

ALBRIOZA^{MC}

Sclérose latérale amyotrophique

Avis transmis au ministre en juin 2022

Marque de commerce : Albriozza

Dénomination commune : Phénylbutyrate de sodium/ursodocoltaurine

Fabricant : Amylyx

Forme : Poudre orale

Teneur : 3 g – 1 g

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Albriozza^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA), car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Albriozza^{MC} est une association de 2 médicaments soit le phénylbutyrate de sodium (PB) et l'ursodocoltaurine (TURSO). Il s'agit d'une poudre à diluer qui s'administre par voie orale ou via une sonde d'alimentation 2 fois par jour et agirait en diminuant la mort des cellules neuronales bien que son mécanisme d'action ne soit pas clairement élucidé. Ce médicament a reçu un avis de conformité conditionnel de Santé Canada, dans l'attente de résultats d'efficacité et d'innocuité d'études confirmatoires. À titre informatif, une étude de phase 3 d'une durée de 48 semaines comparant l'association PB/TURSO à un placebo pour le traitement de la SLA (NCT05021536) est en cours. Albriozza^{MC} est indiqué pour « le traitement des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation d'Albriozza^{MC} par l'INESSS, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada et réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné sur Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Au Canada, il y aurait environ 3 000 personnes atteintes de SLA et 2 nouveaux cas par 100 000 habitants sont diagnostiqués chaque année (Hodgkinson 2018). L'âge moyen d'apparition de la SLA est d'environ 60 ans et les hommes sont légèrement plus à risque de développer cette maladie que les femmes (Hodgkinson 2018, Orphanet 2011). La majorité des cas sont sporadiques, mais une composante familiale est présente chez 5 à 10 % des cas (Orphanet 2011).

La SLA est une maladie dégénérative dont la présentation clinique est hétérogène. Son mécanisme physiopathologique n'est pas complètement élucidé et différents facteurs génétiques et moléculaires, de même que le stress oxydatif, pourraient être en cause. Cette maladie affecte les motoneurones du cortex, du tronc cérébral et de la moelle épinière. Les patients atteints développent progressivement une faiblesse des membres et des muscles responsables de la déglutition et de la respiration, avec atrophie, spasticité, perte de poids et, ultimement, une paralysie totale. La présentation la plus commune est une atteinte motrice (70 % des patients) et la forme bulbaire se produit chez environ 25 % des patients. De plus, un trouble cognitif se présente chez la moitié des cas (Shoesmith 2020). À mesure que la maladie évolue, les patients perdent leur autonomie. La majorité d'entre eux décède moins de 5 ans après le début des symptômes (survie médiane au Canada de 36,5 mois selon Hodgkinson 2018) et seuls 10 % des patients survivent plus de 10 ans (Shoesmith 2020, ALS Canada 2018). Les patients avec une présentation initiale bulbaire, c'est-à-dire une atteinte des muscles responsables de l'élocution, de la déglutition et de la respiration, ont une espérance de vie habituellement plus limitée. À cela s'ajoutent d'autres facteurs de mauvais pronostic tels un déclin de la fonctionnalité rapide, une perte de poids prononcée, la présence de démence frontotemporale, l'âge avancé et une faible capacité vitale forcée (Masrori 2020).

Le diagnostic repose notamment sur l'évaluation clinique par un neurologue, l'électromyogramme et l'exclusion d'autres maladies apparentées. Il peut y avoir un délai de plusieurs mois entre la faiblesse initiale et le diagnostic (ALS Canada 2018) et il est estimé être de 15 mois au Québec (Hodgkinson 2018). Il n'y a pas de biomarqueur établi (EMA 2016) bien que les chercheurs soient encouragés d'en inclure dans les études cliniques qui évaluent des traitements modificateurs de la maladie (van der Berg 2019).

Deux médicaments pour le traitement de la maladie sont inscrits sur les listes selon certaines conditions : le riluzole (Rilutek^{MC} et versions génériques), un traitement oral qui ciblerait l'activité du glutamate, et l'édaravone (Radicava^{MC}), un médicament qui s'administre par voie intraveineuse qui diminuerait le stress oxydatif. Des traitements symptomatiques sont également disponibles tels des anticholinergiques, des mucolytiques, des antagonistes des β récepteurs, des analgésiques, des antidépresseurs et des antispasmodiques. À cela s'ajoute une approche multidisciplinaire qui inclut notamment un support nutritionnel, respiratoire et psychosocial (Shoesmith 2020).

Besoin de santé

La SLA est une maladie neurodégénérative mortelle qui progresse rapidement et pour laquelle les options thérapeutiques se limitent au riluzole, un médicament qui a un effet modeste sur la survie des patients, et à l'édaravone qui permet de ralentir le déclin fonctionnel chez un sous-groupe de patients au stade initial de la maladie. Ainsi, des options thérapeutiques supplémentaires efficaces et bien tolérées qui maintiennent la fonctionnalité, améliorent la qualité de vie des patients ou de leurs proches, augmentent la survie ou ralentissent l'évolution de la maladie sont nécessaires afin de combler le grand besoin de

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

santé. De plus, il n'y a pas de traitement curatif et, à cet égard, de futures avenues thérapeutiques sont souhaitées.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude CENTAUR (Paganoni 2020) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une analyse des données à long terme (Paganoni 2021) de même que des résultats non publiés ont également été considérés.

Étude CENTAUR

Il s'agit d'un essai de phase 2 multicentrique, à répartition aléatoire et à double-insu qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association PB/TURSO à celles d'un placebo. Il a été réalisé sur 137 patients ayant eu un diagnostic définitif de SLA sporadique ou familiale selon les critères El-Escorial révisés (Brooks 2000). Pour être admis, les patients devaient être âgés de 18 à 80 ans, avoir une capacité vitale lente (CVL) supérieure à 60 % de la valeur prédite et des symptômes de la maladie apparus depuis 18 mois ou moins. Les patients ayant une trachéostomie, une cholécystectomie ou des troubles biliaires étaient exclus. L'utilisation de traitements concomitants dont le riluzole et l'édaravone étaient permis. La répartition aléatoire a été effectuée sans stratification. Les patients ont été répartis selon un ratio 2:1 pour recevoir par voie orale 2 fois par jour soit un sachet de l'association PB/TURSO 3 g – 1 g ou un placebo correspondant, durant 24 semaines.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation du taux de déclin (pente) du score total de l'échelle *ALS Functional Rating Scale Revised* (ALSFERS-R) après 24 semaines de traitement. Les paramètres secondaires clés sont le déclin de la force musculaire mesurée par l'appareil *Accurate Test of Limb Isometric Strength* (ATLIS), le déclin des taux plasmatiques de la sous-unité H du neurofilament axonal phosphorylé (pNF-H), le déclin de la CVL et la survie (composite de décès, trachéotomie et ventilation permanente assistée). Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1, ces paramètres ont été testés selon une approche hiérarchisée. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter (ITT) modifiée qui inclut tous les patients répartis aléatoirement ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant au moins une valeur du score ALSFRS-R obtenue après la répartition aléatoire, sont présentés au tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude CENTAUR (Paganoni 2020)

Paramètre d'évaluation	PB/TURSO (n = 87)	Placebo (n = 48)	Différence ou RRI (valeur p ou IC95 %)
Variation de la pente du score total ALSFRS-R (points) ^{a,b}	-1,24	-1,66	0,42 (p = 0,03) ^c
Déclin de la force musculaire isométrique (% de la valeur prédite normale) ^{a,d}	-3,03	-3,54	0,51 (p = 0,11)
Déclin des taux plasmatiques de pNF-H (pg/ml) ^a	3,58	-2,34	5,92 ^e
Déclin de la capacité vitale lente (CVL) (% de la valeur prédite normale) ^a	-3,10	-4,03	0,93 ^e
Décès ou équivalent ^f (% de patients)	2,8	4,4	0,63 (0,11 à 3,2)

ALSFRS-R : *ALS Functional Rating Scale Revised*; CVL : Capacité vitale lente; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; PB/TURSO : Association de phénylbutyrate de sodium 3 g et d'ursodocoltaurine 1 g; pNF-H : Sous-unité H du neurofilament axonal phosphorylé; RRI : Rapport de risques instantanés; SLA : sclérose latérale amyotrophique

a Moyenne des moindres carrés par mois après 24 semaines de traitement.

b L'échelle *ALS Functional Rating Scale Revised* (ALSFRS-R) consiste en 12 questions évaluant la motricité fine, la motricité globale, et les fonctions bulbares et pulmonaires des patients atteints de SLA. Chaque élément est noté de 0 à 4, un score élevé représentant une plus grande capacité fonctionnelle. Le score total oscille de 0 à 48 points.

c Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,05.

d Mesuré à l'aide de l'appareil *Accurate Test of Limb Isometric Strength* (ATLIS) à au moins 2 reprises pour chaque groupe musculaire.

e La valeur p n'est pas rapportée, car la stratégie d'analyse statistique hiérarchique a échoué.

f Tient compte du temps avant mortalité de toute cause et inclut le recours à la ventilation permanente assistée (durant plus de 22 heures par jour pendant plus de 7 jours) et la trachéotomie.

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

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable, sans risque de biais élevé selon l'évaluation effectuée à l'aide de l'outil *Revised Cochrane risk-of-bias tool* (Sterne 2019) sauf pour une erreur dans la séquence de répartition aléatoire et la présence de données manquantes. Toutefois, selon une analyse de sensibilité effectuée *a posteriori* qui exclut les données des 25 patients concernés par l'erreur dans la séquence de répartition, celle-ci ne semble pas avoir affecté les résultats de l'analyse primaire.
- La répartition aléatoire n'a pas été stratifiée selon des facteurs pronostics pertinents (p. ex. signes bulbares, délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic, prise de traitements concomitants) (EMA 2016). Toutefois, l'analyse primaire a été ajustée pour l'âge et la valeur initiale de la pente ALSFRS-R, ce qui est approprié. Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'effet de la prise de traitements concomitants. Le statut cognitif des patients n'est pas mentionné et il pourrait avoir un impact sur la fonctionnalité (van der Berg 2019).
- L'étude inclut un nombre suffisant de patients, vu le calcul de la taille d'échantillonnage effectué au préalable et en considérant qu'il s'agit d'une maladie rare et d'une étude de phase 2. Une étude confirmatoire de phase 3 nécessiterait un échantillon plus grand. De plus, il y a un taux d'attrition non négligeable (environ 20 à 25 %) bien que typique dans cette maladie (FDA 2017). Les experts consultés sont d'avis que le goût amer du médicament aurait pu contribuer à l'interruption du traitement par certains patients, bien que non évalué formellement.
- Le paramètre principal de l'étude est adéquat, car le ralentissement du déclin de la fonctionnalité est un aspect souhaité de la gestion de la maladie. Cependant, l'analyse tient compte d'une pente

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

du déclin et non de la variation absolue du score ALSFRS-R tel qu'évalué le plus fréquemment en pratique. L'échelle ALSFRS-R utilisée pour évaluer la capacité fonctionnelle des patients est validée et reconnue. Le modèle utilisé pour analyser le paramètre principal (modèle à mesures répétées à effet mixte avec valeur initiale partagée, ajusté pour l'âge et la valeur initiale de la pente ALSFRS-R) tient compte de variables pertinentes. De plus, des analyses de sensibilité pour tenir compte des données manquantes et des décès ont été effectuées. Toutefois, la FDA recommande depuis 2019 une analyse selon les rangs combinant la survie et la fonctionnalité afin de tenir compte de l'effet confondant des décès sur le paramètre principal (FDA 2019).

- Les paramètres secondaires évaluent également des éléments importants de la maladie, notamment le délai avant le décès, la trachéotomie ou la ventilation assistée permanente. Toutefois, en pratique, la force musculaire n'est pas évaluée selon la méthodologie ATLAS bien que la CVL soit utilisée pour mesurer la fonction respiratoire. Les biomarqueurs ne sont pas dosés en pratique. L'impact du traitement sur la qualité de vie des patients, qui sont des bénéfices recherchés en pratique, n'ont pas été évalués dans cette étude.
- Les caractéristiques des patients sont suffisamment détaillées et globalement bien balancées entre les groupes. Toutefois une proportion plus importante de patients est atteinte de la forme bulbaire dans le groupe recevant l'association PB/TURSO (30 % contre 21 %) et plus de patients reçoivent notamment de l'édaravone dans le groupe placebo (50 % contre 25 %). Ces différences auraient pu influencer les résultats, mais en faveur du groupe placebo.
- La durée de la phase à double insu de l'étude est acceptable pour juger de l'efficacité et de l'innocuité à court terme du traitement. Elle est toutefois insuffisante pour évaluer l'effet du traitement sur la fonctionnalité à long terme ou pour démontrer un bénéfice du traitement sur la survie des patients.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- La majorité des patients sont des hommes (69 %), ont environ 58 ans d'âge moyen, sont majoritairement caucasiens (95 %) et environ le quart est atteint de la forme bulbaire, ce qui reflète la population atteinte au Québec. De plus, ils ont des symptômes de la maladie depuis environ 13 mois, un score moyen initial à l'échelle ALSFRS-R de près de 36 points et un taux de progression avant le début de l'étude de 0,94 point par mois selon cette échelle. La majorité des patients recevaient un traitement concomitant (77 %) dont le riluzole (71 %), l'édaravone (34 %) ou les 2 (28 %) ce qui reflète également la pratique locale. Les patients ayant un diagnostic probable sont toutefois exclus, ce qui ne serait pas le cas en pratique clinique. Cependant, les cliniciens sont d'avis que ces derniers ne répondraient pas différemment au traitement que ceux ayant un diagnostic définitif. De surcroît, le déclin de la fonctionnalité observé de 1,66 point par mois sur l'échelle ALSFRS-R dans le groupe recevant le placebo suggère une cohorte de patients progressant plus rapidement que la moyenne qui est d'environ 1 point par mois (Castrillo-Viguera 2010). Il est possible, selon un des cliniciens consultés, qu'une étude de plus longue durée soit nécessaire afin d'évaluer l'effet du traitement sur des patients progressant moins rapidement.

Les résultats démontrent que, comparativement à un placebo, un traitement par l'association PB/TURSO durant 24 semaines ralentit la détérioration fonctionnelle d'environ 25 % tel que mesuré par l'échelle ALSFRS-R. Bien qu'aucune différence minimale cliniquement significative formelle n'a pu être répertoriée, une variation d'au moins 20 à 25 % de la pente du score ALSFRS-R dans le temps est considérée comme cliniquement importante dans la littérature scientifique (Castrillo-Viguera 2010). De plus, selon les experts

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

consultés, la variation absolue observée de 2,32 points en faveur de l'association PB/TURSO comparativement au placebo (-6,86 contre -9,18 points, respectivement) est considérée comme cliniquement pertinente en pratique, bien que modeste, puisque chaque différence d'un point sur l'échelle ALSFRS-R reflète un changement de l'état fonctionnel du patient. Cette différence correspond à peu près également à celle observée dans l'étude pivot ayant évalué l'efficacité de l'édaravone (Writing Group 2017). Il importe de mentionner qu'en raison d'un taux d'attrition non négligeable, l'analyse primaire à 24 semaines sur la population ITT modifiée comporte des données manquantes qui n'ont pas été imputées (considérées comme *missing at random*) ce qui limite la certitude du résultat obtenu. De plus, il est difficile de quantifier l'ampleur du bénéfice pouvant être attribué à l'association PB/TURSO, car les trois-quarts des patients recevaient un traitement concomitant. Cette approche d'ajout du traitement aux traitements usuels est toutefois appropriée dans un contexte de maladie rapidement évolutive et mortelle comme la SLA. De plus, les résultats des analyses corrigeant pour la prise de traitements concomitants abondent dans le même sens que le résultat principal. Il importe de mentionner que bien que le riluzole devait être à dose stable avant le début de l'étude, l'ajout d'édaravone après le début de l'étude était permis ce qui rend difficile l'interprétation des données de ce sous-groupe de patients. Parmi les domaines de l'échelle ALSFRS-R, le bénéfice le plus important a été observé à la motricité fine selon une analyse exploratoire.

Les résultats sur les paramètres d'évaluation secondaires ne démontrent pas de différence statistiquement significative en faveur de l'association PB/TURSO puisque la séquence hiérarchisée de l'analyse a échoué au premier niveau. Toutefois, les différences notées pour la force musculaire et la fonction pulmonaire appuient numériquement le résultat principal bien que leur signification clinique ne soit pas déterminée. En ce qui concerne le biomarqueur pNF-H, les résultats n'abondent pas dans le sens de ceux du paramètre principal. Pour la survie, un gain en faveur de l'association PB/TURSO n'a pu être démontré.

Quant à l'innocuité, il y a une proportion similaire de patients (environ 97 %) ayant rapporté au moins un effet indésirable dans chaque groupe. Parmi les plus fréquents dans le groupe ayant reçu l'association PB/TURSO par rapport au groupe placebo, il y a notamment les troubles gastrointestinaux (67 % contre 60 %) telles la diarrhée (21 % contre 17 %), la nausée (18 % contre 13 %) et l'hypersécrétion salivaire (11 % contre 2 %); les étourdissements (10 % contre 4 %) et la dyspnée (10 % contre 8 %). Le pourcentage d'effets sérieux est moins élevé dans le groupe ayant reçu l'association PB/TURSO que celui du placebo (12 % contre 17 %). Toutefois, il y a plus de patients qui ont interrompu l'association PB/TURSO que le placebo (19 % contre 8 %) notamment en raison de la diarrhée (6 % contre 0 %). Finalement, il y a eu 7 décès dont 5 dans le groupe recevant l'association PB/TURSO. Parmi ces décès, 5 étaient causés par une insuffisance respiratoire dont 3 dans le groupe recevant l'association PB/TURSO. Il y a eu un décès en raison de diverticulite et un autre causé par un hématome sous-dural. Il importe de mentionner que le profil d'innocuité aurait pu être influencé par la prise de traitements concomitants. Somme toute, l'innocuité de l'association PB/TURSO semble acceptable lorsqu'elle est administrée à court terme. La nausée pourrait être problématique, entre autres, chez les patients ayant une présentation bulbaire selon un des experts consultés.

Phase de prolongation

Les patients ayant terminé la période à double insu de 6 mois ont pu poursuivre un traitement en mode ouvert par l'association PB/TURSO pendant une durée maximale de 132 semaines. L'analyse

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

intermédiaire des données, obtenues après une durée médiane de traitement de 1,9 ou 8,8 mois (Paganoni 2021), selon le traitement reçu dans la phase initiale de l'étude, et les résultats complets non publiés, ont été fournis par le fabricant. Au total, 90 personnes ont participé à cette phase de prolongation. En plus des éléments soulevés précédemment quant à la validité de l'étude, ceux qui suivent s'ajoutent :

- Le devis ouvert et l'absence de groupe en parallèle limitent l'interprétation des résultats obtenus.
- Un taux d'attrition non négligeable ajoute une incertitude aux résultats présentés.
- L'étude n'a pas la puissance requise pour évaluer la survie. De plus, celle-ci est un paramètre composé ce qui rend l'interprétation des résultats difficile.

Ainsi, la portée clinique des résultats d'efficacité de cette phase est grandement limitée. En ce qui concerne les données d'innocuité à long terme, le profil est acceptable et semblable à celui préalablement décrit.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation de l'association PB/TURSO, l'INESSS a reçu 4 communications de patients et une de la Société de la sclérose latérale amyotrophique du Québec (SLA Québec).

SLA Québec rapporte les résultats du sondage de SLA Canada mené en 2021 auprès de plus de 600 personnes atteintes de SLA et de leurs proches aidants dont environ une centaine de québécois. Les principaux constats relevés sont les suivants :

- La plupart des répondants sont âgés de plus de 55 ans et parmi les patients, la majorité a reçu le diagnostic de SLA dans les 2 dernières années.
- Les patients atteints de SLA rapportent plusieurs symptômes qui apparaissent progressivement notamment des troubles respiratoires, de l'étouffement, de la perte de poids, des troubles de langage, de la fatigue et une mobilité réduite. Afin de pallier ces problèmes qui limitent les activités de la vie quotidienne, les patients ont généralement recours à plusieurs appareils (p. ex. lit d'hôpital, ventilation non invasive, tube d'alimentation, fauteuil roulant). Les patients rapportent être grandement affectés par une autonomie et une vie sociale limitées ainsi que par la perte d'emploi.
- Les répondants mentionnent ressentir de la « détresse psychologique » en raison d'une « vie totalement transformée » et déplorent le peu de soutien offert. La qualité de vie des proches est également grandement diminuée. Ces derniers ressentent souvent un épuisement physique, de l'anxiété et des problèmes financiers non négligeables. La SLA est d'ailleurs qualifiée par les répondants comme une « succession de deuils ».
- Plusieurs patients sont incertains si les traitements modificateurs de la maladie présentement homologués au Canada permettent d'avoir un effet sur leur maladie de façon significative, mais la majorité rapporte qu'ils sont bien tolérés. Certains patients ont exprimé des difficultés liées à l'administration intraveineuse de l'edaravone. Les patients ont recours également à plusieurs médicaments pour contrôler la multitude de manifestations cliniques de la maladie et à des remèdes naturels et du cannabis. Certains patients participent à des essais cliniques évaluant des traitements autres que l'association PB/TURSO.
- Les répondants désirent de nouveaux traitements qui permettraient de maintenir leur fonctionnalité et autonomie, qui pourraient renverser les symptômes, retarder la progression et augmenteraient la survie.

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

- Parmi les patients sondés, 10 ont eu recours à l'association PB/TURSO. La majorité de ceux-ci ont reçu le traitement via un essai clinique, tandis qu'un nombre plus restreint y a eu accès par usage compassionnel du fabricant ou via le Programme d'accès spécial de Santé Canada. Comparativement aux autres traitements, certains patients ont l'impression que le médicament « ralentissait la progression de la maladie et préservait fort probablement leurs habiletés à parler et à respirer ». Les patients rapportent majoritairement peu d'effets indésirables, mais déplorent le goût.

Les patients ayant envoyé une communication à l'INESSS mentionnent notamment avoir beaucoup de difficulté à accomplir leurs activités de la vie quotidiennes et dépendent de leurs proches. Ils se sentent isolés, tristes et comme des « morts vivants ». La maladie a entraîné également un fardeau économique important pour eux et leurs proches. La plupart reçoivent le riluzole et l'édaravone, mais sont incapables d'en juger l'efficacité. L'administration de ce dernier est quand même qualifiée de « demandante ». Ils souhaitent des traitements efficaces permettant de limiter voire améliorer leur condition. Selon un patient « chaque médicament qui ralentit cette progression améliore donc la qualité de vie des personnes atteinte, augmente le temps qu'elle pourra continuer à travailler et à contribuer à la société ». Il ajoute également que toute préservation d'autonomie d'une personne atteinte de la SLA a des répercussions favorables pour la société en utilisant moins de ressources et « il ne faut jamais sous-estimer un ralentissement “mineur” de cette dégénérescence... ». Quant à l'association PB/TURSO, les patients demandent qu'elle soit offerte le plus rapidement possible dans l'espoir de pouvoir ralentir la progression de cette maladie hautement invalidante et mortelle. D'ailleurs un patient mentionne que « chaque petit prolongement dans le temps rapproche les gens atteints d'un traitement curatif ».

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a pas reçu de communication de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

La SLA est une maladie grave au mauvais pronostic. Il y aurait environ 400 patients actuellement diagnostiqués au Québec, mais les cliniciens observent une diminution de la prévalence de la maladie depuis l'accès à l'aide médicale à mourir. En pratique, les patients sont traités dès suspicion ou diagnostic clinique d'un spécialiste en troubles neuromusculaires. Les cliniciens estiment que le diagnostic se pose généralement 9 à 12 mois après l'apparition des premiers symptômes. L'arsenal thérapeutique se limite à la prise en charge par une équipe multidisciplinaire, des médicaments pour soulager certains symptômes de la maladie ainsi que l'édaravone et le riluzole, qui pourrait ralentir la progression de la maladie et prolonger de 2 à 3 mois la survie des patients, respectivement. Ces traitements sont globalement bien tolérés. De nouveaux traitements sont nécessaires et malgré les recherches, aucun médicament autre que l'édaravone n'a démontré un bénéfice clinique depuis la commercialisation du riluzole, le premier médicament approuvé pour la SLA. Ainsi, il y a un besoin pour des traitements complémentaires avec des mécanismes d'action variés qui ralentissent la progression de la maladie de façon importante et augmentent l'espérance de vie. Des thérapies géniques ciblées sont également souhaitées. Les cliniciens consultés ont de l'expérience clinique avec l'association PB/TURSO. Selon eux, bien que les résultats démontrés dans l'essai CENTAUR soient modestes quant au ralentissement de la détérioration fonctionnelle, ils voudraient pouvoir offrir l'association PB/TURSO aux patients en ajout aux 2 autres traitements homologués. Le médicament est généralement bien toléré mis à part son goût amer.

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

Lors de ses travaux, l'INESSS a également consulté des commentaires recueillis par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) auprès du Réseau canadien de recherche sur la SLA (Canadian ALS Research Network ou CALS), composé de 10 membres de partout au Canada, incluant 5 neurologues québécois. Ces commentaires étaient similaires à ceux des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Il y a un besoin pour un traitement curatif avant tout pour cette maladie hautement invalidante et mortelle. En attendant ce dernier, il y a un besoin des traitements complémentaires qui ralentissent la progression de la maladie de façon importante et augmentent l'espérance de vie.
- Les données évaluées proviennent d'une seule étude de phase 2 d'une durée de seulement 6 mois et dont la prise de traitements concomitants n'a pas été stratifiée.
- Les données de cette étude suggèrent un bénéfice de l'association PB/TURSO sur le ralentissement du déclin de la fonctionnalité à court terme pour une population de patients ayant une maladie rapidement évolutive. Elles sont toutefois empreintes d'incertitude notamment en raison de la taille d'échantillon et des données manquantes. De plus, l'effet du traitement sur la survie n'a pu être démontré en raison du devis ouvert, de l'absence de groupe en parallèle et du taux d'attrition non négligeable, entre autres. D'autres études seront nécessaires pour démontrer la place de ce traitement et les efforts de recherche devraient être poursuivis.
- L'innocuité à court terme est somme toute acceptable.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ayant exercé leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de l'association de phénylbutyrate de sodium (PB) et d'ursodoxicoltaurine (TURSO) n'est pas démontrée pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Lors de la délibération, les membres du comité ont insisté sur le grand besoin de santé non comblé et sur l'importance de disposer de traitements qui permettent soit une amélioration fonctionnelle, soit un ralentissement de la progression de cette maladie jusqu'à maintenant incurable.

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

Motifs de la position majoritaire

- Bien que le besoin de santé soit grand, les données actuelles ne permettent pas à la majorité des membres de conclure que l'association PB/TURSO puisse y pallier.
- Les membres sont d'avis que les résultats sont empreints d'incertitude. Ils justifient cette position par la provenance de résultats d'une seule étude disponible de phase 2, la quantité de données manquantes et l'absence de stratification selon la prise de traitements concomitants.

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

- Les paramètres secondaires clés évaluant des éléments importants de la maladie comme le délai avant le décès, la trachéotomie ou la ventilation assistée permanente n'ont pas atteint le seuil de signification statistique ce qui ajoute de l'incertitude sur l'ampleur de l'effet observé.
- Les membres déplorent que l'effet bénéfique du traitement sur la qualité de vie des patients n'ait pas été évalué.
- L'effet sur la survie n'est pas démontré, selon les membres, puisque les données proviennent d'une phase de prolongation de l'étude de phase 2 sans la puissance requise, avec un devis ouvert, à bras unique et avec un taux d'attrition important.
- Une étude de phase 3 est en cours. Elle adresse les limites relevées ci-haut et la date d'achèvement primaire prévue est dans moins de 2 ans. Les membres considèrent que cette étude confirmatoire est requise afin de démontrer l'efficacité à plus grande échelle de l'association PB/TURSO.

Motifs de la position minoritaire

- Pour certains membres, l'association PB/TURSO semble efficace pour ralentir la détérioration fonctionnelle de patients atteints de SLA en phase initiale. Ils s'appuient sur l'opinion exprimée par certains experts qui évoquent que l'effet, bien que modeste, est cliniquement significatif et comparable à celui conféré par l'édaravone.
- Bien que les données actuellement disponibles doivent être interprétées avec prudence vu les limites de l'étude et de sa phase de prolongation, certains sont plus enclins à en reconnaître les bénéfices. Bien que la donnée soit non statistiquement significative, la possibilité que l'association PB/TURSO puisse prolonger la survie des patients atteints de cette maladie dégénérative grave est un argument favorable pour eux.
- Deux seules options thérapeutiques sont actuellement inscrites sur les listes pour le traitement de cette maladie invalidante et mortelle. L'association PB/TURSO représente un choix supplémentaire qui pourrait combler une partie d'un grand besoin de santé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **ALS Canada.** A guide to ALS patient care for primary care physicians. Disponible à : <https://als-quebec.ca/a-guide-to-als-patient-care-for-primary-care-physicians-als-society-of-canada/>
- **Brooks BR, Miller RG, Swash M, et coll.** El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1(5):293-9.
- **Castrillo-Viguera C, Grasso DL, Simpson E, et coll.** Clinical significance in the change of decline in ALSFRS-R. *Amyotroph Lateral Scler* 2010;11(1-2):178-80.
- **European Medicines Agency (EMA).** June 2016. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). EMA/CHMP/40105/2013. [En ligne. Page consultée le 18 février 2022]. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-amyotrophic-lateral-sclerosis_en.pdf
- **FDA.** August 2017. Drug Development for Amyotrophic Lateral Sclerosis Guidance for Industry. [En ligne. Page consultée le 18 février 2022]. Disponible à : <https://www.als.org/sites/default/files/2020-07/Drug-Development-for-Amyotrophic-Lateral-Sclerosis-Guidance-for-Industry-August-2017.pdf>
- **FDA.** September 2019. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry. [En ligne. Page consultée le 18 février 2022]. Disponible à : <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/amyotrophic-lateral-sclerosis-developing-drugs-treatment-guidance-industry>

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

- **Hodgkinson VL, Lounsberry J, Mirian A, et coll.** Provincial differences in the diagnosis and care of amyotrophic lateral sclerosis. *Can J Neurol Sci* 2018;45:652-9.
- **Masrori P, Van Damme P.** Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *Eur J Neurol.* 2020;27(10):1918-29.
- **Orphanet.** Mai 2011. Sclérose latérale amyotrophique. [En ligne. Page consultée le 18 février 2022]. Disponible à : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=803
- **Paganoni S, Hendrix S, Dickson SP, et coll.** Long-term survival of participants in the CENTAUR trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2021;63(1):31-9.
- **Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, et coll.** Trial of sodium phenylbutyrate–taurursodiol for amyotrophic lateral sclerosis. *NEJM* 2020;383:919-30.
- **Shoesmith C, Abrahao A, Benstead T, et coll.** Canadian best practice recommendations for the management of amyotrophic lateral sclerosis. *CMAJ* 2020;192:E1453-68.
- **Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et coll.** RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898.
- **van den Berg LH, Sorenson E, Gronseth G, et coll.** Revised Airlie House consensus guidelines for design and implementation of ALS clinical trials. *Neurology* 2019;92:e1610-23.
- **Writing Group on behalf of the edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group.** Safety and efficacy of edaravone in well-defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;16(7):505–12.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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