

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Phénylbutyrate de sodium et ursodoxicoltaurine (Albrioza)

**Indication** : Dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique

**Promoteur** : Amylyx Canada

**Recommandation finale** : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

**Avis de non-responsabilité :** L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'un tribunal de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**Caviardage :** À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

**L'ACMTS :** L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement :** L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

## Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement d'Albrioza?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Albrioza dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA), sous réserve de certaines conditions.

## Quels sont les patients admissibles?

Albrioza ne doit être remboursé que chez les personnes ayant reçu un diagnostic définitif de SLA qui éprouvent des symptômes depuis 18 mois ou moins, ont une capacité vitale forcée (CVF) d'au moins 60 % de la valeur prévue, et n'ont pas besoin d'une assistance respiratoire permanente par un moyen effractif ou non effractif.

## Quelles sont les conditions de remboursement?

Albrioza ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un médecin spécialiste expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge de la SLA, et si son coût est réduit.

## Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes issues d'un essai clinique montrent que le traitement par Albrioza ralentit le déclin du fonctionnement physique chez les patients ayant reçu un diagnostic définitif de SLA qui éprouvent des symptômes depuis 18 mois ou moins. Les patients ont besoin de traitements qui ralentissent l'évolution de la SLA, les aident à maintenir leur autonomie et prolongent leur survie. Albrioza peut ralentir l'évolution de la SLA chez certains patients.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Albrioza ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction de prix est donc nécessaire.
- Albrioza devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics 488 856 114 \$ supplémentaires sur trois ans.

## Autres renseignements

### Qu'est-ce que la sclérose latérale amyotrophique?

La SLA est une maladie rare et incurable dans laquelle les neurones qui contrôlent les muscles dégénèrent et meurent. Les patients présentent une faiblesse, des secousses involontaires et une raideur des muscles, qui entraînent des difficultés à marcher, à respirer, à avaler et à parler. Les patients ont par la suite besoin d'une assistance en matière de respiration ou de mobilité et 80 % survivent moins de 5 ans après l'apparition des symptômes. Au Canada, environ 3 000 personnes vivent avec la SLA et environ 1 000 décèdent de la maladie chaque année.

### Besoins non comblés en contexte de sclérose latérale amyotrophique

Il est donc besoin de traitements qui ralentissent l'évolution de la SLA, aident les patients à maintenir leur autonomie et prolongent leur survie.

### Combien coûte Albrioza?

Le traitement par Albrioza coûterait environ 217 459 \$ par patient la première année et 223 900 \$ par patient les années subséquentes.

## Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du phénylbutyrate de sodium et ursodoxicoltaurine (PB-TURSO) dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA), sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

## Justification

Les données probantes issues d'un essai clinique de phase II comparatif contre placebo, à double insu (étude CENTAUR; N = 137) montrent que le traitement par PB-TURSO entraîne des bienfaits cliniques supplémentaires chez les patients ayant reçu un diagnostic définitif de SLA et éprouvant des symptômes depuis 18 mois ou moins. On note une amélioration statistiquement significative du taux de variation du score total à l'échelle ALSFRS-R (ALS Functional Rating Scale – Revised) avec le PB-TURSO, correspondant à une différence entre les groupes de 2,32 points (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,18 à 4,47;  $p = 0,03$ ) entre le début de l'étude et la semaine 24. Cependant, l'ampleur de l'effet du traitement est incertaine, compte tenu de la quantité de données manquantes, puisqu'on ne dispose de données provenant que de 75 % des patients de la population soumise à l'analyse primaire à la semaine 24. Bien qu'une différence minimale d'importance clinique n'ait pas été estimée pour le score total à l'échelle ALSFRS-R, les cliniciens experts considèrent que l'effet du traitement est important d'un point de vue clinique.

La SLA est une maladie rare d'évolution mortelle, et aucun traitement ne permet de stopper l'évolution de la maladie ou d'inverser le processus pathologique. Les patients ont besoin de traitements qui ralentissent notablement son évolution, les aident à maintenir leur autonomie et prolongent leur survie, ce que le PB-TURSO peut en partie offrir chez certains patients.

D'après le prix indiqué par le promoteur pour le PB-TURSO et les prix courants accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du PB-TURSO est de 2 086 658 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée par rapport au riluzole en monothérapie. À cette valeur de RCED, le PB-TURSO n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée dans l'indication approuvée par Santé Canada. L'ACMTS note que les résultats de l'analyse sont déterminés par le cout élevé du traitement par le PB-TURSO (plus de 217 000 \$ annuellement par patient). Une réduction de prix est nécessaire.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Amorce du traitement</b>		
<p>1. Pour être admissibles au traitement par PB-TURSO, les patients doivent remplir tous les critères suivants :</p> <p>1.1. avoir reçu un diagnostic définitif de SLA;</p> <p>1.2. présenter des symptômes de SLA depuis 18 mois ou moins;</p> <p>1.3. avoir une CVF d'au moins 60 % de la valeur prévue;</p> <p>1.4. ne pas avoir besoin d'une assistance respiratoire permanente, par un moyen effractif ou non.</p>	<p>Ces caractéristiques liées aux patients correspondent aux critères de sélection de l'étude CENTAUR. Bien que l'étude utilise la CVL comme critère, le clinicien expert indique que, dans la pratique, on a recours à la CVF et non à la CVL, et que les deux valeurs sont, en général, équivalentes. Aucune donnée probante n'indique que le PB-TURSO procure un bienfait clinique supplémentaire aux patients qui ne remplissent pas tous ces critères.</p>	—
<b>Arrêt</b>		
<p>2. Le traitement par le PB-TURSO cesse si l'une des situations suivantes se présente :</p> <p>2.1. une assistance respiratoire permanente, par un moyen effractif ou non, est nécessaire;</p> <p>2.2. le patient n'est plus ambulatoire et est incapable de couper ses aliments et de se nourrir sans assistance, qu'il ait une gastrostomie ou pas.</p>	<p>Lorsque le patient a besoin d'une assistance respiratoire permanente, par un moyen effractif ou non, ou dépend d'un tiers pour accomplir ses activités quotidiennes, le PB-TURSO n'a plus d'effet bénéfique puisqu'il reste peu de motoneurones vivants.</p>	—
<b>Prescription</b>		
<p>3. La prise en charge du patient relève d'un spécialiste expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge de la SLA.</p>	<p>Cela permet de s'assurer que le PB-TURSO est prescrit aux patients à qui il convient et qui reçoivent aussi des soins multidisciplinaires dans le cadre de la prise en charge de la SLA.</p>	—
<b>Prix</b>		
<p>4. Une baisse de prix est nécessaire.</p>	<p>Le RCED du PB-TURSO est de 2 086 658 \$ comparativement au riluzole.</p> <p>Une réduction de prix d'au moins 98 % est nécessaire pour que le RCED passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au riluzole en monothérapie.</p>	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Faisabilité de l'adoption</b>		
5. La faisabilité de l'adoption du PB-TURSO doit être abordée.	Au prix soumis, l'impact budgétaire du PB-TURSO devrait être supérieur à 40 millions de dollars au cours des trois premières années, s'il est prescrit dans l'indication approuvée par Santé Canada.	—
6. La faisabilité de l'adoption du bimékizumab doit être abordée.	Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CVF = capacité vitale forcée; CVL = capacité vitale lente; PB-TURSO = phénylbutyrate de sodium et ursodoxicoltaurine; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SLA = sclérose latérale amyotrophique

## Points de discussion

- Le CCEM note que seule une population restreinte de patients atteints de SLA — ceux ayant reçu un diagnostic définitif de SLA et éprouvant des symptômes depuis 18 mois ou moins — a été incluse dans l'étude CENTAUR. Bien que le clinicien expert précise qu'aucun facteur physiologique ou pharmacologique ne permet de déterminer que les patients correspondant à d'autres critères diagnostiques de l'El Escorial (c.-à-d. SLA probable ou possible) ne répondraient pas au traitement, le CCEM considère qu'en raison du manque de données probantes, il est impossible d'établir l'efficacité du PB-TURSO chez les patients qui ne remplissent pas les critères stricts concernant le diagnostic.
- L'étude CENTAUR ne fait état d'aucune différence statistiquement significative entre le PB-TURSO et le placebo pour ce qui est des critères d'évaluation secondaires (notamment le test ATLAS [*accurate test of limb isometric strength* – test précis de la force isométrique des membres], la capacité vitale lente (CVL) et les effets sur la survie). La qualité de vie liée à la santé (QVLS) et les répercussions sur le fardeau des aidants n'ont pas été évaluées dans le cadre de cet essai.
- Les analyses de survie effectuées durant la phase de prolongation de l'étude CENTAUR semblent indiquer que le PB-TURSO procure un avantage sur le plan de la survie médiane (survie médiane de 23,5 mois contre 18,7 mois à la dernière date de collecte des données; rapport des risques instantanés [RRI] de 0,64; IC à 95 % de 0,42 à 1,00;  $p = 0,0475$ ). Cependant, ces résultats sont entachés d'une forte incertitude étant donné l'absence d'ajustement pour tenir compte du fait que les analyses ont été réalisées à différents moments, les données manquantes relatives aux événements équivalents au décès et l'administration du PB-TURSO à tous les patients pendant la phase de prolongation. On ne peut donc tirer aucune conclusion à ce jour concernant les effets du PB-TURSO sur la survie.
- La prise en charge des patients atteints de SLA doit relever d'une équipe multidisciplinaire. L'évolution de l'état du patient sera d'autant optimisée qu'il recevra, en plus du PB-TURSO, des soins coordonnés d'autres professionnels de la santé dans des établissements où œuvrent des équipes soignantes possédant de l'expérience dans la prise en charge de la SLA.

- La plupart des patients de l'étude CENTAUR recevaient simultanément du riluzole, de l'édaravone ou les deux médicaments, lesquels représentent le traitement de référence actuel au Canada. Le CEEP estime donc approprié d'administrer le PB-TURSO en concomitance avec le traitement de référence. Le Comité et le clinicien expert conviennent également que l'on ne devrait pas avoir à démontrer l'échec du traitement par l'édaravone ou le riluzole avant d'autoriser l'accès au PB-TURSO. À l'heure actuelle, les traitements offerts contre la SLA n'ont qu'un effet modeste sur l'évolution de la maladie et sont incapables de l'enrayer. Selon le clinicien expert, il est donc important d'intervenir rapidement pour préserver ce qui reste de la fonction motrice.
- L'efficacité du PB-TURSO par rapport au riluzole et à l'édaravone n'a pu être établie parce qu'il n'a pas été possible d'effectuer de comparaison indirecte ajustée par appariement (CIA) avec l'édaravone, et que la comparaison effectuée à postériori entre le PB-TURSO et l'édaravone dans l'étude CENTAUR comporte d'importantes limites.
- Le CEEP fait remarquer que l'ampleur de l'effet du traitement observée dans l'étude CENTAUR devrait être confirmée par une étude de phase III et que Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel à l'obtention de résultats d'essais venant confirmer les bienfaits cliniques. L'essai PHOENIX est une étude de phase III randomisée en cours à double insu, qui évalue l'innocuité et l'efficacité du PB-TURSO par rapport à un placebo pendant 48 semaines chez des adultes atteints de SLA. La population de l'étude PHOENIX est plus large que celle de l'étude CENTAUR, comme on y admet les patients ayant reçu un diagnostic de SLA définitif ou probable d'après les critères cliniques et éprouvant des symptômes depuis 24 mois ou moins.
- Le Comité note que la réanalyse pharmacoéconomique menée par l'ACMTS se fonde sur des hypothèses plus favorables concernant l'efficacité du PB-TURSO que celles avancées par le promoteur. Compte tenu du degré élevé d'incertitude sur le plan clinique, l'avantage supplémentaire se dégageant de cette réanalyse pourrait surestimer le bienfait procuré par le PB-TURSO.

## Contexte

Santé Canada a autorisé l'emploi du PB-TURSO dans le traitement de la SLA. Le phénylbutyrate de sodium est un inhibiteur des histones-désacétylases qui améliore le stress du réticulum endoplasmique en régulant à la hausse les protéines chaperonnes. L'ursodoxicoltaurine améliore le stress mitochondrial en réduisant la perméabilité des mitochondries et en augmentant le seuil apoptotique de la cellule. Il est offert sous forme de sachets contenant chacun 10 g de poudre (3 g de phénylbutyrate de sodium et 1 g d'ursodoxicoltaurine) à reconstituer dans 250 ml d'eau à température ambiante et à administrer par voie orale ou par une sonde d'alimentation dans l'heure suivant la préparation. La posologie recommandée dans la monographie est de 1 sachet par jour pendant les 3 premières semaines et de 1 sachet deux fois par jour par la suite.

La SLA est une maladie neurodégénérative rare et incurable qui touche principalement les neurones contrôlant les muscles volontaires. La dégénérescence des motoneurones entraîne une faiblesse, des secousses involontaires, une raideur et une atrophie musculaires. Lorsque la maladie progresse, les symptômes comprennent l'essoufflement, la difficulté à respirer et à avaler, et la paralysie. L'insuffisance respiratoire est la cause la plus fréquente de décès. Au Canada, on estime que 3 000 personnes sont atteintes de SLA, et que chaque année, environ

1 000 patients décèdent de la maladie et un nombre similaire reçoit un diagnostic de SLA. D'après des données canadiennes, l'incidence annuelle de la SLA serait de 1,63 à 2,4 cas pour 100 000 personnes et sa prévalence, de 4,9 cas pour 100 000 personnes. La survie médiane entre l'apparition des symptômes et le décès varie de 20 à 48 mois. Les traitements actuels comprennent le riluzole et l'édaravone, bien qu'aucun n'arrête la progression de la maladie.

## Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- l'examen d'un essai comparatif randomisé (ECR) mené chez des adultes atteints de SLA;
- l'examen d'une étude de prolongation menée chez des adultes atteints de SLA;
- les points de vue de patients recueillis par deux groupes de défense des intérêts des patients, la Société canadienne de la SLA et ALS Action Canada;
- les commentaires des régimes d'assurance médicaments publics participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires d'un clinicien spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la SLA;
- les commentaires d'un groupe de cliniciens du Canadian ALS Research Network;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

## Points de vue des parties prenantes

### Observations de patients

L'ACMTS a reçu deux exposés d'observations de groupes de patients dans le cadre de l'examen du PB-TURSO. Entre le 10 et le 24 novembre 2021, la Société canadienne de la SLA a mené un sondage en ligne auprès de 629 patients et aidants au Canada, aux États-Unis, au Royaume-Uni, en Israël et aux Pays-Bas. Un deuxième groupe de patients, ALS Action Canada, a recueilli les expériences et les points de vue de patients par le biais de communications par courriel et de réunions sur Zoom de membres de son organisation vivant en Colombie-Britannique, en Alberta, en Ontario et en Nouvelle-Écosse.

Les deux groupes de patients font savoir que la SLA a des répercussions sur tous les aspects de la vie des patients et de leur entourage. La Société canadienne de la SLA décrit ces répercussions comme étant « profondes et omniprésentes ». L'exposé parle en particulier de l'incidence du déclin des capacités (c.-à-d. la fonction motrice, la parole et la déglutition), rendant les tâches quotidiennes comme les autosoins et l'alimentation difficiles et finalement impossibles, conduisant à une perte d'autonomie cruellement ressentie. La prise en charge de la maladie est exigeante pour les patients et les aidants, qui doivent consacrer plusieurs heures par jour à l'administration des traitements, aux exercices ciblant les jambes, les bras et la respiration, à la prise régulière de médicaments et de suppléments, et aux rendez-vous. Au fur et à mesure que la maladie évolue, les personnes atteintes de SLA deviennent de plus en plus dépendantes de leur entourage et les aidants jouent un rôle important dans l'aide qu'ils apportent à leurs proches. Les deux exposés de groupes de patients mettent



l'accent sur le tribut plus lourd auquel sont soumis les aidants – le sentiment envahissant de chagrin accablant et les problèmes de santé mentale, notamment le stress, l'anxiété, le sentiment d'impuissance et le désespoir. Bien que, selon certains patients, les médicaments actuellement sur le marché (édaravone et riluzole) semblent ralentir l'évolution de la maladie, aider à maintenir la fonction motrice et prolonger la survie, de l'avis général des groupes de patients, les traitements existants n'ont pas d'effet notable sur les résultats souhaités par les patients, à savoir le ralentissement de l'évolution de la maladie et l'allongement de la durée de vie. Un petit nombre de patients qui ont eu accès au PB-TURSO indiquent que les principaux avantages du traitement sont le ralentissement de l'évolution de la maladie et la préservation de la fonction motrice. Quelques répondants mentionnent des effets secondaires, principalement les troubles gastro-intestinaux et les perturbations du goût. Les patients et les aidants soulignent l'importance et l'urgence de pouvoir accéder à de nouveaux traitements qui ralentissent notablement l'évolution, aident les patients à maintenir leur autonomie, suppriment les symptômes, prolongent la survie et n'alourdissent pas le fardeau associé au traitement de la maladie.

## Observations de cliniciens

### Clinicien expert consulté par l'ACMTS

Le clinicien expert souligne qu'il n'existe aucun traitement qui stoppe l'évolution de la maladie ou qui inverse le processus pathologique, atténue la gravité des symptômes, réduit au minimum les effets indésirables (EI) ou améliore la QVLS. Le riluzole peut avoir un effet bénéfique modeste sur la survie. Les traitements actuels n'offrent que des bénéfices très modestes quant au ralentissement de l'évolution de la SLA qui demeure une maladie terminale. En raison du caractère évolutif de la SLA et du faible taux de survie 5 ans après le diagnostic, il est raisonnable de cibler le plus tôt possible toutes les voies pathologiques potentielles. Le riluzole, l'édaravone et le PB-TURSO agissent sur des voies et cibles différentes dans l'organisme et peuvent être utilisés en même temps, pourvu d'espacer l'amorce des traitements de 1 à 2 semaines afin d'évaluer la tolérance et les effets secondaires du traitement ajouté. L'amorce du traitement à un stade précoce est également importante pour préserver les neurones sains et le fonctionnement des muscles atteints.

Le traitement par le PB-TURSO conviendrait à tous les patients ayant reçu un diagnostic de SLA. Selon l'expert, ceux auxquels il conviendrait le mieux devraient être sélectionnés par le clinicien, et non en fonction des scores d'évaluation fonctionnelle ou de l'exploration fonctionnelle pulmonaire, compte tenu des difficultés possibles d'accès à une clinique spécialisée dans le traitement de la SLA. La SLA est une pathologie hétérogène sur le plan clinique et le taux de progression varie d'un patient à l'autre, ce qui complique le suivi des résultats et la définition d'une réponse au traitement. Conformément aux Recommandations canadiennes pour les pratiques optimales de prise en charge de la sclérose latérale amyotrophique, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance à des intervalles de 3 à 4 mois.

Le PB-TURSO pourrait ne pas avoir d'effet bénéfique lorsque la SLA a atteint un stade avancé, bien que la définition de maladie avancée puisse varier entre les cliniciens de même qu'entre les cliniciens et les patients. L'arrêt du traitement peut être envisagé chez les patients atteints d'une maladie avancée qui sont entièrement dépendants d'aidants pour leurs activités quotidiennes, la marche, les transferts et l'alimentation. Les changements apportés aux objectifs de soins d'un patient ou le désir d'interrompre un médicament doivent également être pris en compte. Le PB-TURSO devrait être prescrit par un neurologue ou un psychiatre

ayant de l'expérience dans les soins requis par les patients atteints de SLA, et la prise en charge et le suivi de tous les patients devraient être assurés par une équipe multidisciplinaire dans une clinique spécialisée.

## Groupes de cliniciens

L'ACMTS a reçu des commentaires du Canadian ALS Research Network, un réseau composé de 10 membres de partout au Canada. Le groupe de cliniciens et le clinicien expert consulté par l'ACMTS ont fourni des commentaires similaires.

## Observations des régimes d'assurance médicaments

**Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics**

Questions de mise en œuvre	Réponse
<b>Comparateurs pertinents</b>	
<p>Les patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 2:1 dans deux groupes, l'un recevant le PB-TURSO et l'autre, un placebo apparié. Les patients pouvaient poursuivre le riluzole, commencer ou poursuivre l'édaravone, ou encore combiner les deux.</p> <p>Le placebo s'avère probablement un comparateur approprié dans ce domaine thérapeutique, car on pourrait envisager d'administrer le PB-TURSO tôt dans l'évolution de la maladie, comme traitement d'appoint au riluzole ou à l'édaravone. Le CEEP peut-il formuler des commentaires au sujet des comparateurs pertinents?</p>	<p>Le CEEP et le clinicien expert conviennent que le placebo est un comparateur approprié dans la mesure où le PB-TURSO devrait être administré en appoint au traitement de référence actuel (riluzole, édaravone ou les deux).</p>
<p>Dans l'essai CENTAUR, on a permis à un groupe de patients d'amorcer un traitement par l'édaravone en même temps que le PB-TURSO. Chez les patients commençant à prendre l'édaravone et retirant des bénéfices du traitement, il est difficile de déterminer si ceux-ci sont attribuables à l'édaravone ou au PB-TURSO.</p>	<p>Les patients des deux groupes de traitement de l'essai CENTAUR ont été autorisés à commencer un traitement par l'édaravone. Pour distinguer l'effet du PB-TURSO de celui de l'édaravone, il aurait fallu réaliser des analyses planifiées par sous-groupes portant sur des tailles d'échantillon adéquates.</p>
<b>Amorce du traitement</b>	
<p>Les essais cliniques ont utilisé les critères révisés de l'El Escorial, qui sont pertinents dans le cadre des essais cliniques, mais ne sont pas utilisés couramment dans la pratique clinique.</p> <p>Les patients admis à l'essai CENTAUR avaient reçu un diagnostic définitif de SLA, d'après les critères de l'El Escorial. Or, la demande de remboursement du promoteur n'impose pas de restriction sur la base de ces critères.</p>	<p>Selon le clinicien expert, la décision d'utiliser un diagnostic définitif de SLA d'après les critères de l'El Escorial s'inscrit dans le plan de l'essai clinique visant à mettre en évidence une réponse rapide quant à l'efficacité potentielle du médicament. En limitant les critères d'inclusion à un diagnostic définitif de SLA d'après les critères de l'El Escorial et à l'apparition des symptômes de SLA dans les 18 derniers mois, l'essai ne peut évaluer que les patients dont la maladie évolue relativement rapidement, ce qui signifie qu'il faut moins de temps pour observer un changement quant au taux de progression de la maladie, par rapport à une population plus vaste de patients atteints de SLA. Aucun facteur physiologique ou pharmacologique ne permet de déterminer que les patients correspondant à d'autres critères diagnostiques de l'El Escorial (à savoir un diagnostic de SLA probable ou possible) ne répondraient pas au traitement.</p> <p>Le CCEM partage l'avis du clinicien expert.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
<p>Le promoteur indique qu'un accès plus précoce au traitement entraîne de meilleurs résultats, et que les patients ne devraient pas avoir à essayer d'autres traitements avant de pouvoir accéder au PB-TURSO.</p>	<p>D'après le clinicien expert, on s'attend à ce que le PB-TURSO soit offert comme traitement d'appoint au riluzole, à l'édaravone ou aux deux agents.</p> <p>Le CCEM partage l'avis du clinicien expert.</p>
<p>L'édaravone est inscrit sur les listes de médicaments de toutes les provinces et de tous les territoires et son remboursement est assujéti à certains critères.</p> <p>Le riluzole est l'autre traitement commercialisé de la SLA. Il est remboursé dans certaines provinces et certains territoires sous réserve de conditions, remboursé sans restriction dans d'autres, et pas du tout remboursé ailleurs. Cinq des six provinces ou territoires qui remboursent le riluzole sous réserve de conditions exigent une CVF de plus de 60 %.</p>	
<p>L'essai CENTAUR s'est penché sur une mesure appelée la CVL. Quel est le rapport entre la CVL et la CVF? Utilise-t-on la CVL dans la pratique clinique?</p>	<p>Le clinicien expert affirme qu'il n'est pas courant de mesurer la CVL dans les cliniques traitant la SLA au Canada, bien que son utilisation puisse varier d'un clinicien à l'autre. Selon l'expert, il est plus courant de mesurer la CVF dans le cadre de l'exploration fonctionnelle pulmonaire. Par ailleurs, la CVL est généralement jugée équivalente à la CVF.</p> <p>Le CCEM partage l'avis du clinicien expert.</p>
<p>Les critères de remboursement de l'édaravone et du riluzole exigent des scores de CVF supérieurs à un certain seuil au moment de l'amorce du traitement.</p> <p>Les critères de remboursement de l'édaravone exigent que les patients aient reçu un diagnostic de SLA définitif ou probable. Les patients recrutés dans l'essai CENTAUR portant sur le PB-TURSO avaient reçu un diagnostic définitif de SLA.</p>	<p>Le CCEM prend note des différences entre les critères de remboursement de l'édaravone et du riluzole et les critères d'admissibilité à l'essai CENTAUR en ce qui concerne la population de patients. Il estime qu'il est plus pertinent de se conformer aux critères d'admissibilité des patients à l'essai CENTAUR pour le remboursement du PB-TURSO.</p>
Poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement	
<p>L'évolution de la SLA est mesurée à l'aide de l'échelle l'ALSFRS-R, qui se compose de 4 domaines mesurant chacun 12 activités différentes de la vie quotidienne. Pour chaque item, le score varie de 0 à 4; le score maximum, qui indique un fonctionnement normal, est donc de 48.</p> <p>Étant donné le caractère évolutif de la maladie, quel taux de déclin du score à l'échelle ALSFRS-R pourrait raisonnablement indiquer un bénéfice du traitement à 6 mois? À la fin des 6 mois de la période à répartition aléatoire de l'étude, la différence estimée entre les groupes était de 2,32 points; cependant, le score avait diminué dans les deux groupes.</p> <p>Il sera difficile d'interrompre le traitement si, pendant celui-ci, l'état de santé des patients se détériore.</p>	<p>Le clinicien expert mentionne qu'en raison du caractère évolutif de la SLA, on s'attend à ce que l'état de santé de tous les patients décline au cours de la maladie. À l'heure actuelle, aucun traitement ne permet de stopper l'évolution de la maladie ou d'inverser le processus pathologique et les traitements offerts ne la ralentissent que modestement.</p> <p>Selon le clinicien expert, le taux de déclin moyen chez les patients atteints de SLA est d'environ 1 point par mois, bien que le déclin puisse être plus lent dans les derniers stades de la maladie. Sans traitement, le déclin peut être plus rapide ou plus lent par rapport à ce taux moyen, ce qui complique les comparaisons avec le taux de déclin moyen.</p> <p>Il est peu probable que les cliniciens puissent déterminer avec précision le taux de déclin d'un patient en fonction des scores à l'échelle ALSFRS-R avant et pendant le traitement pour pouvoir les comparer chez un même patient.</p> <p>Le CCEM, à l'instar du clinicien expert, ne juge pas pratique d'exiger une évaluation de la réponse au traitement en fonction des scores à l'échelle ALSFRS-R.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
<b>Cessation du traitement</b>	
<p>Il serait utile que les critères de cessation du traitement soient clairement définis. Compte tenu du caractère évolutif de la maladie, il sera difficile d'interrompre le traitement.</p>	<p>Conformément aux Recommandations canadiennes pour les pratiques optimales de prise en charge de la sclérose latérale amyotrophique, le clinicien expert indique qu'une surveillance systématique des patients atteints de SLA tous les 3 à 4 mois est préconisée.</p> <p>On peut poursuivre le PB-TURSO jusqu'à ce que les objectifs thérapeutiques changent et deviennent plus palliatifs, ou que le patient ne soit plus du tout autonome pour ses soins ou ait besoin d'une assistance respiratoire quasi permanente, car cela indique qu'il reste peu de motoneurones vivants et que le médicament n'est plus bénéfique.</p> <p>Voici des exemples précis de cas où le traitement devrait cesser mentionnés par le clinicien expert :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. le patient est pris en charge par un appareil de PPC-2 plus de 20 heures par jour;</li> <li>2. le patient a besoin d'un fauteuil roulant ET d'un aidant pour son alimentation (c.-à-d. qu'il dépend d'un tiers pour accomplir toutes les activités quotidiennes).</li> </ol> <p>Le CCEM souligne que les critères de cessation du traitement doivent être clairement définis et prend acte des exemples fournis par le clinicien expert.</p>
<p>Dans l'essai CENTAUR, les patients ont été traités dans les 13,5 mois suivant le diagnostic. Doit-on amorcer le traitement à un stade précoce pour qu'il ait un effet bénéfique?</p>	<p>Le CCEM et le clinicien expert conviennent qu'une intervention précoce est importante pour prévenir la mort des motoneurones en vue de ralentir l'évolution de la SLA et de préserver le fonctionnement musculaire.</p>
<p>Les critères de cessation devraient concorder avec ceux d'autres médicaments examinés par l'ACMTS dans le même domaine thérapeutique.</p> <p>Voir le commentaire précédent concernant les critères de renouvellement.</p>	<p>Le CCEM a tenu compte de ce commentaire dans ses délibérations, notant que la population de patients et les résultats cliniques diffèrent entre les études portant sur d'autres médicaments contre la SLA et que cela pourrait avoir une incidence sur les critères de renouvellement et de cessation du traitement.</p>
<b>Prescription</b>	
<p>Les cliniciens pourraient préférer prescrire le PB-TURSO en raison de son schéma posologique, plutôt que l'édaravone, que l'on doit administrer par perfusion IV pendant 60 minutes selon le calendrier suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cycle initial d'administration quotidienne pendant 14 jours, suivi d'une période de 14 jours sans administration du médicament;</li> <li>• cycles subséquents d'administration quotidienne pendant 10 jours sur 14, suivis de périodes de 14 jours sans administration du médicament.</li> </ul>	<p>Le CCEM et le clinicien expert sont aussi de cet avis et le CCEM en a tenu compte dans ses délibérations.</p>
<p>On peut administrer le PB-TURSO par voie orale ou par sonde d'alimentation, ce qui est un facteur important à prendre en compte chez les patients atteints de SLA.</p>	<p>Le CCEM et le clinicien expert sont aussi de cet avis et le CCEM en a tenu compte dans ses délibérations.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
<p>L'accès à des spécialistes expérimentés dans le diagnostic de la SLA peut être limité dans certaines provinces ou certains territoires et retarder ainsi l'amorce du traitement.</p> <p>Au moment de l'inscription des patients à l'essai CENTAUR, il s'était écoulé en moyenne 13,5 mois depuis l'apparition des symptômes et 6 mois depuis l'établissement du diagnostic.</p> <p>Il est probable que l'accès à des spécialistes et la confirmation du diagnostic prendront plus de temps dans certaines provinces ou certains territoires.</p>	<p>Le clinicien expert indique que la plupart des provinces et des territoires au Canada devraient être en mesure de confirmer un diagnostic de SLA en l'espace de 12 à 18 mois. L'accès à un spécialiste pour confirmer le diagnostic ne devrait pas poser de problème, d'autant plus que les Recommandations canadiennes pour les pratiques optimales de prise en charge de la sclérose latérale amyotrophique fixent à 4 semaines le temps d'attente entre l'aiguillage vers un spécialiste et la consultation de confirmation d'un diagnostic de SLA.</p> <p>Le CCEM prend acte des commentaires du clinicien expert tout en reconnaissant que l'obtention d'un diagnostic rapide de SLA pourrait s'avérer difficile dans certaines provinces ou certains territoires malgré les recommandations canadiennes pour les pratiques optimales.</p>
<p>Les patients de l'essai CENTAUR pouvaient poursuivre le traitement par le riluzole et l'édaravone.</p>	<p>Selon le CCEM et le clinicien expert, le PB-TURSO devrait être offert comme traitement d'appoint au riluzole, à l'édaravone ou aux deux médicaments combinés.</p>
<p>Pour être admissibles à l'édaravone, les patients doivent avoir reçu un diagnostic de SLA probable ou définitif. Dans l'étude CENTAUR, les patients avaient reçu un diagnostic définitif de SLA.</p> <p>Les conditions de couverture de l'édaravone exigent que les patients aient un score minimal de 2 points pour chaque item de l'échelle ALSFRS-R, qu'ils manifestent des symptômes de SLA depuis 2 ans tout au plus et qu'ils aient une CVF égale ou supérieure à 80 % de la valeur prévue. De plus, les patients ne doivent pas avoir besoin de ventilation permanente par un moyen effractif ou non.</p> <p>La cohérence des critères utilisés dépend de la place du PB-TURSO dans ce traitement.</p>	<p>Le clinicien expert consulté dans le cadre du présent examen rappelle qu'aucun traitement ne peut stopper l'évolution de la maladie et que les traitements commercialisés n'ont qu'un effet modeste sur son ralentissement. On ne devrait pas avoir à démontrer l'échec d'un traitement avant de permettre aux patients d'obtenir un autre traitement.</p> <p>Le CCEM, en accord avec le clinicien expert, fait remarquer que les critères de remboursement du PB-TURSO devraient refléter les données probantes disponibles (c.-à-d. l'étude CENTAUR).</p>
Généralisabilité	
<p>L'essai clinique comptait relativement peu de patients compte tenu de l'incidence de la maladie. Environ 1 personne sur 50 000 au Canada reçoit un diagnostic de SLA chaque année. En tout, 137 patients ont été admis à l'étude CENTAUR, qui a été menée dans un certain nombre d'États aux États-Unis et a recruté des patients ayant reçu un diagnostic de SLA définitif d'après les critères révisés de l'El Escorial. Comme les options thérapeutiques sont limitées, il se peut également que les patients ayant reçu un diagnostic de SLA probable ou possible cherchent à se faire traiter.</p> <p>L'ECR ne montre aucun effet bénéfique sur la survie, évaluée pendant la phase de prolongation ouverte. Il serait utile que le CCEM fasse part de ses commentaires concernant la méthodologie.</p> <p>Il s'agit d'un ECR de phase II, d'une durée de 6 mois, qui évalue principalement l'innocuité et la tolérabilité du PB-TURSO. Son principal critère d'évaluation de l'efficacité est le score total à l'échelle ALSFRS-R.</p>	<p>Le clinicien expert explique qu'il est très improbable qu'un essai de 6 mois puisse démontrer un gain de survie en raison de l'évolution naturelle de la maladie. Il est beaucoup plus probable d'observer un gain de survie sur une durée de 12 ou 18 mois.</p> <p>Le CCEM partage l'avis du clinicien expert. En ce qui concerne les analyses de survie pendant la phase de prolongation ouverte de l'essai CENTAUR, les données probantes corroborent l'effet bénéfique du PB-TURSO sur le plan clinique. Le Comité est d'accord avec l'évaluation de l'ACMTS concernant les limites de l'étude de prolongation ouverte et des résultats du modèle RPSFT (à savoir qu'on ne peut pas tirer de conclusions des résultats du modèle RPSFT).</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
Les patients tenteront d'obtenir le médicament à un stade précoce, car 80 % d'entre eux décèdent dans les 2 à 5 ans suivant le diagnostic.	Le CCEM et le clinicien expert sont aussi de cet avis.
<b>Aspects systémique et économique</b>	
Dans l'analyse d'impact budgétaire, le promoteur suppose que les durées de traitement par le PB-TURSO et l'édaravone sont équivalentes. Or, il estime que le PB-TURSO a un effet bénéfique sur la survie, mais pas l'édaravone. Par conséquent, la durée du traitement ne devrait pas être équivalente. L'analyse d'impact budgétaire du promoteur suppose que tous les patients recevraient du riluzole, ce qui est peu probable.	Selon le clinicien expert, la majorité des patients recevront déjà du riluzole et ceux qui ne le tolèrent pas pourront recevoir le PB-TURSO. Il serait tout à fait inhabituel qu'un patient refuse le riluzole ou présente une contreindication à ce médicament et qu'on lui prescrive le PB-TURSO. Le CCEM partage l'avis du clinicien expert.
Le PB-TURSO sera probablement utilisé comme traitement d'appoint (en combinaison avec le riluzole et l'édaravone), ce qui augmentera considérablement le coût global du traitement de la SLA.	Le CCEM et le clinicien sont aussi de cet avis.
Au moment de l'homologation du PB-TURSO par Santé Canada, certains patients pourraient déjà recevoir le médicament par l'entremise du PAS et devoir passer à une autre méthode de couverture une fois l'homologation obtenue.	Le CCEM et le clinicien sont aussi de cet avis.
Des versions génériques du riluzole sont déjà commercialisées et inscrites sur la liste des médicaments assurés d'au moins un territoire de compétence à un prix inférieur de 35 % à celui du médicament de marque.	Le CCEM a tenu compte de cette information dans ses délibérations et note qu'il n'y a pas de données probantes directes ou indirectes comparant le PB-TURSO au riluzole ou à l'édaravone pour aider à déterminer sa place dans le traitement.
Quel est l'horizon temporel adéquat pour évaluer le rapport coût/efficacité de ce médicament? Le promoteur a utilisé un modèle de Markov avec transition entre états pour décrire l'évolution de la SLA sur un horizon temporel à vie (10 ans). Cette durée est-elle appropriée?	Selon le clinicien expert, un horizon temporel de 10 ans s'avère raisonnable. Le CCEM partage cet avis.

ALSFRS-R = Amyotrophic Lateral Sclerosis Function Rating Scale – Revised; CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; CVF = capacité vitale forcée; CVL = capacité vitale lente; ECR = essai clinique randomisé; PAS = Programme d'accès spécial; PB-TURSO = phénylbutyrate de sodium et ursodocoltaurine; PPC-2 = ventilation spontanée en pression positive à deux niveaux; RPSFT = *rank-preserving structural failure time*; SLA = sclérose latérale amyotrophique

## Données probantes cliniques

### Études pivots et études de protocole acceptable

#### Description des études

L'étude CENTAUR est un ECR de phase II comparatif contre placebo, multicentrique et à double insu, qui évalue l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité du PB-TURSO chez des adultes atteints de SLA. Le médicament a été administré par voie orale ou par sonde d'alimentation à raison d'un sachet une fois par jour pendant les 3 premières semaines, puis d'un sachet deux fois par jour par la suite, s'il était toléré. L'essai CENTAUR, mené dans 25 centres du Northeast ALS Consortium aux États-Unis, a réparti au hasard 137 patients selon un rapport de 2:1 dans deux groupes, l'un recevant le PB-TURSO et le traitement de référence (n = 89) et l'autre, un placebo apparié et le traitement de référence (n = 48) pendant toute la période

de traitement à double insu de 24 semaines. Le traitement de référence est le riluzole, l'éदारavone ou ces deux agents, administrés en concomitance. L'étude comprend une période de sélection d'une durée maximale de 42 jours, une période de traitement à double insu de 24 semaines comportant des évaluations toutes les 3 semaines et un suivi d'une durée maximale de 4 semaines. Les patients qui ont interrompu l'étude plus tôt étaient invités à retourner au centre de l'étude pour passer les évaluations finales liées à l'innocuité. À la fin de la période à double insu, les patients pouvaient s'inscrire à la phase de prolongation ouverte de 132 semaines.

L'étude CENTAUR vise à confirmer l'innocuité et la tolérabilité du PB-TURSO (principal critère d'évaluation de l'innocuité) et à en déterminer l'efficacité (principal critère d'évaluation de l'efficacité) à l'aide du taux de variation (pente) de la progression de la maladie mesuré au moyen de l'échelle ALSFRS-R. Les critères d'évaluation secondaires inclus dans le protocole de l'examen de l'ACMTS sont le score ATLAS qui mesure la force musculaire isométrique, l'évaluation fonctionnelle pulmonaire d'après le pourcentage de la valeur normale prévue de la CVL et les résultats liés à la survie (à savoir le décès, le recours à la trachéostomie ou à la ventilation assistée permanente).

Les patients devaient avoir reçu un diagnostic définitif de SLA, manifester des symptômes depuis 18 mois tout au plus et avoir une CVL supérieure à 60 % de la valeur prévue. L'âge moyen des patients est de 57,5 ans (écart-type [ÉT] = 9,50 ans). Pour la plupart, les patients sont blancs (94,8 %) et de sexe masculin (68,9 %). Le taux moyen de progression de la maladie (deltaFS) avant l'admission à l'étude est de 0,95 point par mois (ÉT = 0,43 point par mois) dans le groupe PB-TURSO et de 0,93 point par mois (ÉT = 0,60 point par mois) dans le groupe placebo. Dans l'ensemble, le score total moyen à l'échelle ALSFRS-R et les scores aux différents domaines sont similaires entre les groupes de traitement, de même que les valeurs moyennes de la CVL. Les scores moyens au test ATLAS sont numériquement plus élevés dans le groupe PB-TURSO que dans le groupe placebo. Dans l'ensemble, l'administration de riluzole, d'éदारavone ou de ces deux agents avant l'admission à l'étude ou pendant celle-ci est plus fréquente dans le groupe placebo.

### Efficacité

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité est le taux de variation (pente) de la progression de la maladie, mesuré par le score total à l'échelle ALSFRS-R dans la population en intention de traiter modifiée (ITTm). La pente du score total à l'échelle ALSFRS-R est de -1,24 point par mois avec le PB-TURSO et de -1,66 point par mois avec le placebo, ce qui donne une différence de 0,42 point par mois (IC à 95 % de 0,03 à 0,81 point par mois;  $p = 0,03$ ). La variation moyenne entre le début de l'étude et la semaine 24 est de -6,86 points (erreur type [ET] = 0,66 point) dans le groupe PB-TURSO et de -9,18 points (ET = 0,88 point) dans le groupe placebo, soit une différence de 2,32 points (IC à 95 % de 0,18 à 4,47 points;  $p = 0,03$ ) entre les deux groupes. Dans la population soumise à l'analyse selon le respect du protocole, la différence entre le PB-TURSO et le placebo est de 2,54 points (IC à 95 % de 0,28 à 4,81 points;  $p = 0,03$ ). Une analyse de sensibilité prédéfinie visant à tester l'hypothèse selon laquelle les données manquantes le sont par hasard fait état d'une différence de 1,87 point (IC à 95 % de 0,06 à 3,69 points) entre le PB-TURSO et le placebo. Selon le clinicien expert consulté dans le cadre du présent examen, on considère, dans la majorité des cas, qu'une différence d'au moins 2 points sur une période de 6 mois est importante sur le plan clinique, si d'autres études permettent de la confirmer. Selon les cliniciens experts interrogés, une variation de 20 % à 25 % de la pente à l'échelle ALSFRS-R revêt une certaine importance clinique.



Le premier critère dans l'analyse hiérarchique est le score total au test ATLAS. Les variations moyennes entre le début de l'étude et la semaine 24 sont de -16,72 % (ET = 1,05 %) avec le PB-TURSO et de -19,54 % (ET = 1,45 %) avec le placebo. Dans l'ensemble, la différence entre le PB-TURSO et le placebo est de 2,82 % (IC à 95 % de -0,67 % à 6,31 %;  $p = 0,11$ ) à la semaine 24. Comme ce résultat n'est pas statistiquement significatif, les analyses statistiques ont été arrêtées à ce stade et toutes les valeurs de  $p$  ultérieures sont considérées comme nominales (c.-à-d. qu'elles n'ont pas fait l'objet d'ajustements pour tenir compte des comparaisons multiples). Les différences entre le début de l'étude et la semaine 24 pour ce qui est du pourcentage de la valeur normale prévue de la CVL sont de -17,11 % (ET = 1,70 %) avec le PB-TURSO et de -22,22 % (ET = 2,32 %) avec le placebo, soit une différence de 5,11 % (IC à 95 % de -0,54 % à 10,76 %). On rapporte un total de 6 décès ou événements équivalents au décès dans la population en ITTm, ce qui donne un RRI de 0,63 (IC à 95 % de 0,11 à 3,92) pour le PB-TURSO par rapport au placebo.

### Innocuité

Le principal critère d'évaluation de l'innocuité de l'étude CENTAUR vise à confirmer l'innocuité et la tolérabilité du PB-TURSO. En tout, 86 patients (96,6 %) du groupe PB-TURSO et 46 (95,8 %) du groupe placebo ont éprouvé au moins un événement indésirable apparu au traitement (EIAT) au cours de l'essai. Les 3 EIAT le plus souvent signalés avec le PB-TURSO sont les chutes, la diarrhée et la faiblesse musculaire. En tout, 23 EI graves (EIG) se sont produits chez 11 patients (12,4 %) du groupe PB-TURSO et 8 (16,7 %) du groupe placebo. Les EIG rapportés chez plus d'un patient sont l'insuffisance respiratoire, la bactériémie et la néphrolithiase. Au total, 18 patients (20,2 %) du groupe PB-TURSO et 5 (10,4 %) du groupe placebo ont arrêté le médicament à l'étude en raison d'un EIAT, les raisons le plus souvent invoquées étant respectivement la diarrhée (PB-TURSO : 5,6 %; placebo : 0 %) et l'insuffisance respiratoire (placebo : 6,3 %; PB-TURSO : 0 %). Sept décès sont rapportés dans la population retenue pour l'analyse de l'innocuité, soit cinq dans le groupe PB-TURSO causés par une insuffisance respiratoire ou un arrêt respiratoire (3 patients), un hématome sous-dural (secondaire à une chute; 1 patient) et une perforation diverticulaire (1 patient), et deux dans le groupe placebo, tous deux attribuables à une insuffisance ou à un arrêt respiratoire. Deux décès supplémentaires se sont produits dans cette population, mais ils ne sont pas pris en compte dans l'analyse de la population en ITTm.

Les effets néfastes notables jugés pertinents dans le cadre du présent examen sont les EI gastro-intestinaux, neurologiques et respiratoires ainsi que les perturbations du goût. Les EI gastro-intestinaux couramment signalés (chez au moins 5 % des patients) dont la fréquence est plus élevée dans le groupe PB-TURSO que dans le groupe placebo sont la diarrhée (PB-TURSO : 21,3 %; placebo : 16,7 %), les nausées (PB-TURSO : 18,0 %, placebo : 12,5 %), l'hypersécrétion salivaire (PB-TURSO : 11,2 %, placebo : 2,1 %) et l'inconfort abdominal (PB-TURSO : 5,6 %, placebo : 0 %). Les EI neurologiques survenus chez au moins 5 % des patients, tels que les vertiges, sont plus fréquents avec le PB-TURSO (10,1 %) qu'avec le placebo (4,2 %). Les EI respiratoires touchant au moins 5 % des patients et plus courants avec le PB-TURSO qu'avec le placebo comprennent la dyspnée (PB-TURSO : 10,1 %, placebo : 8,3 %). On note une dysgueusie, ou perturbation du goût, chez 3,4 % des patients ayant reçu le traitement actif comparativement à 2,1 % de ceux ayant reçu le placebo. Les chercheurs avaient pour consigne de ne pas enregistrer le mauvais goût du médicament en tant qu'EI, mais de consigner les problèmes liés à l'administration orale s'ils causaient des effets nocifs sur le plan clinique comme des brûlures, des vomissements ou de l'anxiété.



## Évaluation critique

L'essai CENTAUR est un essai de phase II n'ayant évalué qu'un petit nombre de patients sur une courte durée, ce qui en constitue la limite principale. Une grande proportion de patients a abandonné l'étude et le nombre de patients pour lesquels on dispose de données pour l'analyse à 24 semaines diffère grandement du nombre de patients randomisés au départ. On déplore des données manquantes pour tous les critères d'évaluation de l'efficacité, y compris le score total à l'échelle ALSFRS-R à la semaine 24. Cette situation est attribuable à l'arrêt de l'étude de 23 % des patients randomisés et fait peser une incertitude sur les résultats. On ne trouve pas non plus d'information publiée sur la réponse au changement et sur les estimations de la différence minimale d'importance clinique pour le score à l'échelle ALSFRS-R, bien que l'on dispose d'estimations de ce qui constituerait un changement d'importance clinique d'après les cliniciens experts. Le petit nombre de patients et le caractère préliminaire des données à la fin des 6 mois de l'essai dû à la survenue d'un faible nombre d'événements limitent la portée des données sur la survie. Les faibles fréquences d'EIG, de retraits dus aux EI et de décès (en raison de la petite taille de l'échantillon et de la courte durée de l'essai), ainsi que les données manquantes pour l'analyse à 24 semaines par rapport au début de l'étude empêchent de tirer des conclusions fermes de ces résultats.

Tous les centres d'étude se trouvent aux États-Unis, ce qui limite la généralisabilité des résultats à la pratique canadienne étant donné les différences de prestation des soins de santé entre ces pays. Les critères exigeant un diagnostic définitif de SLA dans les 18 mois suivant l'apparition des symptômes sont très restrictifs, car cela sous-tend la présence de multiples symptômes que bon nombre de patients n'éprouveraient pas en l'espace de 18 mois. Ces limites ne permettent pas d'obtenir des données sur les patients dont la maladie évolue lentement et qui pourraient bénéficier d'un traitement par le PB-TURSO. Le clinicien expert note également le caractère restrictif de certains critères d'exclusion, notamment une hypertension artérielle non maîtrisée de manière adéquate (pression artérielle systolique supérieure à 160 mm Hg ou pression artérielle diastolique supérieure à 100 mm Hg) au moment de la sélection, des antécédents de cholécystectomie et l'administration d'antiacides contenant de l'hydroxyde d'aluminium ou de l'oxyde d'aluminium dans les 2 heures précédant celle du PB-TURSO. Dans l'ensemble, l'innocuité et l'efficacité du PB-TURSO ne sont pas analysées dans d'autres populations que celle de l'essai CENTAUR. Les résultats rapportés par les patients, tels que ceux mesurant les symptômes de la SLA ou la QVLS, ne font pas partie des critères d'évaluation de l'essai et on a peu d'information sur ce que les patients pensent des effets du PB-TURSO.

## Comparaisons indirectes

### Description des études

En raison de l'absence de comparaisons directes entre le PB-TURSO et d'autres médicaments contre la SLA, le promoteur a présenté une évaluation de la faisabilité d'une CIA visant à comparer l'efficacité relative du PB-TURSO et de l'édaravone. L'évaluation inclut un ECR portant sur le PB-TURSO (l'essai CENTAUR) et deux ECR portant sur l'édaravone (étude 16 et étude 19). Selon le promoteur, les études 16 et 19 sont « suffisamment homogènes » pour que l'on puisse en regrouper les données à l'aide de méthodes normalisées. Le principal critère d'évaluation de l'analyse est la différence entre le PB-TURSO et l'édaravone pour ce qui est de la variation moyenne du score total à l'échelle ALSFRS-R entre le départ et la semaine 24.

On constate des différences notables dans les plans des études (p. ex. emplacement, période d'observation préalable et critères d'admissibilité) de même que dans les caractéristiques initiales des patients (sexe, siège d'apparition des symptômes, durée de la maladie, score de départ à l'échelle ALSFRS-R, deltaFS, proportion de patients ayant reçu un diagnostic de SLA définitif, valeurs initiales de la CVF ou de la CVL, et administration de riluzole ou d'édaravone au départ).

### Efficacité

Des ajustements ont été effectués pour les covariables suivantes : deltaFS, score de départ à l'échelle ALSFRS-R, durée de la maladie, valeurs initiales de CVF ou de CVL, et administration concomitante de riluzole au départ. La taille d'échantillon efficace de l'essai CENTAUR diminue de 135 à 24,8 patients après appariement des données groupées des études 16 et 19, et à seulement 3,4 patients après ajustement pour tenir compte de l'administration d'édaravone au départ. Cette forte réduction de la taille d'échantillon efficace indique que les populations étudiées sont sensiblement différentes les unes des autres et qu'il n'est pas raisonnable d'effectuer une CIA à partir de ces populations. D'après le promoteur, la réduction de la taille d'échantillon efficace est principalement attribuable au taux de progression delta-FS, bien que celui-ci soit considéré comme la covariable la plus importante sur le plan clinique.

### Évaluation critique

L'équipe de l'ACMTS chargée des examens convient que la réduction de la taille d'échantillon efficace après ajustements rend compte des différences substantielles entre les populations et qu'il ne serait pas raisonnable de comparer les traitements entre l'essai CENTAUR et les données regroupées des études 16 et 19.

## Autres données probantes pertinentes

### Description des études

La phase de prolongation ouverte de l'essai pivot CENTAUR fournit des données probantes sur l'innocuité et l'efficacité à long terme du PB-TURSO. Au total, 90 patients ont pris part à cette phase et ont tous reçu le PB-TURSO indépendamment du traitement leur ayant été assigné au hasard pendant la phase à double insu. L'innocuité à long terme constitue le principal critère d'évaluation et l'analyse des patients a été effectuée selon qu'ils avaient reçu le PB-TURSO à la fois pendant les phases à double insu et de prolongation ouverte ou le placebo pendant la phase à double insu et le PB-TURSO et pendant la phase de prolongation ouverte. Les critères d'évaluation relatifs à la survie (hospitalisation, trachéostomie, ventilation assistée permanente, décès), le score à l'échelle ALSFRS-R, le score au test ATLIS et la CVL représentent des critères d'évaluation secondaires. Les analyses comparent les résultats en fonction de la randomisation au PB-TURSO ou au placebo au cours de l'essai. L'analyse de la survie a été élargie après le verrouillage de la base de données et la levée de l'insu concernant l'affectation du traitement afin d'inclure les données sur les décès obtenues à partir de l'enregistrement de l'état vital de tous les patients randomisés lors de l'essai principal aux dates de collecte des données du 29 février 2020 et du 20 juillet 2020.

Une première analyse à postériori de l'essai CENTAUR compare l'efficacité relative du PB-TURSO et de l'édaravone en vue d'appuyer le modèle pharmacoéconomique du promoteur. Les principaux sous-groupes d'intérêt sont les patients ayant reçu le PB-TURSO sans l'édaravone et le placebo en combinaison avec l'édaravone. Le critère d'évaluation principal est le taux de variation (pente) du score total à l'échelle ALSFRS-R du début de l'étude à la

semaine 24, qui est déterminé à l'aide d'un modèle à effets mixtes utilisant les mêmes valeurs initiales, et le critère d'évaluation secondaire est déterminé de façon similaire à partir d'une légère modification du modèle initial.

Une seconde analyse à postériori des données sur la survie compare les effets du changement d'intervention (c.-à-d. le passage du placebo au PB-TURSO) jusqu'à 35 mois après le début de l'essai CENTAUR. Au total, 34 des 48 patients (71 %) ayant reçu le placebo pendant la phase à double insu ont pris part à la phase de prolongation ouverte de l'essai CENTAUR et ont commencé à recevoir le PB-TURSO. Le promoteur fait remarquer qu'en l'absence de changement d'intervention, un effet bénéfique du PB-TURSO par rapport au placebo sur la survie globale serait sous-estimé dans l'analyse prédéterminée de la population en ITT. Le critère d'évaluation de la survie globale défini est la mortalité toutes causes confondues. L'analyse vise principalement à modéliser la survie globale des patients du groupe placebo s'ils n'étaient pas passés au PB-TURSO. Elle s'appuie sur un modèle RPSFT et présuppose que le PB-TURSO a un effet constant, peu importe le moment de son administration au cours de l'étude (c.-à-d. lors de la randomisation ou de l'inscription à la phase de prolongation ouverte).

### Efficacité

Dans la phase de prolongation ouverte de l'essai CENTAUR, la survie médiane des patients composant la population en ITT est de 25,0 mois (limite inférieure de l'IC à 95 % de 20,8 mois; limite supérieure non atteinte) dans le groupe PB-TURSO, et de 18,5 mois (limite inférieure de l'IC à 95 % de 14,9 mois; limite supérieure non atteinte) dans le groupe placebo, ce qui donne un RRI de 0,56 (IC à 95 % de 0,34 à 0,93) pour les décès survenus à la date de collecte des données du 20 juillet 2020. Pour les décès ou événements équivalents au décès, la survie médiane est de 23,2 mois (limite inférieure de l'IC à 95 % de 19,5 mois; limite supérieure non atteinte) avec le PB-TURSO et de 18,2 mois (IC à 95 % de 14,9 à 23,1 mois) avec le placebo, soit un RRI de 0,57 (IC à 95 % de 0,35 à 0,93) au 20 juillet 2020. D'après le rapport d'étude clinique sur les données recueillies le 1<sup>er</sup> mars 2021, qui contient une mise à jour sur la survie, la survie médiane des patients assignés aléatoirement au traitement par le PB-TURSO est de 23,5 mois, et celle des patients assignés au placebo, de 18,7 mois, soit un RRI de 0,64 (IC à 95 % de 0,42 à 1,00;  $p = 0,0475$ ). À cette date, on enregistre 94 décès (69 % de la population en ITT) et 1 perte au suivi. On lit dans le document d'information combiné de la FDA et du demandeur transmis en vue de la réunion du 30 mars 2022 du Comité consultatif sur les médicaments du système nerveux périphérique et central que, si l'on utilise le test du rapport de vraisemblance conformément au plan de l'analyse statistique de la survie, le RRI est de 0,64 et la valeur  $p$ , de 0,0518. La FDA indique également que si l'on inclut les 5 décès supplémentaires enregistrés après le 1<sup>er</sup> mars 2021, le RRI est de 0,70 et la valeur  $p$ , de 0,1109. On ignore cependant comment ces valeurs ont été déterminées et l'analyse ne semble pas avoir été effectuée à une date de collecte de données prévue.

Les différences entre les groupes de traitement (patients assignés aléatoirement au PB-TURSO par rapport au placebo) sont de 4,23 points (IC à 95 % de 0,56 à 7,90 points) pour le score total à l'échelle ALSFRS-R, de 6,20 % (IC à 95 % de 0,01 % à 12,39 %) pour le score total au test ATLAS et de 10,66 % (IC à 95 % de 0,63 % à 20,69 %) pour la CVL.

Dans la première analyse à postériori, l'ampleur estimée des effets du traitement entre les patients du groupe recevant le PB-TURSO sans édaravone et ceux du groupe recevant le placebo en combinaison avec l'édaravone varie de 2,62 à 3,22 points d'après un modèle à effets mixtes utilisant les mêmes valeurs initiales. Les résultats relatifs au critère d'évaluation

secondaire (selon une approche de variation par rapport aux valeurs initiales) varient de 3,61 à 4,41 points.

Pour les analyses primaire et de sensibilité réalisées dans le cadre de la seconde évaluation à postériori (avec et sans nouvelle censure), les estimations du facteur d'accélération sont toutes inférieures à 1, ce qui témoigne de l'effet bénéfique du PB-TURSO sur la survie globale. Lorsqu'on utilise le modèle RPSFT sans appliquer de nouvelle censure, la survie globale médiane dans le groupe placebo est d'environ 13,5 mois, et le RRI, de 0,34 (IC à 95 % de 0,13 à 0,87). Lorsque l'on applique une nouvelle censure, la survie globale médiane dans ce groupe est d'environ 15,2 mois, et le RRI, de 0,40 (IC à 95 % de 0,18 à 0,88).

### Innocuité

La proportion de patients ayant signalé les EI les plus fréquents (5 % ou plus) est plus élevée, à 82,4 %, dans le groupe ayant reçu le placebo pendant la phase à double insu (c.-à-d. le groupe passant du placebo au traitement actif [groupe PA]) que dans le groupe ayant reçu le PB-TURSO pendant cette phase, où elle n'est que de 73,2 % (c.-à-d. le groupe ayant poursuivi le traitement actif [groupe AA]). Les EI les plus courants sont les chutes, les nausées et la diarrhée. La fréquence des EIG est également plus élevée dans le groupe PA (20,6 % contre 14,3 %). Le pourcentage de patients ayant abandonné l'étude en raison d'EI est plus important dans le groupe PA (29,4 %) que dans le groupe AA (10,7 %). Cinq patients (14,7 %) du groupe PA et deux patients (3,6 %) du groupe AA sont décédés avant la 24<sup>e</sup> semaine de la phase de prolongation ouverte, les décès étant attribuables à l'insuffisance respiratoire, à l'évolution de la SLA et à l'arrêt cardiaque. Les effets néfastes notables les plus fréquents sont les nausées (groupe PA : 17,6 %; groupe AA : 12,5 %) et la diarrhée (groupe PA : 20,6 %; groupe AA : 8,9 %). La dysgueusie n'est signalée que dans le groupe PA (2,9 %). À la dernière date de collecte des données, 32 patients (94,1 %) du groupe PA et 49 (87,5 %) du groupe AA ont présenté au moins un EI, et on note des augmentations notables du pourcentage de patients ayant signalé une insuffisance respiratoire, de la dyspnée, de la constipation et une pneumonie. Les patients ayant éprouvé au moins un EIG sont de 13 (38,2 %) dans le groupe PA et de 18 (32,1 %) dans le groupe AA.

Aucune des deux analyses à postériori n'évalue les effets néfastes.

### Évaluation critique

Compte tenu de la nature des études de prolongation ouvertes, il existe des biais qui ont une incidence sur l'interprétation des résultats. Il s'agit de l'absence d'insu pendant la phase de prolongation ouverte, de l'absence de groupe témoin et du biais de sélection concernant les patients ayant terminé l'essai principal. On note aussi de forts taux d'abandons de l'étude et il est possible que le traitement de certains patients au cours de l'essai principal ait été déduit à partir des différences enregistrées entre les groupes au chapitre des EI gastro-intestinaux. Tous les critères d'évaluation de l'efficacité sont des critères secondaires et les données dont on dispose ne permettent pas de tirer de conclusions définitives. Bien que l'état vital de tous les patients composant la population en ITT de l'essai principal soit connu, sauf pour deux d'entre eux, les événements équivalents au décès survenus en dehors de l'étude ne sont pas pris en compte, contribuant à l'incertitude entourant le critère d'évaluation composé du décès et de l'équivalent du décès. Si l'on suppose que le PB-TURSO a un effet bénéfique sur la survie, le biais résultant du changement d'interventions au cours de la phase de prolongation ouverte de l'essai défavorise le PB-TURSO. Les problèmes de généralisabilité relevés pendant la phase à double insu à propos des caractéristiques des patients et des mesures des résultats s'appliquent aussi à la phase de prolongation ouverte de l'essai.

Les analyses à postériori n'ont pas été prédéterminées, ce qui en limite la portée; il faut donc considérer qu'elles permettent seulement de générer des hypothèses. Dans la première analyse à postériori, la définition des groupes de traitement en fonction de l'administration ou non d'édaravone supprime les avantages qu'apporte la randomisation pour ces comparaisons. Par ailleurs, les échantillons sont de petite taille, car les groupes ne comprennent qu'un sous-ensemble de la population en ITTm. Compte tenu de ces limites importantes, il n'est pas possible de tirer de conclusions sur la comparaison entre le PB-TURSO et l'édaravone. Dans la seconde analyse à postériori, l'évaluation de la survie globale repose sur l'hypothèse d'un effet constant du traitement associé à l'utilisation du modèle RPSFT visant à tenir compte du passage du placebo au PB-TURSO au cours de la phase de prolongation ouverte de l'essai. On ignore si l'hypothèse principale du modèle RPSFT est valide et on ne peut tirer aucune conclusion des résultats du modèle.

## Données probantes économiques

### Cout et rapport cout/efficacité

Tableau 3 : Résumé de l'évaluation économique

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Modèle de Markov
Population cible	Personnes atteintes de SLA
Traitement	PB-TURSO
Prix indiqué	306,71 \$ pour un sachet contenant 3 g de phénylbutyrate de sodium et 1 g d'ursodoxicoltaurine en poudre
Cout du traitement	Le cout annuel du traitement par le PB-TURSO, calculé par l'ACMTS, est de 217 459 \$ la première année et de 223 900 \$ les années suivantes.
Compareurs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riluzole</li> <li>• Édaravone</li> <li>• TSO consistant en une prise en charge symptomatique de la maladie</li> </ul>
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (10 ans)
Principales sources de données	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La population cible est dérivée de l'essai de phase II CENTAUR.</li> <li>• Les probabilités de transition entre les états de santé ont été déterminées à partir d'une évaluation économique publiée par Thakore et coll. (2020).</li> <li>• Un rapport de taux entre le PB-TURSO et le riluzole a été calculé à partir d'une des analyses à postériori de l'essai CENTAUR et appliqué aux probabilités de transition pour le riluzole dans le but de modéliser l'efficacité comparative.</li> </ul>

Aspect	Description
<p><b>Principales limites</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le promoteur suppose que les patients recevant le PB-TURSO bénéficient également des effets du riluzole, mais sans inclure les coûts associés. Il suppose également que lorsque l'on arrête le PB-TURSO, le traitement par le riluzole demeure efficace pendant la durée de vie restante du patient. Or, cette hypothèse n'a pas été appliquée au groupe traité par le riluzole.</li> <li>• La structure du modèle du promoteur se fonde sur le système de stadification FT9, qui n'est pas utilisé dans la pratique clinique et pourrait ne pas représenter adéquatement l'évolution naturelle de la SLA.</li> <li>• Le promoteur suppose que 100 % des patients cesseront le traitement par le PB-TURSO au bout de 11 mois. Étant donné qu'il n'existe pas de règles explicites concernant l'arrêt de ce traitement et que celui-ci sera administré jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une intolérance, il n'y a pas de raisons valables d'imposer des règles d'arrêt strictes.</li> <li>• Le promoteur suppose le taux d'arrêt du PB-TURSO est plus élevé que celui des autres médicaments, ce qui signifierait que le PB-TURSO est moins bien toléré ou moins efficace, ce qui va à l'encontre de la modélisation par le promoteur des EI et des taux de progression de la maladie sous PB-TURSO.</li> <li>• Selon la structure du modèle, les patients qui en sont au stade 4 d'après la classification FT9 ne retirent aucun bienfait du traitement par le PB-TURSO; en revanche des coûts d'acquisition du médicament et de soins de santé y sont associés.</li> <li>• Étant donné que les EI inclus dans le modèle du promoteur sont aussi causés par l'évolution de la maladie, l'inclusion de coûts et de désutilités distincts pour ces EI pourrait doubler cet élément de l'analyse.</li> </ul>
<p><b>Résultats de la réanalyse de l'ACMTS</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La réanalyse de l'ACMTS tient compte des limites susmentionnées en incluant le coût du riluzole chez les patients recevant le PB-TURSO, en supposant que les probabilités de transition vers le TSO au moment de l'arrêt du PB-TURSO sont valides et que les taux d'abandon sont équivalents, en retirant la durée maximale de traitement par le PB-TURSO ainsi que les EI liés à l'évolution de la maladie, et en considérant que les patients présentent au départ une maladie de stade 3 et non de stade 4.</li> <li>• D'après la réanalyse de l'ACMTS, le PB-TURSO aurait un RCED de 2 086 658 \$ l'AVAQ par rapport au riluzole (coûts différentiels de 285 060 \$; gain de 0,137 AVAQ), et une probabilité nulle d'être rentable à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. Pour que le traitement par le PB-TURSO soit rentable à ce seuil, il faudrait réduire le prix du médicament d'environ 98 %.</li> </ul>

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; EI = évènement indésirable; FT9 = Fine'til 9; PB-TURSO = phénylbutyrate de sodium et ursodoxicoltaurine; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; SLA = sclérose latérale amyotrophique; TSO = traitement symptomatique optimal

## Impact budgétaire

Dans le scénario de référence de l'ACMTS, l'impact budgétaire attendu est de 122 345 734 \$ la première année, de 177 817 289 \$ la deuxième année et de 188 693 091 \$ la troisième année, pour un total triennal de 488 856 114 \$. L'impact budgétaire est sensible à l'hypothèse selon laquelle le PB-TURSO ne déplacerait pas l'édaravone et aux taux de remboursement par les régimes publics d'assurance médicaments. Les analyses de scénarios indiquent que le PB-TURSO aurait un impact budgétaire estimé sur 3 ans de 312 354 634 \$ à 802 501 394 \$.

## Comité canadien d'expertise sur les médicaments

### Membres du Comité

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, M<sup>me</sup> Heather Neville et MM. Dan Dunsky et Bob Gagné.

**Date de la réunion :** Le 26 mai 2022

**Absences :** Un membre est absent.

**Conflits d'intérêts :** Aucun.