Le fabricant suppose un avantage pour le nusinersen, et ce, sur une période de 48 mois. Pour ce faire, il applique un rapport des risques instantanés (RRI) en faveur du nusinersen comparativement aux meilleurs soins de soutien, rapport dérivé de données de plusieurs registres (Bladen 2014). L'INESSS juge plausible de ne pas écarter cette supposition dans un de ses scénarios exploratoires. Par contre, dans un autre scénario, l'avantage accordé au nusinersen est retiré après 24 mois, en raison de l'absence de données supportant un tel bénéfice.
- Coûts liés à l'état de mobilité : Lorsque les patients sont traités au nusinersen, ces coûts sont considérés comme moins élevés que quand ils reçoivent les meilleurs soins de soutien. Toutefois, en absence de donnée supportant une telle hypothèse, et parce que le nusinersen ralentit la progression de la maladie, considérer des coûts différents en fonction du traitement reçu constitue un double compte des bénéfiques. Pour cette raison, les coûts liés à l'état de mobilité sont considérés comme identiques, peu importe le traitement reçu.

De plus, la même limite quant aux valeurs d'utilité que celle concernant l'AS 5q de type II a été relevée. Ainsi, quel que soit l'ensemble de valeurs d'utilité choisi, le ratio coût-utilité incrémental augmente de façon significative pour l'AS 5q de type III.

Comme mentionné précédemment, l'ampleur de l'effet entre le nusinersen et l'absence de traitement sur les différents paramètres cliniques est hautement incertaine en ce qui concerne la perte de la mobilité ou son acquisition à long terme. Pour traduire cette incertitude, l'INESSS a retenu deux scénarios exploratoires, avec les résultats 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).

- Scénario optimiste : Considérant un avantage continu de l'acquisition de la marche et une réduction de la perte de mobilité jusqu'à 48 mois avec le nusinersen, le ratio coût-utilité incrémental est d'au moins 2 775 845 \$/QALY gagné.
- Scénario pessimiste : Considérant que l'avantage concernant la perte de mobilité et la possibilité d'acquisition de la marche avec le nusinersen ne vont pas au-delà de la donnée clinique (24 mois), le ratio coût-utilité incrémental est d'au moins 4 534 219 \$/QALY gagné.

Sur la base de la plus optimiste de ces deux analyses exploratoires, le nusinersen ne serait pas une option thérapeutique efficiente comparativement à l'absence de traitement. Il est important de rappeler que les ratios estimés constituent des mesures imparfaites de l'efficacité et qu'en l'absence de meilleures données cliniques, l'INESSS ne peut pas apprécier adéquatement cet aspect pour le nusinersen dans le traitement de l'AS 5q de type III. Notons que le coût de traitement avec ce médicament est important.

Patients présymptomatiques

En l'absence d'une modélisation soumise par le fabricant pour cette population, l'INESSS ne peut se prononcer sur l'efficacité du nusinersen chez les patients atteints d'AS 5q présymptomatique.

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)

La mise en place d'une procédure encadrant l'administration du nusinersen posera un défi important. Les cliniciens ont indiqué que l'introduction du nusinersen pourrait avoir une incidence sur la prestation de certains services offerts dans les milieux hospitaliers concernés. En effet, le traitement nécessite, entre autres, l'usage d'un plateau technique hospitalier et une allocation du temps sur la disponibilité de spécialistes qualifiés pour administrer la dose intrathécale de nusinersen. En raison de son mode d'administration, une équipe multidisciplinaire devra être mise en place afin de s'assurer d'un usage optimal de ce médicament.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant, visant le remboursement du nusinersen pour les patients atteints d'AS 5q de type II ou III. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de personnes atteintes d'AS 5q Type II Type III		49 30
Nombre de nouvelles personnes atteintes d'AS 5q Type II Type III		3 personnes 1 personne
Nombre total de personnes à traiter (3 ans) Type II Type III		52, 55 et 58 31, 32 et 33
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du nusinersen (3 ans) Type II Type III		50 %, 75 % et 85 % 50 %, 75 % et 85 %
COÛT DE TRAITEMENT		
Début du traitement des personnes atteintes d'AS 5q	Réparti tout au long de l'année	Au début de l'année
Correction de demi-année pour les nouvelles personnes atteintes d'AS 5q	Non	Oui

AS 5q : Amyotrophie spinale 5q; s.o. : Sans objet.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de patients, un impact budgétaire net sur trois ans de \$ est estimé sur le budget des établissements.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, certains paramètres ont été modifiés. Ceux présentés ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre de personnes atteintes d'AS 5q de type III : Selon les informations disponibles, il y aurait plutôt 31 personnes atteintes de ce type. Cette modification diminue les coûts estimés.
- Nombre de nouvelles personnes atteintes d'AS 5q : Selon les informations disponibles, il y aurait trois nouveaux cas d'AS 5q de type II diagnostiqués par année et un nouveau cas d'AS 5q de type III. Cette modification augmente les coûts estimés.
- Parts de marché du nusinersen : Sur la base de l'opinion d'experts, elles seraient sous-estimées. L'INESSS les a rehaussées, pour atteindre 85 % à la troisième année; cette modification augmente les coûts estimés.
- Début du traitement des personnes atteintes d'AS 5q : Le fabricant considère que les patients commenceraient de façon progressive le traitement, réparti à parts égales sur chacun des mois de l'année. L'INESSS considère plutôt que ces patients actuellement diagnostiqués commenceraient leur traitement au début de l'année. Cette modification augmente les coûts estimés.
- Correction de demi-année pour les nouvelles personnes atteintes d'AS 5q : Par convention, l'INESSS considère qu'un nouveau patient amorçant un traitement chronique commencerait son traitement en milieu d'année. Cette modification, appliquée seulement aux personnes nouvellement diagnostiquées, diminue les coûts estimés.

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).

Impacts budgétaires de la modification et de l'ajout d'une indication de paiement à Spinraza^{MC} à la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (AS 5q) de type II, de type III ou pré symptomatiques (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT NET				
Établissement ^a	29 382 000 \$	30 562 000 \$	31 568 000 \$	91 568 000 \$
Nombre de personnes	42	66	79	79 ^b
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^c			61 130 000 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^d			101 598 000 \$

- a Les analyses d'impact brut sont identiques aux analyses d'impact net car le nusinersen est fourni à l'hôpital et il ne remplace aucun autre traitement.
- 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 reprennent l'hypothèse du fabricant concernant les parts de marché des patients atteints d'AS 5q de type III, soit ■ %, ■ % et ■ % aux années 1, 2 et 3, respectivement.
- d Les estimations tiennent compte d'un nombre plus élevé de nouveaux patients atteints d'AS 5q de type II (cinq par année) et de parts de marché plus élevées pour le type III (60 %, 90 % et 99 % aux années 1, 2 et 3, respectivement).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'approximativement 91,6 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements sur les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue pour l'AS 5q présymptomatique et la modification de l'indication actuelle pour inclure l'AS 5q de type II et de type III au nusinersen. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 79 patients atteints d'AS 5q de type II ou de type III seraient traités au cours de ces années.

L'impact budgétaire net pourrait être supérieur à celui estimé, car il n'intègre pas les coûts générés par le traitement des patients présymptomatiques. En l'absence de données fiables, l'INESSS ne peut pas déterminer précisément le nombre de patients concernés annuellement par cette affection au Québec. Toutefois, il estime qu'il s'agit d'une valeur marginale. En effet, une partie des coûts induits par ces patients est déjà comptabilisée dans les analyses d'impact budgétaires du présent avis et de celui relatif aux patients atteints d'AS 5q de type I (INESSS 2017). De plus, les experts consultés pensent que peu de patients présymptomatiques seront diagnostiqués. En effet, non seulement il s'agit d'une maladie à transmission autosomique récessive, mais aussi, il a été constaté que la fratrie des familles concernées par la maladie est moins grande que celle des autres familles.

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

L'ajout d'une indication de paiement et la modification de celle reconnue du nusinersen, dont le coût de traitement individuel est très élevé, représentent, pour le système de santé québécois, un coût d'opportunité annuel moyen estimé à environ 30,5 M\$ pour le traitement d'environ 62 personnes. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre la modification de l'indication reconnue du médicament ainsi que l'ajout d'une seconde. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire; l'ajout de nouvelles indications à des médicaments coûteux à la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose donc un fardeau économique croissant. À cet effet, l'INESSS tient à préciser que les conséquences de cet impact budgétaire et de son coût d'opportunité pourraient toucher plus durement un petit nombre d'établissements, et ainsi représenter un pourcentage très important de leur budget. Afin de mettre en perspective ce coût d'opportunité annuel moyen et ce qu'il représente, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé.

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).

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication et à la modification de celle reconnue du nusinersen – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 30 522 667 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de l'AS 5q de type II, de type III ou présymptomatique	489 668 \$ par patient	62 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	72 \$/heure	423 926 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	68 841 \$/place	443 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	407 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	239 \$/jour	127 710 jours

AS : Amyotrophie spinale.

Perspective du citoyen

L'INESSS n'a effectué aucune consultation spécifique de citoyens pour l'évaluation de ce médicament. Par contre, la littérature scientifique consultée apporte un certain éclairage sur la position du citoyen quant à l'accès et au financement des médicaments dispendieux servant à traiter les patients atteints d'une maladie rare (Burgart 2018, King 2017, Prasad 2018 et Vukovic 2018).

L'arrivée d'un premier traitement modificateur de l'AS 5q est une très bonne nouvelle pour les patients, les proches aidants et les cliniciens. Il s'agit d'une avancée scientifique importante, qui fait cependant ressurgir un certain nombre de questions éthiques. Les préoccupations au sujet des coûts des médicaments ne sont pas nouvelles, mais elles se sont accentuées depuis l'arrivée sur le marché de plusieurs traitements innovateurs dont le niveau de preuve présente des lacunes, et dont le prix est extrêmement élevé. Les principaux éléments qui seront abordés dans cette section sont :

- l'incertitude quant aux effets cliniques d'un traitement récemment approuvé;
- les obstacles à l'accessibilité;
- les implications des coûts de traitement élevés.

Bien que le traitement par le nusinersen ait été jugé sûr et efficace lors des essais cliniques, l'incertitude persiste quant à sa sécurité et aux avantages à long terme dans un contexte de vie réelle puisque les essais cliniques ont été réalisés sur un petit groupe de patients soigneusement sélectionnés et pendant une courte durée. Comme ce médicament est le seul traitement modificateur de l'AS 5q, de nombreux patients seront prêts à prendre le risque dans l'espoir d'obtenir une stabilisation ou une amélioration de leur condition. Aider un patient et une famille à comprendre les différentes options ainsi que les risques et les avantages potentiels associés à chacun d'eux est un défi de taille et exigera une attention particulière des professionnels. Des données devront être colligées pour déterminer avec plus de précisions les effets indésirables à long terme ainsi que les gains, en particulier chez les patients atteints du type II non évalués dans l'étude CHERISH et ceux atteints du type III. Compte tenu de la rareté de la maladie, il pourra s'écouler de nombreuses années avant qu'émerge une connaissance précise des effets à long terme de ce traitement.

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 y aura des défis considérables quant à l'organisation des soins dans les centres hospitaliers spécialisés concernant la mise en place de l'encadrement nécessaire à l'administration du nusinersen. Pour l'instant, le nombre exact de patients qui choisiront de recevoir ce traitement est incertain. Les personnes admissibles, qui désirent recevoir le nusinersen, désireront être traitées rapidement afin de prévenir une perte motrice supplémentaire. En raison du nombre limité de centres de traitement, des problèmes de logistique sont à prévoir pour les patients et les familles qui demeurent en région. En effet, ceux-ci seront contraints de se rendre dans ces sites plusieurs fois par an, ce qui entraînera des frais et de l'absentéisme scolaire ou professionnel.

Les décideurs doivent évaluer et gérer leurs capacités à fournir des soins efficaces à tous leurs patients de manière pérenne. Le défi majeur est de donner rapidement accès à des thérapies dispendieuses pour lesquelles il y a une promesse de valeur thérapeutique, sans compromettre l'équité. Il est donc essentiel que pour un tel accès, les prix des médicaments soient proportionnels aux bénéfices réels qu'ils procurent. Nous ne savons pas encore si cela sera le cas pour le nusinersen. Les défis éthiques suscités par les médicaments tels que le nusinersen sont emblématiques de défis plus larges alors que nous sommes entrés dans l'ère des thérapies hautement coûteuses. Comment les payeurs réagiront-ils à l'autorisation de ce médicament et de quelle façon les hôpitaux assumeront-ils ces coûts? Il y a de bonnes raisons de croire que les citoyens manifesteront une préférence morale en faveur de choix favorisant le développement normal des personnes affectées. Si la compassion ne peut s'exercer en faisant abstraction des exigences d'équité et de justice, elle impose toutefois d'explorer de nouvelles voies, de nouvelles façons de répondre à l'exigence du raisonnable, dont la qualité de la preuve demeure un élément essentiel. Le modèle d'introduction avec suivi s'inscrit dans ce contexte. À la lumière de données cliniques colligées, les données recueillies serviront à réduire l'incertitude et à réévaluer la place du nusinersen dans la thérapie, en fonction de son efficacité à long terme.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription qui se sont prévalus de leur droit de vote sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à Spinraza^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des enfants atteints d'AS 5q au stade présymptomatique, et de modifier l'indication reconnue pour le traitement des personnes atteintes d'AS 5q du type I, pour y inclure le type II et le type III de la maladie, si certaines conditions sont remplies.

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

Motifs de la position unanime

- Des patients atteints d'AS 5q de type II et quelques patients atteints du type III ayant reçu le nusinersen ont présenté une amélioration cliniquement significative de leur fonction motrice par rapport à ceux qui recevaient une injection simulée, selon le HFMSE.
- Le devis de l'étude NURTURE, effectuée chez des sujets présymptomatiques susceptibles de développer le type I, II ou III, est de faible niveau de preuve. Cependant, les résultats préliminaires, évaluant la survie, la fonction respiratoire ainsi que la fonction motrice, sont

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).

jugés importants chez les présymptomatiques.

- Il est parfois difficile de classer les patients dans un type ou dans l'autre. Il est plus adéquat de considérer cette maladie comme un continuum et non comme un ensemble de types distincts et mutuellement exclusifs.
- Le profil d'innocuité du nusinersen est jugé favorable.
- Il est extrêmement difficile d'encadrer les conditions d'arrêt pour les personnes atteintes du type III. On possède trop peu d'informations sur leur développement moteur pour recourir aux échelles d'évaluation motrice. De plus, leur espérance de vie est normale et certaines de ces personnes n'auront jamais recours à une ventilation invasive permanente, contrairement à celles atteintes d'autres types. Néanmoins, dans un souci d'équité, le même critère d'arrêt est retenu pour tous les types. Les données colligées dans le cadre du suivi clinique permettront de mieux encadrer l'usage du nusinersen.
- L'efficacité du nusinersen n'a pu être évaluée adéquatement pour l'AS 5q de type II et de type III, compte tenu de la faiblesse des données cliniques. Toutefois, les résultats d'analyses exploratoires montrent qu'il ne serait pas une stratégie efficace comparativement aux meilleurs soins de soutien. En ce qui a trait au traitement des patients présymptomatiques, l'efficacité n'a également pu être évaluée par l'INESSS, en raison de l'absence d'un modèle pharmacoéconomique.
- Le nusinersen est un médicament très coûteux; son usage engendrerait sur le budget des établissements des coûts de l'ordre de 91,6 M\$ au cours de trois premières années, et ce, pour le traitement de 79 patients.
- L'ajout d'une indication et la modification de celle reconnue du nusinersen auront un impact significatif sur le budget d'un petit nombre d'établissements de santé du Québec. Cela représentera un coût d'opportunité majeur pour ces derniers.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'INESSS considère que le remboursement du nusinersen chez les patients atteints d'AS présymptomatique, de type II ou de type III, constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation est encadré par une indication reconnue qui favorise un usage approprié, si un suivi clinique est mis en place et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Un registre canadien déjà existant, le *Canadian Neuromuscular Disease Registry*, semble contenir les informations souhaitées et permettrait de satisfaire à la condition émise, soit la réalisation d'un suivi clinique des patients atteints de l'AS 5q de tous types. L'analyse de ces données permettra de confirmer, ou non, la valeur thérapeutique.
- Chaque réduction de 1 % du prix du nusinersen réduit de 915 680 \$ l'impact budgétaire net sur trois ans.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bastings EP.** Center for drug evaluation and research. summary review: Spinraza (nusinersen) injection. 2016. Available at: accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/209531Orig1s000SumR.pdf. Accessed June 20, 2018.

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).

- **Bladen CL, Thompson R, Jackson JM, et coll.** Mapping the differences in care for 5,000 spinal muscular atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. *J Neurol* 2014;261(1):152-63.
- **Burgart AM, Magnus D, Tabor HK, et coll.** Ethical challenges confronted when providing nusinersen treatment for spinal muscular atrophy. *JAMA Pediatr* 2018;172(2):188-92.
- **Chiriboga CA, Darras BT, Montes J, et coll.** Nusinersen in treatment-naïve children with later-onset spinal muscular atrophy (SMA): efficacy results from a phase 1b/2a multicenter study (CS2) and its open-label extension (CS12). [Abstract 54]. Affiche présentée au congrès annuel de la société mondiale du muscle, 29 juin-2 juillet 2017, Orlando, FL, USA.
- **De Vivo DC, Hwu WL, Reyna SP, et coll.** Nusinersen 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.
- **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.** Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy ENDEAR. *N Engl J Med* 2017; 377(18):1723-32.
- **King NMP, Bishop CE.** New treatments for serious conditions: ethical implications. *Gene Ther* 2017;24(9):534-8.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Spinraza^{MC}-Amyotrophie spinale 5q. Québec, Qc : INESSS; 2017. Disponible à : https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_2017/Spinraza_2017_12.pdf?sword_list%5B0%5D=spinraza&no_cache=1.
- **Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et coll.** Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2018;378(7):625-35.
- **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.
- **Prasad V.** Nusinersen for spinal muscular atrophy, are we paying too much for too little? *JAMA pediatr* 2018;172(2):123-5.
- **Swoboda KJ, De VIVO DC, Bertini E et coll.** Nusinersen in infants who initiate treatment in a presymptomatic stage of spinal muscular atrophy (SMA) : interim efficacy and safety results from the phase 2 NURTURE study. Présentation orale au congrès annuel de la société du muscle mondial, 2-6 octobre 2018, Mendoza, Argentine.
- **Swoboda KJ, Scott CB, Reyna SP et coll.** Phase II Open Label Study of Valproic Acid in Spinal Muscular Atrophy. *PLoS One* 2009; 4(5): e5268. doi: 10.1371.
- **Vukovic S, McAdam L, Zlotnik-Shaul R, et coll.** Putting our best foot forward: clinical, treatment-based and ethical considerations of nusinersen therapy in Canada for spinal muscular atrophy. *J Paediatr Child Health* [En ligne publiée le 23 septembre 2018]. 2018 Sep 23. doi: 10.1111/jpc.14226.

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).