

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Nusinersen (Spinraza)

Indication : Dans le traitement de l'amyotrophie spinale de type II ou de type III chez l'adulte de 18 ans ou plus, sans égard à sa capacité à marcher.

Promoteur : Biogen Canada

Recommandation finale : Ne pas rembourser.

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, par là, 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 chez un 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'une cour 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 à des fins non commerciales est autorisée 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 de Spinraza?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Spinraza dans le traitement de l'amyotrophie spinale (AS) 5q de type II ou de type III entrepris chez l'adulte (18 ans ou plus), sans égard à sa capacité à marcher.

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

- Aucun essai clinique randomisé n'a été mené pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de Spinraza dans le traitement de l'AS de type II ou de type III chez l'adulte n'ayant jamais reçu de traitement.
- Dans l'ensemble, selon les données probantes tirées de quatre études observationnelles, le traitement par Spinraza pourrait améliorer ou maintenir les capacités physiques; toutefois, en raison des limites de ces études, il n'est pas possible de déterminer si l'amélioration ou le maintien du fonctionnement physique, notamment des capacités de mouvement et de force, sont attribuables à Spinraza.
- Il existe des besoins, dans le traitement de l'amyotrophie spinale de type II ou de type III chez l'adulte, d'options thérapeutiques qui stabilisent la progression de la maladie, notamment en permettant d'éviter l'usage d'appareil d'assistance respiratoire, augmentent la force des membres supérieurs et améliorent la qualité de vie liée à la santé. Cependant, les données probantes examinées n'indiquent pas que Spinraza répondrait à ces besoins.

Autres renseignements

Qu'est-ce que l'amyotrophie spinale?

L'AS est une maladie génétique grave et rare dont la fréquence est d'environ 1 cas sur 10 000 naissances vivantes. Elle est la principale cause génétique de décès chez le nourrisson. L'AS provoque la dégradation et la perte de cellules nerveuses spécialisées, appelées motoneurones, qui contrôlent le mouvement des muscles. Elle est attribuable à une absence de production de la protéine de survie des motoneurones (SMN). La perte de motoneurones entraîne une faiblesse et une atrophie musculaires, surtout des muscles qui servent à se tenir debout et à s'asseoir et à bouger les bras et les jambes.

Besoins non comblés en contexte d'amyotrophie spinale

Chez l'adulte atteint d'AS, un besoin est à combler en matière de traitements qui offrent une stabilité et une amélioration de la qualité de vie liée à la santé par l'intermédiaire d'une plus grande autonomie, d'une amélioration de la force (surtout dans les bras et la fonction respiratoire) et d'un arrêt de la progression de la maladie. Les patients peuvent également tirer profit de traitements qui sont plus faciles à suivre, présentent moins d'effets secondaires et sont plus accessibles.

Combien coûte Spinraza?

Le traitement par Spinraza coûterait environ 708 000 \$ par patient la première année et 354 000 \$ par patient les années suivantes.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS ne recommande pas le remboursement du nusinersen dans le traitement de l'amyotrophie spinale (AS) de type II ou de type III entrepris chez l'adulte de 18 ans ou plus, sans égard à sa capacité à marcher.

Justification

Il n'existe aucun essai clinique randomisé (ECR) qui évalue l'innocuité et l'efficacité du nusinersen dans le traitement de l'AS de type II ou de type III chez l'adulte n'ayant jamais reçu de traitement; les meilleures données probantes disponibles dans le cadre de cet examen sont tirées de quatre études observationnelles non comparatives (Hagenacker et coll., Maggi et coll., étude de registre de patients de l'UE, et Pera et coll.). Bien qu'en général ces études semblent indiquer que le traitement par le nusinersen a un effet positif sur la fonction motrice (évaluée à l'aide de l'instrument Hammersmith Functional Motor Scale Expanded [HFMSE], du test Revised Upper Limb Module [RULM] et du test de marche de six minutes [TM6M]), des limites importantes, dont la nature non contrôlée des études, la quantité importante de données manquantes, la durée relativement courte du suivi pour une maladie chronique et le risque élevé de biais de sélection, donnent lieu à une population de patients qui ne représente pas les adultes atteints d'AS au Canada et à un effet thérapeutique que l'on ne peut pas attribuer uniquement à l'intervention. En outre, plusieurs facteurs de confusion possibles sont soulevés qui peuvent avoir des répercussions sur la fonction motrice, comme la prescription d'activité physique (qui assure le maintien des connexions neuronales et du fonctionnement des muscles) et les effets d'apprentissage et d'entraînement possibles pour les échelles des critères d'évaluation fonctionnels. Les cliniciens experts décrivent l'évolution naturelle connue de l'AS de type II et de type III chez l'adulte comme étant celle d'une maladie neurodégénérative évolutive chronique qui présente une variabilité temporelle et une hétérogénéité importante quant au degré d'incapacité et de fonction motrice au fil du temps. Par conséquent, le CCEM ne peut tirer aucune conclusion qui va dans le sens où les variations ou le maintien des scores de la fonction motrice résultent de l'administration du nusinersen, car une incertitude considérable est associée aux données probantes.

Le CCEM reconnaît qu'à l'heure actuelle, un besoin est à combler en matière de traitements modificateurs de la maladie chez les adultes atteints d'AS de type II ou de type III. Ce besoin est à combler surtout chez les adultes qui n'ont pas eu accès à des traitements lorsqu'ils étaient de jeunes adultes ou des enfants. Les enfants admissibles à entreprendre le traitement peuvent être admissibles à le poursuivre une fois adultes. Les patients et les aidants soulèvent un besoin en matière de traitements qui stabilisent la progression de la maladie, améliorent la qualité de vie liée à la santé (QVLS) par l'intermédiaire d'une plus grande autonomie et améliorent la force (surtout dans les bras et la fonction respiratoire). Le Comité n'est pas en mesure de conclure, à partir des données probantes disponibles, que le nusinersen répondrait à ces besoins ou procurerait des bénéfices d'importance clinique dans le traitement de l'AS de type II ou de type III chez l'adulte, sans égard à sa capacité à marcher.

Points de discussion

- Après s'être penché sur les observations de groupes de défense des intérêts des patients et d'un groupe de cliniciens, le CCEM reconnaît qu'un besoin important est à combler en matière de traitement chez l'adulte atteint d'AS de type II ou de type III, sans égard à sa capacité à marcher. Les données probantes du monde réel (DPMR) dont dispose le CCEM comportent des limites qui l'empêchent de conclure que le nusinersen comblerait les besoins exprimés par les patients et les cliniciens.
- Les groupes de défense des intérêts des patients et le groupe de cliniciens décrivent des cas de patients qui semblent tirer profit du traitement par le nusinersen. Toutefois, à la lumière des données probantes présentées, le CCEM n'est pas en mesure de savoir si l'ampleur de l'effet thérapeutique observée dans les DPMR peut être attribuable au nusinersen. En raison de l'hétérogénéité de l'évolution naturelle de la maladie et du tableau clinique de l'AS chez l'adulte, le CCEM n'est pas en mesure de cerner les caractéristiques des patients chez qui ce traitement pourrait être profitable. Les cliniciens experts soulignent la présence d'une hétérogénéité importante quant au caractère incapacitant de la maladie chez les patients atteints d'AS de type II ou de type III pour ce qui est de l'ambulation et autres capacités liées à la fonction motrice. L'évolution naturelle de l'AS se manifeste par un déclin de la capacité fonctionnelle qui varie au fil du temps. On mentionne également que l'activité physique seule peut améliorer le fonctionnement physique des patients.
- Les cliniciens experts se sont penchés sur la possibilité de mener un ECR chez des adultes atteints d'AS et jugent qu'un ECR effectué dans les règles de l'art serait réaliste même si l'AS est une maladie rare. À la lumière des données probantes observationnelles disponibles, le bénéfice du nusinersen chez cette population est incertain, et des données probantes plus concluantes seraient profitables, surtout compte tenu des risques associés à l'administration du nusinersen. En général, les DPMR ne sont pas un type de renseignements suffisamment robuste pour remplacer les données probantes provenant d'ECR, en particulier lorsque l'on veut déterminer les effets thérapeutiques. Cependant, elles peuvent venir corroborer les données des essais cliniques et combler des lacunes relatives à l'application clinique lorsqu'il n'est pas possible de mener un ECR sur une longue période.
- Le cadre des DPMR du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) avise que la pertinence des données est la clé, particulièrement en ce qui concerne la communication de renseignements suffisants pour produire des résultats solides et pertinents; il souligne également que les DPMR doivent être recueillies pendant une durée suffisamment longue pour être pertinentes dans le contexte de l'état morbide à l'étude. Dans les études examinées par le CCEM pour évaluer l'AS de type II et de type III chez l'adulte, les critères d'évaluation des DPMR sont évalués sur une période de quelques mois. Comme il s'agit d'une maladie qui dure toute la vie, tout porte à croire que la durée de collecte des DPMR n'est pas assez longue pour satisfaire les critères relatifs à la pertinence. Le cadre du NICE souligne encore que la quantité, la raison et le traitement des données manquantes dans les DPMR sont importants à considérer. Le CCEM considère que les DPMR concernant le nusinersen comportent beaucoup de données manquantes, et que les résultats semblent indiquer que les données ne sont peut-être pas manquantes par hasard, mais peut-être en raison d'un manque d'efficacité.

- Il y a une absence de vraisemblance pathobiologique dans le mécanisme d'action du nusinersen chez les adultes atteints d'AS, car la perte d'unités motrices est établie pour tous les types d'AS à un jeune âge.
- Le CCEM se penche sur le profil risques-avantages de l'utilisation du nusinersen chez l'adulte, étant donné l'incertitude relative à l'efficacité clinique du nusinersen à apporter une stabilisation de la maladie ou une amélioration de la fonction motrice, accompagnée des effets néfastes et des risques de douleur, d'hémorragie, d'infection et d'atteinte nerveuse associées à l'administration intrathécale du médicament dans la moelle épinière des adultes chez qui les cas sont plus complexes. Les commentaires des parties prenantes transmis à l'ACMTS soulignent que les effets secondaires ou les aspects négatifs du nusinersen sont liés au mode d'administration du médicament, qui est décrit comme étant effractif et nécessitant de multiples visites ou déplacements.
- Le promoteur a soumis une revue critique et métaanalyse de patients atteints d'AS de type II ou de type III réalisée par Coratti et coll. On constate une hétérogénéité considérable entre les études, étant donné l'inclusion de patients atteints d'AS de type II ou de type III qui sont capables ou non de marcher, de même que l'inclusion d'adultes et d'enfants. En outre, les études retenues comportent des échantillons de petite taille, limitant ainsi les conclusions qui peuvent être tirées de chaque étude. De plus, étant donné la nature des études retenues et les limites définies des études retenues dans la revue systématique effectuée par l'ACMTS et la métaanalyse, les effets observés ne peuvent être attribués directement au nusinersen. Dans sa demande de reconsidération, le promoteur a soumis une analyse secondaire, qui a été utilisée dans la demande soumise à l'Agence européenne des médicaments (EMA). Les principales études utilisées dans cette analyse secondaire sont les mêmes que celles de la métaanalyse de Coratti et coll.; les résultats présentent donc les mêmes limites.

Contexte

L'AS est une maladie neuromusculaire grave, caractérisée par la dégénérescence des motoneurons alpha de la corne antérieure de la moelle épinière, entraînant une faiblesse musculaire progressive. La forme la plus courante d'AS, soit l'AS 5q, compte pour plus de 95 % de tous les cas, et il s'agit d'une maladie héréditaire autosomique récessive causée par une délétion homozygote, ou une délétion et une mutation, des allèles du gène *SMN1* codant pour la protéine de survie des motoneurons (SMN). Un deuxième gène codant pour la protéine SMN, *SMN2*, agit de façon semblable au gène *SMN1*, mais ne suffit généralement pas à lui seul pour préserver les motoneurons. Le nombre de copies du gène *SMN2* détermine généralement la gravité de l'AS.

L'AS est une maladie rare et les estimations de son incidence et de sa prévalence varient d'une étude à l'autre. À l'heure actuelle, on ne connaît pas l'incidence de l'AS au Canada, bien que sa présence soit estimée à un cas pour de 6 000 à 10 000 naissances vivantes. Un examen récent fait état d'estimations allant de 700 à 2 140 cas actifs d'AS au Canada et d'environ 35 nouveaux cas par année.

L'AS se présente de différentes façons, selon l'âge auquel elle fait son apparition. À l'âge adulte, l'apparition de l'AS se manifeste sous forme d'une faiblesse musculaire proximale légère, touchant plus gravement les membres inférieurs que les membres supérieurs. Elle se divise en quatre sous-types cliniques qui varient selon l'âge d'apparition, le plus haut

niveau atteint du développement moteur et le pronostic. L'AS de type II et l'AS de type III sont les sous-types d'intérêt aux fins de cet examen. Dans l'AS de type II, l'âge d'apparition est de 6 mois à 18 mois et les patients présentent des retards sur le plan du développement moteur, des problèmes respiratoires et une espérance de vie qui peut être raccourcie. Ces patients acquièrent la capacité de s'asseoir sans soutien, mais ne marcheront jamais seuls. Ils représentent environ de 20 % à 30 % des cas d'AS, et la plupart des patients possèdent trois copies du gène *SMN2*. Chez les patients atteints d'AS de type III, l'âge d'apparition de la maladie est de 18 mois à 18 ans. Ces patients représentent environ de 10 % à 20 % des cas d'AS. Ils sont capables de marcher seuls à un moment ou à un autre de leur vie et leur espérance de vie est généralement normale.

Les options thérapeutiques contre l'AS 5q au Canada comprennent des traitements modificateurs de la maladie (nusinersen, risdiplam), qui stimulent la production de la protéine SMN, et la thérapie génique (onasemnogène abéparvovec), qui consiste en une perfusion intraveineuse unique qui permet de remplacer les gènes *SMN1* manquants ou défectueux.

Le nusinersen est approuvé par Santé Canada dans le traitement de l'AS 5q. Il s'agit d'un oligonucléotide antisens qui augmente le taux d'inclusion de l'exon 7 dans les transcrits d'acide ribonucléique (ARN) messager du gène *SMN2*, par l'intermédiaire d'une fixation à un site précis de l'ARN prémessager du gène *SMN2*. Ce mécanisme entraîne la traduction de l'ARN messager en protéine SMN pleine longueur et fonctionnelle. Le nusinersen est offert sous forme de solution à 2,4 mg/ml administrée par injection intrathécale réalisée par ponction lombaire, et la posologie recommandée dans la monographie du produit est de 12 mg (5 ml) de nusinersen administrés en quatre doses d'attaque, les trois premières étant administrées à 14 jours d'intervalle, soit les jours 0, 14 et 28, et la quatrième dose d'attaque environ 30 jours après la troisième (jour 63). Après la quatrième dose d'attaque, il faut administrer une dose d'entretien tous les quatre mois.

Historique de l'examen du médicament

L'ACMTS a effectué un premier examen du nusinersen en 2017 dont la revue systématique portait sur un ECR de phase III, comparatif avec faux traitement (placébo) et mené à double insu (ENDEAR, N = 121). Cet essai a recruté des nourrissons âgés de sept mois ou moins atteints d'AS infantile confirmée par analyse génétique (délétion homozygote, mutation homozygote ou mutation hétérozygote composite au chromosome 5q et deux copies du gène *SMN2*). L'ACMTS a recommandé le remboursement du nusinersen chez les patients atteints d'AS 5q présentant deux copies du gène *SMN2* et chez ceux dont la durée de la maladie est inférieure à 26 semaines avec apparition des signes cliniques et des symptômes caractéristiques de l'AS après la première semaine de vie ou avant l'âge de sept mois.

En 2019, le nusinersen a fait l'objet d'une nouvelle demande d'examen dont le dossier comprenait 15 essais distincts : trois ECR (ENDEAR [N = 121], CHERISH [N = 126] et EMBRACE [N = 27]), quatre essais cliniques non comparatifs de phase I accompagnés de leur volet de prolongation (CS1 [N = 28], CS2 [N = 34], CS10 [N = 18] et CS12 [N = 47]), deux essais cliniques non comparatifs de phase II (CS3A [N = 21] et NURTURE [N = 25]), un essai de prolongation (SHINE [N = 207]) dont les participants proviennent de tous ces essais cliniques sauf d'EMBRACE et de NURTURE, deux études observationnelles et trois études de cas

observationnelles qui donnent un aperçu de l'expérience de programmes d'accès étendu pour les patients atteints d'AS dans plusieurs pays. Dans ce nouvel examen, une recommandation de remboursement sous réserve de conditions a été émise pour les patients atteints d'AS 5q qui présentent deux ou trois copies du gène *SMN2*, dont la maladie remonte à moins de six mois et dont les symptômes sont apparus après la première semaine de vie et avant l'âge de sept mois; ou pour les patients âgés de 12 ans ou moins dont les symptômes sont apparus après l'âge de six mois et qui n'ont jamais pu marcher seuls.

Dans le cadre du présent examen portant sur le nusinersen, le promoteur demande que les critères de remboursement du nusinersen s'étendent aux adultes de 18 ans ou plus atteints d'AS de type II et de type III, sans égard à leur capacité de marcher.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- une revue portant sur quatre études cliniques observationnelles menées chez des adultes atteints d'AS de type II ou de type III;
- les points de vue de patients recueillis par trois groupes de défense des intérêts des patients : Cure SMA Canada (CSMAC), Dystrophie musculaire Canada (DMC) et la fondation Love for Lewiston;
- les commentaires de régimes d'assurance médicaments publics et d'organismes de lutte contre le cancer qui participent au processus d'examen de l'ACMTS;
- les avis de deux cliniciens spécialistes ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement de l'AS;
- les observations d'un groupe de cliniciens, le Réseau canadien sur les maladies neuromusculaires (NMD4C);
- un examen du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur;
- la rétroaction des parties prenantes sur la recommandation initiale et la documentation relative à la reconsidération fournie par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations des patients

Les points de vue des patients recueillis dans le cadre du réexamen du nusinersen par l'ACMTS proviennent de trois groupes de défense des intérêts des patients : CSMAC, DMC et la fondation Love for Lewiston, qui sont tous des organismes de bienfaisance enregistrés.

Les répondants aux entrevues et aux sondages menés par CSMAC et DMC indiquent que plus ils approchent de l'âge adulte, plus leurs capacités physiques diminuent, soulignant qu'une fois adultes, ils ont perdu la capacité de marcher ou peuvent à peine marcher. En plus de la perte de la motricité grossière, cette maladie a des répercussions importantes sur les

activités de la vie quotidienne en raison d'une perte progressive des capacités fondamentales et de l'autonomie en général, les patients perdant la capacité de s'habiller, de s'alimenter, de déglutir ou de se retourner dans leur lit et de changer de position pour se laver. En outre, les patients ressentent un manque d'énergie et perdent de la force dans la voix, ce qui rend la communication difficile et entraîne des répercussions sur leur capacité à répondre aux exigences de leur emploi. Ils connaissent également une augmentation des séjours à l'hôpital et des besoins en matière d'équipement de soutien. Les effets dévastateurs de la progression de la maladie et de la perte des capacités fonctionnelles, mais sans perte des capacités mentales, ont des répercussions négatives graves sur la santé mentale et le bien-être. À l'incapacité continue d'avoir accès à des traitements efficaces s'ajoute une augmentation importante de l'anxiété, de la dépression et de l'automutilation parmi les patients, nécessitant un soutien supplémentaire en santé mentale. Enfin, en raison de la perte des capacités physiques, les patients doivent apporter des modifications à leur domicile pour en assurer l'accessibilité, ce qui entraîne des répercussions financières considérables.

Les patients et les aidants qui ont répondu aux sondages soulèvent un besoin à combler chez la population adulte atteinte d'AS en matière d'accès à des traitements qui offrent une stabilité et une amélioration de la qualité de vie par l'intermédiaire d'une plus grande autonomie, d'une amélioration de la force (surtout dans les bras et la fonction respiratoire) et d'un arrêt de la progression de la maladie. Les patients croient qu'en améliorant ces facettes, ils peuvent parvenir à une plus grande autonomie et à une meilleure qualité de vie. De plus, quelques-unes des principales barrières au traitement et difficultés par rapport au traitement offert actuellement sont les coûts déraisonnables, le mode d'administration par injection intrathécale et les effets néfastes possibles du traitement.

Des patients décrivent leur expérience du traitement par le nusinersen ou le risdiplam ou d'une prise en charge différente de la maladie. De nombreux patients mentionnent n'avoir jamais reçu de traitement modificateur de la maladie en raison du manque d'accès à ces traitements. Dans le sondage mené par CSMAC, 41 patients (47 %) fournissent de l'information sur leur vécu par rapport aux traitements contre l'AS : 32 patients (78 %) sont traités par le nusinersen et 9 (22 %) par le risdiplam. Bon nombre des patients ayant répondu aux entrevues et aux sondages menés par CSMAC et DMC n'ont jamais été traités en raison de l'accès limité aux traitements contre l'AS au Canada. Parmi les patients recevant le nusinersen, 79 % mentionnent qu'ils ont connu une amélioration de la fonction pulmonaire, de l'endurance, de la force musculaire des membres et du tronc et de la voix, et 15 % mentionnent une stabilisation de la maladie. Le reste des patients (6 %) n'a connu aucune stabilisation de la maladie ni amélioration. La durée du traitement par le nusinersen varie de 1 à 3,5 ans. Les expériences négatives rapportées par les patients traités par le nusinersen sont un épuisement de l'effet thérapeutique en fin de dose et une baisse de la capacité fonctionnelle peu de temps avant l'administration de la prochaine dose d'entretien, qui est corrigée une fois le traitement administré. Les céphalées, l'inconfort des injections intrathécales et la nécessité de se déplacer ou de s'absenter du travail pour recevoir le traitement sont d'autres expériences négatives. Néanmoins, les patients estiment que les avantages du nusinersen, dont l'amélioration de la capacité fonctionnelle, de la force et de l'énergie et la stabilisation de la maladie, l'emportent largement sur les aspects négatifs de recevoir ce traitement. Plusieurs patients interrogés par DMC indiquent qu'ils sont passés au risdiplam après avoir amorcé un traitement par le nusinersen en raison de l'accès limité au traitement, de contraintes financières et de difficultés liées à l'administration intrathécale du médicament. En l'absence de traitements pharmacologiques, ou en ajout à ceux-ci, les

patients rendent compte également d'autres façons de prendre en charge leur AS, comme la physiothérapie, l'exercice et la médecine traditionnelle chinoise.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Un besoin est à combler en matière de traitements qui peuvent modifier l'évolution naturelle de la maladie, dont la capacité d'inverser la faiblesse associée à la dégénérescence motoneuronale, car à l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement modificateur de la maladie chez l'adulte atteint d'AS de type II ou de type III. Les objectifs du traitement dépendent du type d'AS, compte tenu du degré élevé d'hétérogénéité de la maladie et des incapacités; le traitement devrait être personnalisé en fonction des manifestations particulières de la maladie.

À l'heure actuelle, les principaux traitements modificateurs de la maladie chez les adultes atteints d'AS de type II ou de type III qui n'ont jamais reçu de traitement sont non pharmacologiques, comme l'ergothérapie, la physiothérapie et l'orthophonie, qui visent à maintenir la capacité fonctionnelle, la mobilité et l'autonomie, de même que les mesures d'appoint comme la ventilation, l'assistance nutritive et les appareils et accessoires fonctionnels. Si le nusinersen est recommandé dans le traitement de l'AS de type II ou de type III chez l'adulte qui n'a jamais reçu de traitement, il pourrait être envisagé comme traitement de première intention. Le risdiplam a récemment fait l'objet d'une recommandation de remboursement favorable du CCEM chez les jeunes adultes; par conséquent, le paradigme thérapeutique pourrait changer. L'un des cliniciens experts fait remarquer que le nusinersen est remboursé au Québec dans le traitement de l'AS de type II ou de type III chez l'adulte et qu'il est utilisé actuellement chez cette population. Néanmoins, les cliniciens experts indiquent que chez la population adulte n'ayant jamais reçu de traitement, il n'existe aucune donnée probante qui oriente le choix d'exiger l'essai d'autres médicaments avant le nusinersen.

Il manque de données probantes de haut niveau (c.-à-d. d'ECR) chez cette population de patients pour déterminer quels sont les adultes atteints d'AS les plus susceptibles de répondre au traitement par le nusinersen. Les experts émettent l'hypothèse selon laquelle les patients chez qui la capacité fonctionnelle est plus élevée et qui sont capables de marcher pourraient montrer une meilleure réponse, car le nombre de nerfs fonctionnels est plus élevé. En outre, les patients dont la colonne vertébrale est réputée « simple » (*simple spines* en anglais) sont plus susceptibles de présenter un meilleur profil risques-avantages. Toutefois, la plupart des experts insistent sur le fait que plus le traitement est administré précocement (c.-à-d. chez les enfants présymptomatiques), plus le bénéfice constaté est grand, bien qu'un certain nombre de cliniciens experts désapprouvent le fait de considérer l'âge comme un facteur déterminant de la réponse. À l'inverse, les patients qui conviennent le moins au traitement par le nusinersen sont ceux dont la colonne vertébrale est réputée « complexe » (*complex spines* en anglais) à cause d'une spondylodèse, ceux qui ne peuvent tolérer les ponctions lombaires et ceux qui ont déjà été traités lorsqu'ils étaient nourrissons ou enfants, car il n'existe aucune donnée probante concernant ces patients.

Sur le plan clinique, il existe de nombreux critères d'évaluation et de mesures pour déterminer la réponse au traitement. Étant donné la variabilité de la réponse au traitement et la personnalisation des objectifs thérapeutiques, plusieurs mesures de critères d'évaluation sont utilisées pour déterminer les bénéfices du traitement, dont les critères d'évaluation de

la fonction motrice et de la fonction respiratoire, de même que d'autres critères d'évaluation comme la fonction bulbaire, le renforcement du langage et l'autonomie fonctionnelle. Chez les patients atteints d'AS de type II ou de type III, la maladie évolue lentement au fil des années; ainsi, les répercussions du traitement sur ces critères d'évaluation ne seront probablement pas constatées sur une courte période.

Les principaux motifs d'abandon du traitement seraient la progression ou l'aggravation de la maladie, de même que toute complication ou tout événement indésirable (EI) majeur lié au traitement. L'un des cliniciens experts fait remarquer que, sur la base de l'expérience acquise sur le traitement par le nusinersen chez la population adulte, le motif d'abandon le plus fréquent est le désir du patient de cesser le traitement, invoquant l'absence d'amélioration et l'incapacité de tolérer le traitement. Les cliniciens experts sont d'avis que tous les patients atteints d'AS devraient recevoir des soins à un centre de soins tertiaires où se trouvent divers spécialistes des maladies neuromusculaires et une équipe multidisciplinaire, avec un accès à un service de radiologie interventionnelle ou de neurochirurgie et pouvant hospitaliser des patients en raison des complications possibles liées à l'intervention ou au traitement.

Groupe de cliniciens

L'ACMTS a recueilli les observations d'un groupe de cliniciens, le Réseau canadien sur les maladies neuromusculaires (NMD4C), un réseau pancanadien créé en 2020 qui réunit l'expertise clinique, scientifique et technique ainsi que celle des patients concernant les maladies neuromusculaires en vue d'améliorer les soins, la recherche et le traitement pour tous les Canadiens. Au total, huit cliniciens expérimentés dans le traitement de l'AS ont fourni des observations dans le cadre de cette demande.

Il existe trois principaux traitements modificateurs de la maladie contre l'AS, soit le traitement par le nusinersen, le traitement par le risdiplam et celui par l'onasemnogène abéparovéc. Le groupe de cliniciens est d'avis que les objectifs thérapeutiques en cas d'AS à apparition tardive seraient de maintenir le niveau actuel de la fonction motrice et de la force, de parvenir à une stabilisation de la maladie, dont l'évitement du recours à la ventilation, de promouvoir l'autonomie et d'améliorer la QVLS en général. Le risdiplam pourrait être la seule autre option thérapeutique dans ce contexte. Soit le nusinersen ou le risdiplam pourraient être administrés en première intention. Les jeunes patients sont les plus susceptibles de tirer profit du nusinersen, mais il peut être difficile de déterminer avec précision les adultes qui sont les plus susceptibles de tirer profit de ce médicament. Chez l'adulte, la réponse d'importance clinique au traitement devrait comprendre la stabilisation de la fonction motrice et de la fonction respiratoire, le maintien de l'autonomie et la diminution du nombre de séjours à l'hôpital. De plus, le maintien de la capacité de parler et l'évitement du recours à la ventilation ont des répercussions profondes sur la qualité de vie et l'autonomie des patients et la capacité de conserver leurs rôles professionnel et social. Actuellement, le suivi des patients exigé par les provinces est trop fréquent et varie beaucoup d'une province à l'autre. Les patients devraient être évalués au début du traitement, après six mois, puis une fois par année par la suite, pour réduire le fardeau des patients et la pression exercée sur les ressources en soins de santé, étant donné que le déclin de la capacité fonctionnelle évolue lentement sur des années. Enfin, le nusinersen doit être administré par des professionnels de la santé expérimentés dans l'exécution des ponctions lombaires, ou sous leur supervision, à des centres de traitement désignés.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen en vue du remboursement de l'ACMTS. Les facteurs suivants sont considérés comme pouvant avoir une incidence majeure sur la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'ACMTS pour le nusinersen :

- comparateurs pertinents;
- amorce du traitement;
- poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement;
- cessation du traitement;
- généralisabilité des populations de l'essai aux populations plus vastes des provinces et territoires;
- aspects systémiques et économiques.

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions potentielles de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Données probantes cliniques

Description des études

Dans le cadre du présent examen, le promoteur a fourni à l'ACMTS cinq études observationnelles, une étude de prolongation en mode ouvert et une revue critique et métaanalyse. Au total, quatre études font partie du rapport, et la revue critique et métaanalyse fait l'objet d'une synthèse dans la section intitulée Autres données probantes pertinentes. Bien que les deux autres études soient décrites dans le rapport, elles ne font pas l'objet d'une analyse approfondie, car elles sont considérées comme dépassant le cadre de la présente évaluation.

L'étude de Hagenacker et coll. (n = 124) est une étude observationnelle prospective allemande, non comparative et multicentrique qui évalue l'innocuité et l'efficacité du nusinersen chez des adultes atteints d'AS 5q. L'étude de Maggi et coll. (n = 116) est une étude de cohorte rétrospective italienne non comparative qui évalue l'innocuité et l'efficacité du nusinersen chez des patients atteints d'AS de type II et de type III. L'étude de registre de patients de l'UE (n = 252) est une étude de cohorte observationnelle fondée sur des registres combinant des données qui évalue l'innocuité et l'efficacité du nusinersen chez des adultes atteints d'AS 5q provenant de trois registres européens prospectifs et rétrospectifs (SMARtCARE, CuidAME et le registre international d'AS [ISMAR]) répartis dans deux sous-cohortes : un groupe avant-après de traitement par le nusinersen composé de patients atteints essentiellement d'AS de type III (n = 74), avec un patient atteint d'AS de type IV (n = 1), et un ensemble de données comparatives provenant de 252 adultes au total atteints d'AS de type III (235 patients traités par le nusinersen et 17 non traités par le nusinersen). L'étude de Pera et coll. (n = 144) est une étude observationnelle italienne non comparative reposant sur un registre tiré de l'ISMAR composé de patients atteints d'AS de type III capables ou non de marcher et traités par le nusinersen.

Toutes les études comptent des adultes atteints d'AS n'ayant jamais reçu de traitement. Dans l'ensemble des études, la plupart des patients sont atteints d'AS de type III (de 62 % à 100 %) et présentent trois ou quatre copies du gène *SMN2*. Les cas d'AS de type II sont rares, soit 45 patients dans l'étude de Hagenacker et coll. et 13 patients dans celle de Maggi et coll. Aucun patient atteint d'AS de type II ne fait partie de l'étude de registre de patients de l'UE ni de l'étude de Pera et coll. Dans l'ensemble des études, de 37 % à 56 % des patients sont considérés comme étant capables de marcher. Les scores de départ de la fonction motrice sont élevés, les scores moyens de l'Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded (HFMSSE) allant de 20,74 à 30,75, les scores moyens du test Revised Upper Limb Module (RULM) allant de 20,87 à 27,57 et la distance moyenne au test de marche de six minutes (TM6M) allant de 300,87 m à 323,03 m.

Efficacité

Instrument Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded (HFMSSE)

Dans l'étude de Hagenacker et coll., la variation moyenne depuis le début de l'étude du score HFMSSE est de 1,73 point (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 1,05 à 2,41) à 6 mois (N = 124), de 2,58 points (IC à 95 % de 1,76 à 3,39) à 10 mois (N = 92) et de 3,12 points (IC à 95 % de 2,06 à 4,19) à 14 mois (N = 57). La proportion de patients ayant obtenu une augmentation de 3 points du score HFMSSE est de 28 % à 6 mois, de 35 % à 10 mois et de 40 % à 14 mois. Dans l'étude de Maggi et coll., la variation moyenne depuis le début de l'étude du score HFMSSE est de 1,48 point (écart-type [ÉT] = 2,28) à 6 mois (N = 103), de 2,44 points (ÉT = 2,8) à 10 mois (N = 75) et de 2,85 points (ÉT = 2,93) à 14 mois (N = 46) pour tous les patients atteints d'AS de type III. La proportion de tous les patients atteints d'AS ayant obtenu une augmentation d'au moins 3 points du score HFMSSE est de 28 % à 6 mois, de 38 % à 10 mois et de 49 % à 14 mois. Dans l'étude de registre de patients de l'UE, la pente de la variation du score HFMSSE est de -0,000 06 point par semaine (IC à 95 % de -0,009 55 à 0,009 428) avant le traitement par le nusinersen et de 0,257 5 point par semaine (IC à 95 % de 0,010 38 à 0,041 12) après le traitement par le nusinersen (N = 75). Dans l'analyse qui compare les patients traités par le nusinersen à ceux qui ne sont pas traités, la pente de la variation du score HFMSSE est de 0,029 07 point par semaine (IC à 95 % de 0,019 30 à 0,038 84) chez les patients traités par le nusinersen (N = 235) comparativement à -0,011 29 point par semaine (IC à 95 % de -0,032 89 à 0,010 31) chez les patients non traités (N = 17). Dans l'étude de Pera et coll., la variation moyenne du score HFMSSE depuis le début de l'étude est de 0,79 point (IC à 95 % de -0,29 à 1,87; N = 45) à 12 mois, les résultats relatifs au score HFMSSE montrant un déclin chez 11,1 % des patients, une stabilité chez 53,3 % des patients et une amélioration chez 35,6 % des patients.

Instrument Revised Upper Limb Module (RULM)

Dans l'étude de Hagenacker et coll., la variation moyenne depuis le début de l'étude du score RULM est de 0,66 point (IC à 95 % de 0,26 à 1,05) à 6 mois (N = 120), de 0,59 point (IC à 95 % de 0,15 à 1,03) à 10 mois (N = 90) et de 1,09 point (IC à 95 % de 0,62 à 1,55) à 14 mois (N = 58). On constate une augmentation d'au moins deux points du score RULM chez 28 patients (23 %) à 6 mois, tandis que 74 patients (64 %) ne montrent aucune variation d'importance et 28 patients (23 %) montrent une diminution. Dans l'étude de Maggi et coll., la variation moyenne depuis le début de l'étude du score RULM est de 0,31 point (ÉT = 1,97) à 6 mois (N = 102), de 0,61 point (ÉT = 2,08) à 10 mois (N = 71) et de 0,86 point (ÉT = 2,18) à 14 mois (N = 44) chez tous les patients atteints d'AS de type III. La variation moyenne du score RULM est plus grande chez les patients atteints d'AS de type II que chez ceux atteints d'AS de type III, cette variation étant de 0,8 point (ÉT = 1,95) à 6 mois (N = 12), de 1,67 point

(ÉT = 1,8) à 10 mois (N = 9) et de 1,6 point (ÉT = 1,52) à 14 mois (N = 5). La proportion de tous les patients atteints d'AS ayant obtenu une variation de 2 points du score RULM est de 21 % à 6 mois, de 28 % à 10 mois et de 35 % à 14 mois. Dans l'étude de registre de patients de l'UE, la pente de la variation du score RULM est de -0,007 45 point par semaine (IC à 95 % de -0,014 01 à 0,000 9) avant le traitement par le nusinersen et de 0,002 569 point par semaine (IC à 95 % de -0,005 33 à 0,010 47) après le traitement par le nusinersen (N = 75). Dans l'analyse qui compare les patients traités par le nusinersen à ceux qui ne sont pas traités, la pente de la variation du score RULM est de 0,011 68 point par semaine (IC à 95 % de 0,004 957 à 0,018 41) chez les patients traités par le nusinersen (N = 235) comparativement à 0,003 936 point par semaine (IC à 95 % de -0,010 30 à 0,018 17) chez les patients non traités (N = 17). Dans l'étude de Pera et coll., la variation moyenne du score RULM depuis le début de l'étude est de 0,07 point (IC à 95 % de -0,48 à 0,63; N = 55) à 12 mois, les résultats relatifs au score RULM montrant un déclin chez 13,0 % des patients, une stabilité chez 75,9 % des patients et une amélioration chez 15,6 % des patients.

Test de marche de six minutes (TM6M)

Dans l'étude de Hagenacker et coll., la variation moyenne depuis le début de l'étude de la distance parcourue au TM6M est de 22,12 m (IC à 95 % de 8,7 à 35,6) à 6 mois (N = 47), de 31,14 m (IC à 95 % de 15,2 à 47,1) à 10 mois (N = 37) et de 45,96 m (IC à 95 % de 25,4 à 66,6) à 14 mois (N = 25). Dans l'étude de Maggi et coll., la variation depuis le début de l'étude de la distance parcourue au TM6M n'est présentée que pour les patients atteints d'AS de type III qui peuvent marcher; elle est de 14,66 m (ÉT = 27,57) à 6 mois (N = 48), de 26,45 m (ÉT = 34,6) à 10 mois (N = 35) et de 23,11 m (ÉT = 51,2) à 14 mois (N = 24). La proportion de patients obtenant une augmentation d'au moins 30 mètres de la distance parcourue au TM6M est de 29 % à 6 mois, de 46 % à 10 mois et de 42 % à 14 mois. Dans l'étude de registre de patients de l'UE, la pente de la variation de la distance parcourue au TM6M par semaine est de -0,033 99 m (IC à 95 % de -0,437 3 à 0,369 4) après le traitement par le nusinersen (N = 75). Dans l'analyse qui compare les patients traités par le nusinersen à ceux qui ne sont pas traités, la pente de la variation de la distance parcourue au TM6M par semaine est de 0,263 3 m (IC à 95 % de 0,099 22 à 0,427 4) chez les patients traités par le nusinersen (N = 235) comparativement à -0,714 8 m (IC à 95 % de -1,278 9 à -0,150 6) chez les patients non traités (N = 17). Dans l'étude de Pera et coll., la variation moyenne depuis le début de l'étude de la distance parcourue au TM6M chez les adultes est de 0,52 m (IC à 95 % de -19,85 à 20,89; N = 17) à 12 mois.

Autres critères d'évaluation de l'efficacité

Les critères d'évaluation de la fonction respiratoire, soit la capacité vitale forcée (CVF) et le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), ne sont évalués que dans l'étude de Maggi et coll., la variation moyenne du pourcentage de la CVF prévue du début de l'étude à 14 mois étant de 6,47 % (ÉT = 9,22) chez tous les patients atteints d'AS de type III. La variation moyenne du pourcentage de la CVF prévue du début de l'étude à 14 mois n'est pas disponible chez les patients atteints d'AS de type II en raison de contraintes liées à la taille de l'échantillon. La variation moyenne du pourcentage du VEMS prévu du début de l'étude à 14 mois est de 5,86 % (ÉT = 9,22) chez tous les patients atteints d'AS de type III. La variation moyenne du pourcentage du VEMS prévu du début de l'étude à 14 mois n'est pas disponible chez les patients atteints d'AS de type II.

D'autres critères d'évaluation d'intérêt aux fins du présent examen, dont la fonction bulbaire, la survie, les hospitalisations, la QVLS, les critères d'évaluation liés à l'anatomie et le fardeau des aidants, ne sont pas évalués dans les études retenues.

Effets néfastes (innocuité)

Les effets néfastes sont rarement déclarés dans les études retenues, et toutes sauf une (Pera et coll.) sont états de la fréquence des effets néfastes. Lorsqu'elle est mentionnée, la fréquence des EI dans les études retenues varie de 30 % à 41,4 % et ces EI sont jugés légers ou modérés par les chercheurs. La fréquence des événements indésirables graves (EIG) est faible dans toutes les études lorsqu'elle est mentionnée.

Dans l'étude de Hagenacker et coll., deux patients ont abandonné le traitement après dix mois pour cause de réactions indésirables au médicament. Dans l'étude de Maggi et coll., deux patients (1,7 %) atteints d'AS de type III ont abandonné le traitement par le nusinersen après six mois en raison d'une absence de bénéfice subjectif et d'une mauvaise tolérance aux ponctions lombaires à répétition. Les abandons pour cause d'EI ne sont pas mentionnés dans l'étude de registre de patients de l'UE ni dans l'étude de Pera et coll.

Les effets néfastes notables d'intérêt aux fins de cet examen survenus le plus souvent sont les EI liés à la ponction lombaire; toutefois, l'étude de registre de patients de l'UE et l'étude de Pera et coll. ne les mentionnent pas. Dans l'étude de Hagenacker et coll. et l'étude de Maggi et coll., les EI survenus le plus souvent sont les complications postintervention, soit la céphalée (35 % et 37,1 %) et la dorsalgie (22 % et 8,6 %). L'étude de Pera et coll. ne mentionne pas la fréquence des céphalées et des dorsalgies, mais ces effets néfastes sont indiqués comme étant les EI survenus le plus souvent. D'autres effets notables, comme les infections graves, les effets toxiques rénaux et les anomalies de coagulation, sont rarement mentionnés dans les études retenues.

Aucun décès n'est mentionné dans les études.

Évaluation critique

La revue de la documentation de l'ACMTS n'a permis de relever aucun ECR mené chez des adultes atteints d'AS de type II ou de type III n'ayant jamais été traités, et toutes les études existantes et retenues sont de type observationnel, qui présentent des DPMR et comportent plus de limites que les ECR.

Les études retenues aux fins du présent examen sont associées à une validité interne faible en raison des limites sur le plan des devis, des populations de patients recrutés et de l'analyse statistique. Elles ont une limite commune concernant leur devis : elles ne sont pas comparatives; les résultats obtenus ne peuvent donc pas être attribués au traitement par le nusinersen. Toutefois, l'étude de registre de patients de l'UE comprend un groupe de comparaison de patients non traités, bien que la taille de l'échantillon ne soit que de 17 patients (voir les détails ci-dessous). Les études retenues montrent également un degré élevé de biais de sélection, de déclaration et d'information. Dans toutes les études, les critères de sélection se limitent aux patients atteints d'AS qui ont été capables de suivre le traitement par le nusinersen pendant au moins six mois, de sorte qu'on sélectionne des patients qui ont pu suivre la phase d'induction du traitement et ont toléré les doses reçues, ou qui ont pu les recevoir. De plus, les patients recrutés sont pratiquement tous atteints d'AS de type III, chez qui l'état fonctionnel est probablement meilleur au départ, si l'on se fie à l'état ambulatoire et aux scores de départ aux échelles de la fonction motrice. Aucune technique (ou des techniques limitées) n'a été utilisée pour effectuer des ajustements pour tenir compte des biais de sélection possibles dans les études. Dans toutes les études, des facteurs de confusion et des modificateurs de l'effet thérapeutique potentiels importants ne sont pas relevés ou pris en considération et pourraient influencer les résultats, notamment

l'effet d'entraînement relatif aux critères d'évaluation d'intérêt, l'activité physique régulière et la surveillance étroite; d'autres soins courants comme la physiothérapie et l'ergothérapie; l'effet placebo. On ne sait pas jusqu'à quel point l'absence de contrôle des facteurs de confusion et des modificateurs de l'effet thérapeutique influence les résultats. Aucune des études ne mentionne un protocole, et il est impossible de savoir si la taille des échantillons (allant de 67 à 252 patients) convient à la question de recherche et aux objectifs de chaque étude. L'étude de registre de patients de l'UE a mené des analyses sur deux groupes : un groupe composé de 235 patients traités par le nusinersen et de 17 patients non traités et un groupe de 75 patients analysés avant et après le traitement. En raison de la population limitée du groupe de patients non traités, les résultats observés ne peuvent être attribués au traitement par le nusinersen. On mentionne rarement la proportion de patients perdus de vue au suivi dans les études retenues, même si la proportion de patients montrant une absence de suivi à long terme est importante à 14 mois comparativement à celle des moments d'évaluation antérieurs. Sauf dans le cas de l'étude de registre de patients de l'UE, aucune imputation des données manquantes n'a été effectuée, les données manquantes ayant des répercussions sur la validité des résultats.

Comme il a été mentionné précédemment, le biais de sélection des populations incluses constitue une limite importante. Les patients recrutés dans les études retenues sont surtout des personnes atteintes d'AS de type III (de 62 % à 100 %) et comptent peu de patients atteints d'AS de type II (de 11,2 % à 36 %), ce que les cliniciens experts soulèvent comme étant des proportions plus élevées que ce qu'ils constatent dans la pratique clinique. Les patients inclus dans les quatre études sont considérés comme étant des patients atteints d'AS qui sont plus fonctionnels, si l'on se fie à la prévalence élevée de la maladie de type III (la plupart des patients présentent trois ou quatre copies du gène *SMN2*) et à la proportion de patients capables de marcher (de 37 % à 56,03 %). En outre, les scores de départ de la fonction motrice sont élevés, donnant à penser qu'il s'agit d'une population chez qui la maladie est moins grave. Ainsi, les populations des études retenues ne sont pas représentatives de celles de la demande de remboursement (manque de patients atteints d'AS de type II), et les résultats ne sont peut-être pas généralisables aux adultes atteints d'AS de type II ou de type III au Canada. Étant donné que près de la moitié de tous les patients des études ne sont pas capables de marcher, l'instrument HFMSE et le TM6M ne sont pas des mesures de critères d'évaluation qui conviennent à tous les patients, ce qui limite davantage la population évaluable et la généralisabilité des résultats. La QVLS et d'autres critères d'évaluation rapportés par les patients, deux aspects importants aux yeux des patients, ne sont pas évalués dans les études retenues; l'effet du nusinersen concernant ces critères d'évaluation demeure donc inconnu. La durée maximale du suivi dans l'ensemble des études est de 14 mois, laquelle n'est pas jugée suffisante pour évaluer une variation d'importance clinique des critères d'évaluation chez l'adulte atteint d'AS de type II ou de type III, en raison de la lente progression de la maladie, de même que de son évolution naturelle.

Comparaisons indirectes

Aucune donnée probante indirecte n'est incluse dans la demande du promoteur ni relevée dans la revue de la documentation qui correspond aux critères d'inclusion et d'exclusion de cet examen.

Autres données probantes pertinentes

Autres données probantes soumises par le promoteur

Dans le cadre du présent examen portant sur le nusinersen, le promoteur a soumis une revue critique et métaanalyse de patients atteints d'AS de type II et de type III accessible au public. La métaanalyse de Coratti et coll. vise à examiner de façon critique la documentation qui fait état de DPMR sur la fonction motrice de patients atteints d'AS de type II ou de type III traités par le nusinersen pour établir des profils possibles d'efficacité en subdivisant les résultats en fonction du type d'AS, de l'âge (enfant par rapport à adulte) et du type d'évaluation. Seuls les résultats liés à la population adulte atteinte d'AS de type II ou de type III sont d'intérêt aux fins du présent examen.

La métaanalyse repose sur une revue systématique de la documentation existante. Au total, 14 627 articles ont été relevés. Après la sélection des études, 19 articles présentant des données sur l'efficacité chez des patients traités et non traités par le nusinersen, à l'aide d'évaluations structurées de l'AS de type II et de type III, sont choisis. Des analyses de données groupées sont réalisées à de multiples degrés. Une évaluation sommaire du bénéfice global du traitement par rapport à aucun traitement est effectuée, comprenant le plus de données probantes disponibles possible, même si elles sont hétérogènes. L'ampleur de l'effet est estimée à l'aide de modèles à effets aléatoires, et l'hétérogénéité entre les études est quantifiée par le coefficient I^2 . Une analyse de régression est effectuée pour détecter des sources possibles d'hétérogénéité entre les études. Les critères d'évaluation liés à la fonction motrice sont l'instrument HFMSE, l'instrument RULM, le TM6M, l'échelle du Medical Research Council (MRC) pour la force musculaire et le test des troubles neuromusculaires chez l'adulte du Children's Hospital of Philadelphia (CHOP-ATEND). Aucune régression n'a été effectuée pour les critères d'évaluation MRC et CHOP-ATEND, ces critères ne sont donc pas résumés. Les analyses de régression sont utilisées avec un modèle à effets aléatoires à l'aide de données agrégées. Seulement les études présentant des données complètes (taille de l'échantillon [N], moyenne, ÉT ou IC à 95 %) font partie de la métaanalyse.

La variation moyenne à partir des données groupées depuis le début du traitement chez la population adulte provenant de l'analyse de régression est de 1,87 point (IC à 95 % de 1,05 à 2,68) pour le score HFMSE, de 0,64 point (IC à 95 % de 0,27 à 1,01) pour le score RULM et de 20,28 m (IC à 95 % de 1,17 à 39,40) pour le TM6M.

La métaanalyse repose sur une revue systématique de la documentation qui est reproductible et effectuée de manière adéquate. On ignore si les critères d'inclusion et d'exclusion relatifs à la population, les critères d'évaluation et le devis des études sont prédéfinis. Une évaluation de la qualité des études retenues a été réalisée à l'aide de l'outil RoBANS. Aucune interprétation de la qualité des études n'a été réalisée; toutefois, comme toutes les études sont observationnelles, la plupart d'entre elles comportent un degré élevé de biais de sélection des participants. Toutes les études accessibles au public synthétisées dans la revue effectuée par l'ACMTS (Hagenacker et coll., Maggi et coll. et Pera et coll.) font partie de la métaanalyse soumise. Les critères d'évaluation faisant partie de la métaanalyse sont appropriés et se rapportent au contexte canadien, les instruments HFMSE, RULM et TM6M étant les critères les plus souvent utilisés dans les études, bien qu'il y ait des différences en ce qui a trait aux types de déclaration et aux moments d'évaluation. La plupart des études retenues ont une durée de suivi allant de 10 mois à 14 mois, ce qui est insuffisant selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS pour constater des variations d'importance clinique de la fonction motrice chez l'adulte. Il y a une hétérogénéité considérable entre les études, étant donné l'inclusion de patients atteints d'AS de type II ou de type III qui sont capables ou non de

marcher, de même que l'inclusion d'adultes et d'enfants. En outre, les études retenues ont des échantillons de petite taille, limitant ainsi les conclusions pouvant être tirées de chaque étude. Dans l'ensemble, le degré d'hétérogénéité est de modéré à élevé entre les études retenues pour ce qui est des critères d'évaluation, les valeurs du coefficient I² allant de 43 % à 71 %. Les estimations groupées de la variation moyenne des critères d'évaluation de la fonction motrice sont à l'avantage du traitement par le nusinersen chez la population adulte; toutefois, ces estimations sont généralement associées à de grands IC à 95 %, particulièrement pour le TM6M, et, bien souvent, contiennent la valeur zéro, indiquant un degré élevé de variabilité dans ces cohortes et une imprécision importante des estimations de l'effet thérapeutique. De plus, la variation des scores des critères d'évaluation de la fonction motrice depuis le début du traitement est minime et, d'après les échanges avec les cliniciens experts, il subsiste une incertitude sur ce qui constitue une variation d'importance clinique des mesures de ces critères d'évaluation chez la population adulte. En outre, étant donné la nature des études retenues, et les limites définies des études retenues pour la revue systématique effectuée par l'ACMTS et la métaanalyse, les effets constatés ne peuvent être attribués au nusinersen.

Données probantes relevées dans la revue de la documentation

Huit études observationnelles non comparatives ont été relevées dans la revue de la documentation qui satisfont tous les critères d'inclusion de la revue systématique sauf sur le plan du devis, car il s'agit d'études observationnelles descriptives. Comme dans le cas des études fournies par le promoteur, l'efficacité du nusinersen dans ces études est très incertaine en raison du devis non comparatif, du biais de sélection et de la taille relativement petite des échantillons d'adultes atteints d'AS de type II et de type III.

Données probantes économiques

Tableau 1 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle de Markov
Population cible	Adultes atteints d'AS
Traitement	Le nusinersen en combinaison avec le traitement de référence en situation réelle en contexte d'AS de type II et de type III (soins respiratoires, nutritionnels et orthopédiques)
Prix indiqué	Nusinersen, 2,4 mg/ml : 118 000 \$ le flacon de 5 ml
Cout du traitement	Le cout du nusinersen est de 708 000 \$ la première année du traitement et de 354 000 \$ les années suivantes.
Comparateurs	Traitement de référence en situation réelle seul Le risdiplam en combinaison avec le traitement de référence en situation réelle est pris en considération dans une analyse de scénario.
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (60 ans)

Aspect	Description
Principales sources de données	<ul style="list-style-type: none"> • L'efficacité clinique chez les patients recevant le nusinersen est modélisée à l'aide des données probantes tirées de l'étude de Hagenacker et coll. • L'évolution naturelle chez les patients recevant le traitement de référence en situation réelle seul est modélisée à l'aide des données probantes tirées de l'étude de Kaufmann et coll.
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • Les études cliniques disponibles sont surtout de nature non comparative et ne peuvent fournir de données probantes concluantes à l'appui d'un bénéfice clinique du nusinersen par rapport au traitement de référence en situation réelle seul ou au risdiplam à court terme pour ce qui est des capacités motrices, de la QVLS ou de tout autre critère d'évaluation important aux yeux des patients, et il n'existe aucune donnée probante à long terme chez la population cible composée d'adultes atteints d'AS de type II ou de type III n'ayant jamais reçu de traitement. • Le modèle soumis, qui repose sur les capacités motrices, ne fait pas ressortir tous les aspects clés de l'AS chez l'adulte (p. ex., détérioration de l'état fonctionnel, l'état bulbaire et la nécessité d'une assistance nutritive) qui devraient influencer sur leur QVLS. • Le modèle soumis comporte des limites techniques et produit des résultats qui manquent de validité apparente (c.-à-d. ne peut produire un nombre égal d'AVAQ lorsque l'on veut supposer que le nusinersen et le traitement de référence en situation réelle seul sont d'égale efficacité), ce qui introduit une incertitude dans les estimations du rapport cout/efficacité du promoteur. • Le modèle du promoteur n'illustre pas bien les répercussions des EI liés au traitement et du mode d'administration du traitement sur la qualité de vie des patients. Les points de vue des cliniciens et des patients indiquent que les complications et les effets néfastes supplémentaires liés aux injections intrathécales sont des sources de préoccupation. • L'exclusion du risdiplam de l'analyse du scénario de référence et l'ajout des valeurs d'utilité des aidants sont des limites mineures qui surestiment le bénéfice différentiel associé au nusinersen.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • En raison des principales limites des données probantes cliniques disponibles, aucune conclusion ne peut être tirée concernant les effets cliniques du nusinersen par rapport à ceux du traitement de référence en situation réelle seul ou à ceux du risdiplam chez les adultes atteints d'AS de type II ou de type III. De plus, comme les difficultés liées à la structure et à la programmation du modèle n'ont pu être palliées, l'ACMTS n'a pu dériver un scénario de référence. • Si l'on suppose que le nusinersen, le traitement de référence en situation réelle seul et le risdiplam sont d'égale efficacité, le nusinersen est associé à des couts d'acquisition du médicament plus élevés. Toutefois, cette hypothèse ne tient pas compte des EI liés au traitement, y compris ceux liés au mode d'administration par injection intrathécale, qui peuvent entraîner une détérioration de la qualité de vie (AVAQ) chez les patients traités par le nusinersen. • À la lumière de l'information clinique disponible, il n'existe aucune donnée probante qui tend à indiquer que les couts du nusinersen devraient être plus élevés que ceux du risdiplam, une réduction de prix plus importante étant probablement nécessaire pour compenser les couts associés à l'administration intrathécale et à ses complications. Comparativement au traitement de référence en situation réelle seul, une réduction de prix d'au moins 100 % serait nécessaire pour que le nusinersen soit jugé rentable.

Impact budgétaire

L'ACMTS soulève des limites importantes dans l'analyse du promoteur liées à la sous-estimation des parts de marché du nusinersen, à l'incertitude concernant la prévalence de l'AS de type II et de type III au Canada et au manque de clarté entourant les critères d'abandon du traitement par le nusinersen. La nouvelle analyse de l'ACMTS augmente les parts de marché du nusinersen. Dans le scénario de référence de l'ACMTS, l'impact budgétaire anticipé du remboursement du nusinersen dans le traitement de l'AS de type II ou de type III chez l'adulte est de 23 240 632 \$ la première année, de 44 044 233 \$ la deuxième année et de 65 387 990 \$ la troisième année, pour un total sur trois ans de 132 672 855 \$. Cette

estimation est très différente de celle du promoteur et demeure incertaine, car on ne connaît pas le taux de prévalence réel de l'AS de type II et de type III au Canada, de même que la disponibilité du risdiplam.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

Membres du Comité

Les D^{rs} 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^{me} Heather Neville et MM. Dan Dunsky et Bob Gagné.

Date de la réunion (premier examen) : Le 27 avril 2022

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion (reconsidération) : Le 28 juillet 2022

Absences : Trois membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.