Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

ALBRIOZA[MC]

Sclérose latérale amyotrophique

Avis transmis au ministre en juin 2024

Marque de commerce : Albrioza
Dénomination commune : Phénylbutyrate de sodium/ursodoxicoltaurine
Fabricant : Amylyx
Forme : Poudre orale
Teneur : 3 g – 1 g

Retrait de l'inscription

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de retirer Albrioza[MC] des listes des médicaments.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Albrioza[MC] est une association de phénylbutyrate de sodium et d'ursodoxicoltaurine (PB/TURSO). Il est indiqué pour « le traitement des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) », et a reçu une autorisation de mise en marché conditionnelle de Santé Canada en 2022, dans l'attente des résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique, notamment les résultats de l'essai de phase III de 48 semaines contre placebo PHOENIX (NCT05021536). L'association PB/TURSO est actuellement inscrite à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Bref historique

Juin 2022	Refus d'inscription
Février 2023	Inscription – Avec conditions

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

La présente réévaluation est réalisée à l'initiative de l'INESSS, en réaction à la communication par le fabricant des résultats de l'étude PHOENIX et à l'annonce de son intention de retirer Albrioza[MC] des marchés canadien et américain (Amylyx 2024).

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).

En 2023, l'INESSS a recommandé l'inscription avec conditions d'Albrioza[MC] (INESSS 2023) sur la base des résultats de l'étude de phase II CENTAUR (Paganoni 2020), de sa phase de prolongation (Paganoni 2021, Paganoni 2022a), des données de modélisation de survie publiées (Paganoni 2022b) et des analyses *post hoc* non publiées. Malgré l'incertitude entourant les données alors évaluées, tant sur le bénéfice fonctionnel que sur la survie, il avait été jugé qu'Albrioza[MC] pourrait contribuer à combler le grand besoin de santé des patients atteints de SLA.

Données cliniques additionnelles

Les résultats de l'étude PHOENIX, essai de phase III multicentrique réalisé sur 664 patients adultes, ont récemment été rendus publics (van den Berg 2024). Pour être inclus dans PHOENIX, les patients devaient avoir reçu un diagnostic définitif ou probable de SLA, être âgés de 18 à 80 ans, avoir une capacité vitale lente (CVL) d'au minimum 55 % de la valeur prédite et des symptômes de la maladie apparus depuis 24 mois ou moins. L'utilisation de traitements concomitants, dont le riluzole et l'édaravone à dose stable, était permise. Les patients ont été répartis selon le ratio 3:2 pour recevoir, par voie orale 2 fois par jour, soit 1 sachet de l'association PB/TURSO 3 g – 1 g ou 1 placebo correspondant, durant 48 semaines.

Les résultats montrent qu'en ajout aux meilleurs soins de soutien, Albrioza[MC], pris pendant 48 semaines, ne se distingue pas du placebo quant au ralentissement de la perte des fonctions physiques des personnes, évalué par la variation du taux de déclin (pente) du score total sur l'échelle *ALS Functional Rating Scale Revised* (ALSFRS-R) (p = 0,667), ni quant à l'amélioration de leur qualité de vie mesurée par la variation du score *Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire* (ALSAQ-40) (différence entre les groupes : 1,41 [intervalle de confiance à 95 % : (-3,3 à 6,2)]). Pour ce qui est de la prolongation de la survie, elle ne pourra être calculée avant qu'un minimum de 70 % des participants soient décédés ou qu'il se soit écoulé 3 ans depuis l'inclusion du dernier participant dans l'étude (soit en février 2026). En raison des résultats décevants de l'essai PHOENIX, le fabricant a annoncé son intention d'interrompre volontairement les autorisations de mise en marché de l'association PB/TURSO au Canada et aux États-Unis. Ce médicament ne sera plus accessible aux nouveaux patients; toutefois, ceux le recevant déjà et désirant poursuivre gratuitement le traitement avec l'accord de leur neurologue pourront continuer de le recevoir dans le cadre d'un programme de soutien aux patients de la compagnie (Amylyx 2024). Santé Canada a par ailleurs confirmé le retrait du marché d'ici le 31 décembre 2024 (Santé Canada 2024).

Perspective du patient

Une rencontre avec la Société de la SLA du Québec a permis de discuter et de déterminer les effets de l'annonce des résultats de l'étude PHOENIX. Bien qu'extrêmement déçus, les membres de l'association souhaitent que les patients puissent, selon leurs préférences, prendre une décision libre et éclairée de la poursuite ou non de leurs traitements considérant les effets indésirables perçus. Cependant, ils demeurent confiants, puisque la recherche se poursuit afin de trouver de nouvelles thérapies pouvant prolonger l'espérance de vie des patients atteints de SLA et leur procurer une meilleure qualité de vie.

Autres aspects

Sur le plan organisationnel, il n'y a pas d'enjeu particulier à signaler. Pour les patients qui reçoivent actuellement Albrioza[MC], ce médicament est offert uniquement dans le cadre d'un programme de soutien aux patients du fabricant, lequel inclut un accès compassionnel au médicament.

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).

À titre informatif, à la dernière évaluation d'Albrioza[MC], il a été estimé que 229 patients seraient traités la 1re année, ce qui entraînerait pour la RAMQ une incidence budgétaire nette estimée à 25 086 902 $. Il est à noter que depuis son inscription sur la liste des médicaments en juillet 2023, et dans la période allant jusqu'à mars 2024, le nombre moyen de patients ayant reçu le traitement chaque mois était de 6, soit un total de 57 patients sur 9 mois, ce qui a généré une incidence budgétaire nette de 5 016 444 $ sur cette même période.

En conclusion, à l'instar de la Société de la SLA du Québec, l'INESSS est conscient de l'importance d'avoir accès à un traitement qui peut réduire la perte des fonctions physiques et prolonger la vie des personnes vivant avec cette maladie. Cependant, en raison des données négatives issues de l'étude PHOENIX et dans le souci de ne pas exposer les patients à des traitements inefficaces, l'Institut recommande au ministre de retirer Albrioza[MC] des listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Amylyx**. Avril 2024. Amylyx pharmaceuticals announces formal Intention to remove RELYVRIO®/ALBRIOZA™ from the market; provides updates on access to therapy, pipeline, corporate restructuring, and strategy. [En ligne. Page consultée le 15 mai 2024] Disponible à : https://www.amylyx.com/news/amylyx-pharmaceuticals-announces-formal-intention-to-remove-relyvrior/albriozatm-from-the-market-provides-updates-on-access-to-therapy-pipeline-corporate-restructuring-and-strategy
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Albrioza[MC] – Traitement de la sclérose latérale amyotrophique .Québec. Qc :INESSS;2022. Disponible à: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2022/Albrioza_2022_06.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Albrioza[MC] – Traitement de la sclérose latérale amyotrophique .Québec. Qc :INESSS;2023. Disponible à: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/mars_2023_2_albrioza_/Albrioza_2023_02_modifie.pdf
- **Paganoni S, Hendrix S, Dickson SP, et coll**. Effect of sodium phenybutyrate/taurursodiol on tracheostomiy/ventilation -free survival and hospitalisation in amyotrophic lateral sclerosis: long term results from CENTAUR trial. NNSP 2022a,93:71-5.
- **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.
- **Paganoni S, Watkins MA C, Cawson BA M, et coll**. Survival analyses from the CENTAUR trial in amyotrophic lateral sclerosis: evaluating the impact of treatment crossover on outcomes. Muscle Nerve 2022b;66:136-41.
- **Santé Canada**. Renseignements importants sur l'innocuité et l'efficacité d'ALBRIOZA (phénylbutyrate de sodium et ursodoxicoltaurine) – Retrait du marché et accès restreint continu. [En ligne. Page consultée le 10 juin 2024]. Disponible à : https://recalls-rappels.canada.ca/fr/avis-rappel/renseignements-importants-sur-innocuite-et-efficacite-albrioza-phenylbutyrate-sodium-et
- **van den Berg LH** Results from a global Phase 3 trial evaluating an oral, fixed-dose combination of sodium phenylbutyrate and taurursodiol in amyotrophic lateral sclerosis. Disponible à : https://www.amylyx.com/document/final-aan-oral-presentation.pdf

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).