

AVIS AU MINISTRE
DE
L'INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE
EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX

AVIS TRANSMIS AU MINISTRE EN FÉVRIER 2023

Date de transmission au ministre de la Santé
15 février 2023
© Gouvernement du Québec, 2023

TABLE DES MATIÈRES

ALBRIOZA ^{MC}	4
<i>SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE</i>	4

Les recommandations émises par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux dans le présent avis font suite à des évaluations réalisées par le Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ou la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement, conformément à leurs mandats respectifs.

Annexe I : Tableau des avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmis au ministre le 15 février 2023

Veillez prendre note qu'en vertu de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (RLRQ., chapitre I-13.03), l'INESSS doit publier les avis et recommandations qu'il formule au ministre en vertu de l'article 5 de cette loi. Toutefois, l'INESSS est également soumis à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ., chapitre A-2.1). Conséquemment, certaines informations sont soustraites de la publication en conformité aux restrictions au droit d'accès. Ces dernières ont donc été caviardées en conformité avec la Loi.

Président

M. Roger Paquet, consultant

Membres

D^r Howard Bergman, directeur département de médecine familiale, Centre universitaire de santé McGill

D^{re} Michèle de Guise, présidente-directrice générale, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

M. Nicolas Fernandez, membre patient/usager

M^{me} Lucille Juneau, infirmière directrice adjointe du programme soutien à l'autonomie des personnes âgées – Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec

M^{me} Michèle Laroche, gestionnaire retraitée du réseau de la santé et des services sociaux

M^{me} Patricia Lefebvre, pharmacienne, directrice de la qualité, de la sécurité des patients et de la performance, Centre universitaire de santé McGill

M^{me} Pascale Lehoux, titulaire de la Chaire de l'Université de Montréal sur l'innovation responsable en santé

M. Jean Maher, comptable retraité, directeur général adjoint aux opérations Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

D^{re} Maryse Turcotte, gestionnaire retraitée du réseau de la santé et des services sociaux

M^{me} Helen-Maria Vasiliadis, professeure titulaire faculté de médecine et des sciences de la santé Université de Sherbrooke

Présidente

D^{re} Sylviane Forget, gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

Vice-président

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement de santé

Membres

D^{re} Danuta Balicki, hémato-oncologue

D^r David Bloom, psychiatre, Institut universitaire en santé mentale Douglas, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, professeur adjoint, Faculté de médecine, Université McGill

D^r Jacques Bouchard, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale. Professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M^{me} Justine Côté, pharmacienne, Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

D^{re} Nathalie Daaboul, hémato-oncologue, Hôpital Charles Lemoyne, CISSS de la Montérégie Centre. Professeur adjoint de clinique, Université de Sherbrooke

M^{me} France Dumont, présidente-directrice générale adjointe programme santé physique générale et spécialisée, CISSS de l'Outaouais

M. Kristian Filion, professeur agrégé au Département de médecine et au Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail – Université McGill

D^r Vincent Gaudreau, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

D^{re} Emily Gibson McDonald, interniste, professeure adjointe au Département de médecine, Centre universitaire de santé McGill – Université McGill

M^{me} Geneviève Giroux, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

M^{me} Béatrice Godard, professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

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

D^r Alex Halme, interniste et gériatre, Hôpital Pierre-Boucher, CISSS de la Montérégie-Est, chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université McGill

M^{me} Maude Laberge, professeure agrégée, Faculté de médecine, Université Laval

M^e Thérèse Leroux, professeure honoraire et associée, Faculté de droit, Université de Montréal

M. Yannick Mélançon Laître, infirmier praticien spécialisé en soins de première ligne, CISSS de Lanaudière, GMF Berthier St-Jacques

M^{me} Miruna Minea-Burga, économiste

D^r Daniel Rizzo, médecin de famille, Médecin de la Capitale, Urgence CHU de Québec – Université Laval, professeur agrégé de médecine, Faculté de médecine, Université Laval

D^{re} Geneviève Soucy, microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus et Hôpital du Saint-Sacrement)

Membres citoyens

M^{me} Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Spécialité des autres experts consultés : neurologie.

Les avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux portant sur l'inscription ou le refus d'inscrire des médicaments sur la *Liste des médicaments* du régime général ainsi que sur la *Liste des médicaments — Établissements* apparaissent à l'annexe I. Le présent rapport décrit les principaux dossiers évalués.

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

ALBRIOZA^{MC}

Sclérose latérale amyotrophique

Avis transmis au ministre en février 2023

Marque de commerce : Albrioza

Dénomination commune : Phénylbutyrate de sodium/ursodoxicoltaurine

Fabricant : Amylyx

Forme : Poudre orale

Teneur : 3 g – 1 g

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Albrioza^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA), chez les personnes qui présentent chacun des éléments suivants :
 - un diagnostic de la SLA selon les critères diagnostiques d'El Escorial révisés;
 - des symptômes de la maladie depuis 18 mois ou moins;
 - une capacité vitale lente supérieure à 60 % de la valeur prédite;
 - pas de trachéotomie;
 - une autonomie préservée.

La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'absence de trachéotomie chez son patient.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ([CDP – Remboursement et accès](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un épidémiologiste biostatisticien, d'un infirmier praticien, d'éthiciens et de

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

citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Dans les présents travaux, un comité consultatif a été mis en place. Constitué de neurologues dont la pratique est axée notamment sur le traitement de la SLA, ce comité a participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise et permettre l'évaluation du produit par le CDP – Remboursement et accès. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

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

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 2^e évaluation d'Albrioza^{MC} par l'INESSS pour cette indication.

Bref historique

Juin 2022 ([Refus d'inscription](#))

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Au Canada, il y aurait environ 3 000 personnes atteintes de SLA et 2 nouveaux cas par 100 000 habitants seraient diagnostiqués chaque année (Hodgkinson 2018). L'âge moyen d'apparition de la SLA est d'environ 55 ans et la majorité des cas sont diagnostiqués entre 40 et 70 ans (ALS Canada 2018). Les hommes ont légèrement plus de risques de développer cette maladie que les femmes (Hodgkinson 2018, Orphanet 2011). La majorité des diagnostics sont sporadiques, mais une composante familiale est présente dans 5 à 10 % des cas (Orphanet 2011).

La SLA est une maladie dégénérative dont la présentation clinique est hétérogène. Son mécanisme physiopathologique n'est pas complètement élucidé et différents facteurs génétiques et moléculaires, de même que le stress oxydatif, pourraient être en cause. Cette maladie affecte les motoneurons du cortex cérébral, du tronc cérébral et de la moelle épinière. Les patients atteints développent progressivement une faiblesse des membres et des muscles responsables de la déglutition et de la respiration, avec atrophie, spasticité, perte de poids et, ultimement, une paralysie totale. La présentation la plus commune (70 % des patients) est caractérisée par une atteinte motrice; la forme bulbaire, marquée par une atteinte

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

précoce des muscles impliqués dans l'élocution, la déglutition ou la respiration, touche environ 25 % des patients. De plus, jusqu'à 50 % des patients développent des troubles cognitifs (Shoesmith 2020, ALS Canada 2018). L'évolution de la maladie se traduit chez les patients par la perte progressive de leur autonomie. La plupart d'entre eux décède moins de 5 ans après le début des symptômes; la survie médiane au Canada serait de 36,5 mois (Hodgkinson 2018). Seuls 10 % des patients survivent plus de 10 ans (Shoesmith 2020, ALS Canada 2018). Les patients ayant une présentation initiale bulbaire ont habituellement une espérance de vie plus limitée. Un déclin fonctionnel rapide, une perte de poids prononcée, la présence d'une démence frontotemporale, l'âge avancé et une faible capacité vitale forcée sont des facteurs de mauvais pronostic (Masrori 2020).

Le diagnostic repose notamment sur l'évaluation clinique par un neurologue, la réalisation d'un électromyogramme et l'exclusion d'autres maladies neuromusculaires apparentées. Il peut y avoir un délai de plusieurs mois entre l'apparition des 1^{ers} symptômes et le diagnostic (ALS Canada 2018); il serait de 15 mois au Québec (Hodgkinson 2018). Il n'y a pas de biomarqueur établi (EMA 2016), bien que les chercheurs soient encouragés à en inclure dans les études cliniques qui évaluent des traitements modificateurs de la maladie (van der Berg 2019).

Deux médicaments pour le traitement de la maladie sont inscrits sur les listes selon certaines conditions : le riluzole (Rilutek^{MC} et versions génériques), traitement oral qui ciblerait l'activité du glutamate ([INESSS 2001](#)), et l'édaravone (Radicava^{MC}), médicament qui s'administre par voie intraveineuse et qui diminuerait le stress oxydatif ([INESSS 2019](#)). L'INESSS a récemment émis une recommandation d'inscription pour la suspension orale d'édaravone; toutefois, le ministre a sursis à sa décision ([INESSS 2022](#)). Des traitements symptomatiques sont également offerts, tels des anticholinergiques, des mucolytiques, des β -bloquants, des analgésiques, des antidépresseurs et des antispasmodiques. La prise en charge des patients atteints de la SLA est multidisciplinaire; l'équipe rassemble des médecins et d'autres professionnels spécialisés pour apporter du soutien aux patients dans les troubles de la déglutition, de l'élocution et ceux liés à la mobilité. À cela s'ajoute un accompagnement dans la réalisation des activités de la vie quotidienne et pour la gestion des aspects nutritionnels, des soins respiratoires, des enjeux psychosociaux et, finalement, des soins de fin de vie.

Besoin de santé

La SLA est une maladie neurodégénérative mortelle qui progresse rapidement et pour laquelle les options médicamenteuses se limitent au riluzole, médicament qui a un effet modeste sur la survie des patients, et à l'édaravone, qui ralentit le déclin fonctionnel. Des options thérapeutiques supplémentaires bien tolérées qui freinent l'évolution de la maladie pour maintenir la fonctionnalité, l'autonomie et la qualité de vie des patients, et qui augmentent la survie sont nécessaires afin de combler le grand besoin de santé.

Analyse des données

Évaluation antérieure

Lors de sa 1^{re} évaluation, la valeur thérapeutique de l'association PB/TURSO n'a pas été reconnue pour le traitement de la SLA ([INESSS 2022](#)). Cette recommandation était principalement basée sur l'évaluation de l'étude CENTAUR (Paganoni 2020), sa phase de prolongation (Paganoni 2021) ainsi que celle de résultats non publiés.

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

Les résultats de l'étude CENTAUR, essai de phase II réalisé sur 137 patients, démontrent que l'association PB/TURSO réduit de 25 % le déclin du score fonctionnel mesuré par l'échelle *ALS Functional Rating Scale Revised* (ALSFRS-R) après 24 semaines de traitement chez des patients dont la maladie est rapidement évolutive (altération prononcée de l'état fonctionnel et valeur moyenne de capacité vitale lente inférieure à la normale au début de l'étude malgré un délai moyen de 13 mois depuis l'apparition des symptômes). Cela s'est traduit par une différence par rapport au placebo de 2,32 points sur la variation du score ALSFRS-R en faveur de l'association PB/TURSO, soit un différentiel d'ampleur jugée modeste. L'incertitude des résultats, notamment en raison de la taille d'échantillon, des données manquantes et de l'absence de stratification selon la prise de traitements concomitants, a toutefois été soulignée. De plus, les résultats des analyses de survie préspecifiées (paramètre composite des décès ou équivalent, incluant le recours à la trachéotomie ou une ventilation assistée et l'hospitalisation) n'ont pas atteint le seuil de signification statistique à 24 semaines et n'ont pu être interprétés à l'issue de la phase de prolongation en raison du devis ouvert, de l'absence de groupe contrôle et du taux d'attrition important, notamment. L'INESSS a jugé que les données soumises ne permettaient pas de conclure que l'association PB/TURSO comble le besoin de santé, et estimé que l'évaluation des résultats de l'étude confirmatoire de phase III, dont la date de fin est prévue en mars 2024, était requise afin de mieux apprécier la nature et l'ampleur des bénéfices qu'elle procure.

Présente évaluation

Parmi les publications analysées pour cette réévaluation, les données de survie de la phase de prolongation de l'étude CENTAUR (Paganoni 2021, Paganoni *JNNP* 2022), des données de modélisation de survie publiées (Paganoni *M&N* 2022) et des analyses *post hoc* non publiées ont été retenues.

Délai de survenue d'un événement clé (décès, trachéotomie, ventilation assistée permanente ou 1^{re} hospitalisation)

Le critère composite mesurant le délai de survenue d'un décès de toute cause, la trachéotomie, la ventilation assistée permanente ou une hospitalisation est un paramètre d'efficacité secondaire de l'étude CENTAUR. Il est évalué sur la population en intention de traiter modifiée (ITTm), laquelle comporte tous les patients ayant reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude dans la phase principale et pour lesquels au moins 1 score ALSFRS-R total postinclusion était disponible. Les différences observées, qui favorisaient l'association PB/TURSO par rapport au placebo (19,3 mois contre 33,1 mois) pour ce paramètre, n'ont pas atteint le seuil de signification statistique après 24 semaines de traitement avec un rapport des risques instantanés [RRI] de 0,53 (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] : 0,27 à 1,05) (Paganoni 2020). Les experts consultés ne s'attendaient toutefois pas à observer une différence significative sur ces paramètres après seulement 6 mois de traitement chez des patients dont les 1ers symptômes de la maladie sont survenus en moyenne 13 mois plus tôt.

Les 98 patients ayant terminé la période à double insu de 24 semaines (Paganoni 2020) pouvaient participer à la phase de prolongation à devis ouvert au cours de laquelle les participants recevaient tous l'association PB/TURSO pendant une durée maximale de 132 semaines; 90 d'entre eux l'ont intégré. Cette phase de l'étude a pour but d'évaluer l'innocuité à plus long terme de l'association PB/TURSO ainsi que son effet sur les principaux paramètres d'efficacité de l'étude pivot, y compris le délai de survenue d'un décès de toute cause, la trachéotomie, la ventilation assistée permanente ou une hospitalisation (Paganoni *JNNP* 2022). La conduite des analyses de survie était planifiée à 2 moments, en juillet 2020 et mars 2021. Tous les participants de la population en ITTm ont été inclus dans les analyses qui ont été

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

réalisées en fonction du traitement assigné initialement aux patients, c'est-à-dire au cours de la période à double insu.

Les résultats, selon l'analyse en ITTm à la date limite de juillet 2020, dans laquelle le suivi le plus long était de 35 mois, montrent que la survie médiane sans événement (décès, trachéotomie, ventilation ou hospitalisation) est de 14,8 mois (6,5 à 29,1) chez les patients traités par l'association PB/TURSO comparativement à 10 mois (4,0 à 15,0) chez ceux ayant initialement reçu le placebo (RRI : 0,53 [IC95 % : 0,35 à 0,81]), soit un gain de 4,8 mois.

Les analyses concernant ce paramètre comportent toutefois un certain nombre de limites :

- Un devis ouvert qui affecte la validité des paramètres comme l'hospitalisation, la trachéotomie et la ventilation et un *crossover* susceptible de sous-estimer les résultats d'efficacité de l'association PB/TURSO.
- Un taux d'attrition non négligeable (environ 20 à 25 % à l'issue de la phase à double insu, 68 à 74 % lors de l'analyse de juillet 2020) empêchant de colliger les événements équivalents au décès (trachéotomie/ventilation, hospitalisations) pour les participants ayant abandonné l'étude ou perdus de vue; les résultats pour ces paramètres reposent donc sur les données d'une faible proportion de patients.
- L'inclusion, dans le paramètre composite, d'événements dont la survenue est dépendante des normes de soins locales; et qui sont peu pertinents en contexte québécois en raison de leur survenue inexistante (trachéotomie) ou rare (hospitalisation), de l'avis des experts consultés.

La différence de survie sans événement de 4,8 mois en faveur de l'association PB/TURSO correspond à une réduction du risque d'événements qui serait de 47 %. Les limites de ces analyses sont toutefois trop importantes pour conclure quant à l'effet du traitement sur la survenue des événements inclus dans le paramètre composite ou pour tenter d'en apprécier la portée clinique.

Survie globale (analyse post hoc)

Les protocoles de l'étude CENTAUR et sa phase de prolongation prévoyaient la possibilité d'obtenir le statut vital des patients ayant quitté l'étude ou perdus de vue, par l'intermédiaire de leur famille, en consultant des notes cliniques ou en utilisant des sources publiques comme l'Index national des décès des Centers for Disease Control and Prevention ou l'Index des décès de la sécurité sociale. La survie globale est définie par le délai de survenue du décès (de toute cause). Les analyses portant sur ce paramètre seul (décès) n'étaient pas prévues au protocole, mais la vérification du statut vital des patients avait été effectuée pour les analyses de survie préspecifiées du paramètre composite (décès ou équivalent, y compris recours à la trachéotomie ou ventilation assistée et hospitalisation) réalisées en juillet 2020 et mars 2021.

Au cours de la période à double insu de 24 semaines (Paganoni 2020), 7 décès ont été constatés, dont 5 parmi les patients ayant reçu l'association PB/TURSO et 2 dans le groupe placebo. L'horizon temporel court pour ce paramètre, qui se reflète dans le faible nombre d'événements, ne permet pas de tirer de conclusions de ces observations.

En ce qui a trait aux analyses de survie réalisées au cours de la phase de prolongation, le statut vital de 135 des 137 patients inclus initialement était connu pour l'analyse de juillet 2020, de même que celui de

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

136 patients pour celle de mars 2021. Leurs résultats pour le paramètre de la survie globale sur la population en intention de traiter (ITT) sont les suivants :

- L'analyse menée en juillet 2020, pour laquelle le suivi le plus long était de 35 mois, a révélé un temps médian de survie globale de 25 mois chez les patients traités par l'association PB/TURSO depuis le début de l'étude, comparativement à 18,5 mois chez ceux ayant à l'origine reçu le placebo, soit une différence de survie de 6,5 mois (RRI : 0,56 [IC95 % : 0,34 à 0,92], $p = 0,023$). La durée moyenne d'exposition était de 10,6 mois chez les patients ayant reçu le traitement actif depuis le début de l'étude et de 4,7 mois chez ceux initialement affectés au groupe placebo.
- Les résultats de l'analyse finale réalisée en mars 2021, pour laquelle le suivi le plus long était de 40 mois, n'ont pas fait l'objet d'une publication; ils ont toutefois été rendus publiques par la Food and Drug Administration (FDA 2022). Ils ont mis en évidence un délai médian de survenue d'un décès (survie globale) de 23,5 mois chez les patients traités par l'association PB/TURSO depuis le début de l'étude et de 18,7 mois chez ceux ayant initialement reçu le placebo, soit une différence de survie de 4,8 mois en faveur de l'association PB/TURSO (RRI : 0,644 [IC95 % : 0,416 à 0,995])

Il convient de noter que nous ne disposons pas d'informations quant aux soins ou traitements expérimentaux que les patients ayant quitté l'étude et ceux perdus de vue pourraient avoir reçus. Il semble toutefois peu probable qu'ils aient pu bénéficier d'une intervention ayant influencé favorablement la survie, faute d'options procurant de tels bénéfices. Par ailleurs, le statut vital ne renseigne pas sur l'état clinique des patients, ce qui limite de façon importante la capacité à apprécier l'ampleur des autres bénéfices potentiels procurés par l'association PB/TURSO.

Les résultats de ces analyses indiquent donc que l'association PB/TURSO réduirait le risque de décès, procurant un gain de survie de l'ordre de 4,8 mois. L'ampleur de la réduction du risque de décès mise en évidence en juillet 2020 était de 44 % et de 35,6 % en mars 2021; une réduction graduelle du différentiel est attendue au fil du temps, puisque la visée du traitement n'est pas curative. Cette estimation comporte toutefois de l'incertitude, comme l'indique l'étendue importante de l'intervalle de confiance. Les analyses de sensibilité confirment l'avantage de survie attribuable à l'association PB/TURSO sans égard aux traitements concomitants reçus (riluzole, édaravone ou les 2).

Survie globale (analyses post hoc supplémentaires)

Il convient de noter que les résultats des analyses présentés précédemment ne tiennent pas compte du fait que les 37 patients du groupe ayant reçu le placebo pendant la phase à double insu ont le traitement actif lorsqu'ils ont intégré la phase de prolongation. Par conséquent, l'effet de l'association PB/TURSO sur la survie médiane pourrait avoir été sous-estimé. Pour tenter de déterminer quelle aurait été la différence de survie globale médiane si les patients initialement affectés au placebo avaient continué à le recevoir, le fabricant a soumis 3 analyses *post hoc*.

La 1^{re} analyse vise une correction pour le *crossover* à l'aide d'un modèle de temps de défaillance structurelle préservant les rangs (*Rank-Preserving Structural Failure Time Model*, RPSFTM) (Paganoni *M&N* 2022).

Les principaux résultats de la modélisation réalisée à partir des données recueillies pour les analyses de juillet 2020 sont les suivants :

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

- La survie globale médiane selon l'analyse en ITT est d'environ 25,8 mois chez les patients ayant reçu l'association PB/TURSO contre 18,9 mois chez ceux du groupe placebo, soit un différentiel de survie de 6,9 mois en faveur du traitement actif (RRI : 0,57 [IC95 % : 0,35 à 0,92]).
- Selon le modèle RPSFTM, en l'absence de *crossover*, la survie globale médiane des patients du groupe placebo serait plutôt de 15,2 mois comparativement à 25,8 mois chez ceux ayant reçu le traitement actif, soit un différentiel de survie de 10,6 mois en faveur de l'association PB/TURSO (RRI : 0,39 [IC 95 % : 0,17 à 0,88]).

Les résultats d'analyses de sous-groupes *post hoc* indiquent que la survie médiane est d'autant plus longue que la durée de traitement par l'association PB/TURSO est importante. Par ailleurs, les résultats de la modélisation RPSFTM portant sur les données finales (mars 2021) indiquent une survie globale médiane prolongée de 9,7 mois dans le groupe de patients traités par l'association PB/TURSO par rapport au groupe placebo.

Les principales limites de cette analyse sont les suivantes :

- La modélisation RPSFTM est une méthode validée et reconnue pour évaluer l'effet du *crossover*. La performance de cette méthode est cependant meilleure lorsque l'effet du traitement n'est pas dépendant du temps. La modélisation repose d'ailleurs sur l'hypothèse d'une ampleur de la réponse fixe dans le temps; toutefois, il semble peu probable que l'effet observé à relativement court terme dans le cas d'une maladie dégénérative telle que la SLA se maintienne dans le temps. Cela fait en sorte que les résultats surestiment fort probablement l'effet réel du traitement.
- La modélisation repose sur l'hypothèse selon laquelle le pronostic des 2 groupes de l'étude CENTAUR était similaire. Cependant, des déséquilibres susceptibles d'influencer l'effet observé, qui étaient en défaveur de l'association PB/TURSO, étaient présents à la suite de la répartition aléatoire. De plus, l'évolution de la maladie est très hétérogène, y compris dans un groupe de patients présentant des caractéristiques similaires. Le sens dans lequel ces éléments combinés pourraient influencer les résultats de la modélisation est impossible à déterminer.
- Pour ce qui est du modèle de Cox, il n'est pas spécifié si l'hypothèse de proportionnalité a été évaluée dans le temps, ce qui soulève des interrogations quant à la validité de l'analyse de régression réalisée.

Bien qu'il soit plausible que l'effet réel du traitement puisse être d'une ampleur supérieure à celle de 4,8 mois observée dans l'analyse sur la population en ITT en raison du *crossover*, la modélisation fournie comporte trop de sources de biais pour pouvoir en retenir les résultats. Le chevauchement important des intervalles de confiance des RRI des 2 analyses (ITT et RPSFTM) dénote l'incertitude de ces résultats.

Les 2 autres analyses fournies par le fabricant utilisent des contrôles externes pour estimer l'évolution de la maladie en l'absence de traitement.

La 1^{re} analyse a pour but de prédire la durée de survie globale à partir de facteurs pronostiques en se basant sur les données de patients de 14 centres spécialisés en SLA à travers l'Europe (modèle de prédiction de survie ENCALs). Après que des prédictions de survie individuelle ont été produites pour chaque patient de l'étude, un profil de risque a été calculé pour chacun d'eux et traduit en probabilités de survie absolues basées sur le modèle de prédiction de survie ENCALs. La survie prédite générée par ce modèle est comparée à la survie réelle observée dans le groupe traité par l'association PB/TURSO.

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

La 2^e analyse compare la survie des patients traités par l'association PB/TURSO à celle d'un sous-ensemble de patients d'une base de données contenant plus de 11 000 dossiers de patients dépersonnalisés provenant des sites américains d'essais cliniques sur la SLA en accès libre (PRO-ACT). Un appariement par score de propension a été effectué afin de comparer la survie des patients de l'étude CENTAUR à celle de patients de la base de données PRO-ACT.

Les résultats de ces 2 analyses obtenus à partir des données de juillet 2020 sont les suivants :

- La survie globale médiane observée est de 23,5 mois dans le groupe ayant reçu l'association PB/TURSO par rapport à 13,6 mois selon le modèle de prédiction de survie ENCALs, soit un différentiel de 9,9 mois en faveur de l'association PB/TURSO; (RRI : ■ [IC95 % : ■]; $p < 0,0001$).
- La survie globale médiane est de 23,5 mois dans le groupe de patients traités par l'association PB/TURSO contre 12,5 mois chez ceux du contrôle historique externe, soit un différentiel de 11 mois en faveur des patients traités par l'association PB/TURSO; (RRI : 0,48 [IC95 % : 0,3 à 0,7]; $p = 0,0002$).

Les principales limites de ces analyses sont les suivantes :

- Il n'y avait pas de protocole de traitement commun ou de plan d'analyse défini pour faire ces comparaisons avec des données externes. L'existence de différences significatives dans les variables susceptibles d'influencer l'évolution de la maladie (nature et sévérité de l'atteinte, traitements reçus) entre les patients de l'étude CENTAUR et ceux servant de contrôle externe, particulièrement ceux dont les données sont utilisées dans le modèle ENCALs, ne peut être écartée.
- Le modèle de prédiction est basé sur des données provenant de patients atteints de SLA (ENCALS) suivis en Europe où le délai d'établissement d'un diagnostic et la prise en charge pourraient différer.

En conclusion, les analyses additionnelles destinées à évaluer l'ampleur du bénéfice de survie qui aurait été observé si les patients du groupe placebo avaient continué à le recevoir comportent trop de sources de biais pour conclure avec certitude quant à l'ampleur du bénéfice de survie procuré par l'association PB/TURSO. L'INESSS retient par conséquent le résultat de la 1^{re} analyse *post hoc* révélant un gain de survie en faveur de l'association PB/TURSO (estimé à 4,8 mois), l'incertitude quant à son ampleur étant quelque peu atténuée par le fait qu'elle ne tient pas compte du *crossover* des patients ayant initialement reçu le placebo. Il convient de noter que ce bénéfice est mis en évidence chez une population dont l'état fonctionnel se détériore rapidement malgré la récence de son diagnostic, et qui présente vraisemblablement des facteurs pronostiques plus défavorables que les patients atteints de SLA inclus dans d'autres études en SLA (score ALSFRS-R de départ significativement plus faible et fonction pulmonaire pouvant être affectée). Il est difficile d'anticiper l'ampleur des bénéfices que procurerait l'association PB/TURSO chez une population élargie.

Perspective du patient

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

SLA Québec rapporte les résultats du sondage de SLA Canada mené en 2021 auprès de plus de 600 personnes atteintes de SLA et de leurs proches aidants, dont environ une centaine de Québécois. La plupart des répondants sont âgés de plus de 55 ans et les patients ont en majorité reçu le diagnostic de

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

SLA dans les 2 dernières années. Les patients rapportent plusieurs symptômes qui apparaissent progressivement, notamment des troubles respiratoires, de l'étouffement, de la perte de poids, des troubles du langage, de la fatigue et une mobilité réduite. Afin de pallier ces problèmes qui limitent les activités de la vie quotidienne, les patients ont généralement recours à plusieurs appareils (p. ex. lit d'hôpital, ventilation non invasive, tube d'alimentation, fauteuil roulant). Les patients rapportent être grandement affectés par une autonomie et une vie sociale limitées ainsi que par la perte d'emploi. Les répondants mentionnent ressentir de la détresse psychologique en raison d'une « vie totalement transformée » et déplorent le peu de soutien offert. La qualité de vie des proches est également grandement diminuée. Ces derniers éprouvent souvent un épuisement physique, de l'anxiété et des problèmes financiers non négligeables. La SLA est d'ailleurs qualifiée par les répondants de « succession de deuils ».

Plusieurs patients ne sont pas sûrs que les traitements modificateurs de la maladie présentement homologués au Canada aient un effet significatif sur leur maladie, mais la majorité rapporte qu'ils sont bien tolérés. Certains patients ont exprimé des difficultés liées à l'administration intraveineuse de l'édaravone. Les patients ont recours également à plusieurs médicaments pour contrôler la multitude de manifestations cliniques de la maladie, ainsi qu'à des remèdes naturels et du cannabis. Certains participent à des essais cliniques évaluant des traitements autres que l'association PB/TURSO. Les répondants désirent de nouveaux traitements qui maintiendraient leur fonctionnalité et leur autonomie, pourraient renverser les symptômes, retarder la progression et augmenter la survie. Parmi les patients sondés, 10 ont eu recours à l'association PB/TURSO. La majorité d'entre eux ont reçu le traitement dans le cadre d'un essai clinique; un nombre plus restreint a pu l'obtenir par usage compassionnel du fabricant ou par le Programme d'accès spécial de Santé Canada. Comparativement aux autres traitements, certains patients ont eu l'impression que le médicament « ralentissait la progression de la maladie et préservait fort probablement leurs habiletés à parler et à respirer ». Les patients rapportent majoritairement peu d'effets indésirables, mais déplorent le goût amer.

Les patients ayant envoyé une communication à l'INESSS mentionnent les impacts significatifs du diagnostic et des symptômes associés à la SLA sur les dimensions familiale, psychologique et émotionnelle de leur vie. Ils évoquent notamment avoir beaucoup de difficulté à accomplir leurs activités de la vie quotidienne et à accepter le fait qu'ils dépendent de leurs proches. Ils vivent beaucoup de stress. Ils se sentent isolés, tristes et comme des « morts vivants ». Ils manquent d'énergie pour réaliser des activités sociales. La maladie a entraîné également un fardeau économique important pour eux et leurs proches. La plupart reçoivent le riluzole et l'édaravone, mais sont incapables de juger de leur efficacité. L'administration de ce dernier est quand même qualifiée de « demandante ». Ils souhaitent des traitements efficaces capables de limiter la progression de la maladie, voire d'améliorer leur condition. Selon un patient, « chaque médicament qui ralentit cette progression améliore donc la qualité de vie des personnes atteintes, augmente le temps durant lequel elles pourront continuer à travailler et à contribuer à la société ». Il ajoute également que toute préservation d'autonomie d'une personne atteinte de la SLA a des répercussions favorables sur la société, puisqu'elle implique moins de ressources, et « qu'il ne faut jamais sous-estimer un ralentissement “mineur” de cette dégénérescence ». La médication actuelle n'aurait pas d'effet sur l'atteinte de la fonction respiratoire, la déglutition, les sécrétions ou le manque d'énergie. La forme bulbaire est très agressive et affecte rapidement la fonction respiratoire; cependant, l'accès aux traitements est actuellement limité en raison du caractère restreint du critère de l'édaravone sur les seuils de capacité vitale forcée. Les patients se disent « privés d'outils pour la survie et se sentent

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

rapidement abandonnés et sans espoir, ce qui influence leur état psychologique et, en conséquence, leur espérance de vie ». Quant à l'association PB/TURSO, les patients demandent qu'elle soit offerte le plus rapidement possible dans l'espoir de pouvoir ralentir la progression de cette maladie hautement invalidante et mortelle. D'ailleurs, un patient mentionne que « tout gain ou bénéfice en termes de durée de vie d'un médicament constitue une amélioration pour tous les patients qui ont une faible espérance de vie », alors que pour un autre, « chaque petite prolongation rapproche les gens atteints d'un traitement curatif ».

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une communication de 7 neurologues québécois appartenant au Réseau canadien de la recherche sur la SLA. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de cette communication et de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

La SLA est une maladie grave au mauvais pronostic. Il y aurait environ 300 à 400 patients actuellement diagnostiqués au Québec, mais les cliniciens observent une diminution de la prévalence de la maladie depuis l'accès à l'aide médicale à mourir. En pratique, environ 50 à 60 % des patients sont traités dès la suspicion ou le diagnostic définitif clinique reçu d'un spécialiste en troubles neuromusculaires. Selon eux, le diagnostic est généralement posé environ 12 mois après l'apparition des 1ers symptômes. Lors de la consultation initiale avec un spécialiste, le diagnostic définitif est posé chez la moitié des patients environ; le diagnostic est déterminé comme probable chez les autres. La réalisation d'un électromyogramme lors des suivis permet de confirmer le diagnostic définitif chez la majorité de ces patients (95 à 100 %), lesquels, à l'origine, avaient un diagnostic probable. Le délai moyen entre le moment où le diagnostic probable est posé et celui où il devient définitif est variable (3 à 6 mois environ) selon le type d'atteinte (bulbaire ou appendiculaire).

L'arsenal thérapeutique se limite à la prise en charge par une équipe multidisciplinaire, à des médicaments pour soulager certains symptômes de la maladie ainsi qu'à l'édaravone et au riluzole, qui pourraient, respectivement, ralentir la progression de la maladie et prolonger de 2 à 3 mois la survie des patients. Ces traitements sont globalement bien tolérés. De nouveaux traitements sont nécessaires et, malgré les recherches, aucun médicament autre que l'édaravone n'a démontré un bénéfice clinique depuis la commercialisation du riluzole, 1^{er} médicament approuvé pour la SLA. Il existe donc un besoin de traitements additionnels aux mécanismes d'action différents, qui ralentissent la progression de la maladie de façon importante et augmentent l'espérance de vie. Des thérapies géniques ciblées sont également souhaitées. Les cliniciens consultés ont l'expérience clinique de l'association PB/TURSO. Bien que les résultats démontrés soient modestes quant au ralentissement de la détérioration fonctionnelle et à la prolongation de la survie, ils voudraient pouvoir offrir l'association PB/TURSO aux patients en ajout aux 2 autres traitements homologués. La différence de survie de 4,8 mois observée dans l'étude est jugée cliniquement significative par les experts consultés. Selon eux, un bénéfice d'une telle ampleur pourrait permettre à des patients plus jeunes de franchir une étape charnière de la vie.

L'association PB/TURSO serait offerte aux patients en ajout aux 2 autres traitements homologués. Parmi les patients suivis actuellement en clinique, 75 à 80 % présentent un diagnostic définitif comparativement à une proportion de 20 à 25 % présentant un diagnostic probable. La prise en charge est identique, que le diagnostic soit probable ou définitif. Par ailleurs, les cliniciens mentionnent qu'une prise en charge

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

précoce de la maladie maximise vraisemblablement le gain de survie. Le médicament est généralement bien toléré mis à part son goût amer et la prise de gros volume.

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

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

- La SLA est une maladie dégénérative peu fréquente, grave et mortelle. Sa présentation clinique est hétérogène. Le diagnostic est généralement posé environ 12 mois après l'apparition des 1^{ers} symptômes, de l'avis des cliniciens consultés. La durée de survie est imprévisible; toutefois, la plupart des patients décède dans les 5 ans suivant l'apparition des 1^{ers} symptômes.
- La prise en charge de la SLA est multidisciplinaire. Elle comprend notamment un suivi médical, des traitements médicamenteux (symptomatiques et modificateurs de la maladie [édaravone et riluzole]), ainsi qu'un soutien nutritionnel, respiratoire et psychosocial. En pratique, l'effet des traitements est difficilement objectivable, selon les cliniciens, car l'état des patients continue de se détériorer malgré les traitements.
- À défaut de traitement curatif, il existe un très grand besoin de traitements qui ralentissent la progression de la maladie, préservent la qualité de vie et augmentent l'espérance de vie.
- Les résultats d'efficacité d'une étude de phase II conduite sur une population de patients ayant une maladie rapidement évolutive suggèrent un bénéfice modeste de l'association PB/TURSO en termes de ralentissement du déclin de la fonctionnalité à court terme (6 mois); ces résultats comportent toutefois de l'incertitude.
- Aucune donnée documentant la qualité de vie n'est disponible.
- Le gain de survie de l'ordre de 4,8 mois révélé par les analyses finales de la phase de prolongation de CENTAUR comporte de l'incertitude; elle est toutefois quelque peu atténuée par le fait que le différentiel de survie ne tient pas compte du *crossover* des patients ayant initialement reçu le placebo, qui pourrait sous-estimer le bénéfice de survie attribué à l'association PB/TURSO. De plus, des analyses de sensibilité effectuées, quoiqu'également empreintes d'incertitude, semblent confirmer ce bénéfice de survie.
- Ce bénéfice de survie est observé chez des patients recevant l'association PB/TURSO en ajout aux meilleurs soins de soutien, au riluzole (71 %) – seul médicament pour lequel un avantage de survie a été reconnu par le passé –, à l'édaravone (34 %) ou aux 2 (28 %).
- Les cliniciens consultés considèrent ce gain de survie comme cliniquement significatif. Ils retiennent de certaines analyses de sous-groupes qu'une instauration précoce du traitement maximiserait le gain de survie. L'association PB/TURSO viendrait en ajout aux 2 autres médicaments inscrits pour le traitement des patients atteints de la SLA.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de l'association PB/TURSO est reconnue pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Motifs de la position majoritaire

- Selon les membres en faveur de la reconnaissance de la valeur thérapeutique, l'association PB/TURSO semble efficace pour ralentir le déclin fonctionnel des patients dont la SLA est rapidement évolutive malgré un diagnostic récent. Ils reconnaissent l'ampleur de l'effet jugée cliniquement significative, bien que modeste, et comparable à celle de l'édaravone par les cliniciens consultés.
- Malgré l'incertitude des données, ils sont d'avis de reconnaître que le PB/TURSO procure un gain de survie globale; son ampleur pourrait être de l'ordre de 4,8 mois.
- Ils constatent que le niveau de preuve des données fournies pour faire la démonstration de l'efficacité de l'association PB/TURSO ne se distingue pas de façon significative de celui des études ayant appuyé la reconnaissance de la valeur thérapeutique de l'édaravone et du riluzole.
- Le besoin de santé demeure immense malgré les 2 options de traitement actuellement inscrites. En procurant un bénéfice fonctionnel et un gain de survie, même d'ampleur incertaine, l'association PB/TURSO pourrait combler partiellement ce besoin.
- Les membres estiment toutefois nécessaire de procéder à la réévaluation du dossier lorsque les résultats de l'étude de phase III en cours de réalisation seront disponibles.

Motifs de la position minoritaire

- Les membres en défaveur de la reconnaissance de la valeur thérapeutique sont d'avis que malgré l'importance du besoin de santé, le niveau de preuve des données actuelles ne permet pas de conclure que l'association PB/TURSO peut le pallier. Ils soulignent son effet modeste sur l'état fonctionnel et l'incertitude de ce résultat.
- Ils déplorent l'absence de données de qualité de vie, paramètre important dans la prise en charge de cette maladie évolutive débilitante se traduisant ultimement par une difficulté à marcher, à avaler, à parler et à respirer.
- Les membres estiment que les données sur la survie sont empreintes d'incertitudes inhérentes notamment à la nature *post hoc* des analyses.
- Ils considèrent que les résultats de l'étude confirmatoire de phase III en cours de réalisation sont requis pour apprécier l'efficacité de l'association PB/TURSO.

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

JUSTESSE DU PRIX

Coûts d'acquisition d'Albrioza^{MC} et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement par période de 28 jours ^c
Phénylbutyrate de sodium et ursodoxicoltaurine, Pd. Orale Albrioza ^{MC}	1 sachet par voie orale ou par sonde d'alimentation 1 fois par jour pendant 3 semaines, puis 1 sachet 2 fois par jour.	306,71 \$/sachet (3 g – 1 g)	<u>Période 1</u> : 10 735 \$ <u>Périodes subséquentes</u> : 17 176 \$
COMPARATEURS^d			
Édaravone, Sol. Perf. I.V. Radicava ^{MC}	<u>Période 1</u> : 60 mg par voie I.V. 1 fois par jour durant 14 jours, puis arrêt de 14 jours. <u>Périodes subséquentes</u> : 60 mg par voie I.V. 1 fois par jour durant 10 jours sur 14 jours, puis arrêt de 14 jours.	460,00 \$/sac pour perfusion de 30 mg/100 ml	<u>Période 1</u> : 12 880 \$ <u>Périodes subséquentes</u> : 9 200 \$
Riluzole, Co. Rilutek ^{MC} et versions génériques	50 mg par voie orale, 2 fois par jour.	3,44 \$/50 mg	193 \$

Co. : Comprimé; Pd. Orale : Poudre orale; Sol. Perf. I.V. : Solution pour perfusion intraveineuse.

a Selon la posologie recommandée par les monographies de produit ou l'usage clinique courant.

b Ces prix proviennent de prix de vente garanti soumis par le fabricant et de ceux de la *Liste des médicaments* (novembre 2022).

c Ce coût est calculé dans l'hypothèse d'une utilisation parfaite des médicaments. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Ce coût exclut les coûts d'administration I.V. si nécessaire.

d Ces traitements peuvent s'administrer en concomitance et l'Albrioza^{MC} pourrait aussi s'y ajouter.

À titre informatif, l'INESSS a récemment évalué l'édaravone en suspension orale ([INESSS 2022](#)). Son coût d'acquisition par période de 28 jours soumis par le fabricant est le même que celui de la forme administrée par voie intraveineuse (I.V.).

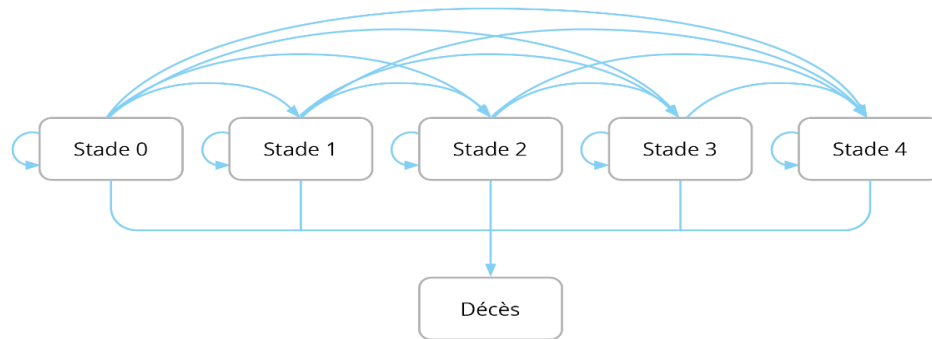
RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'association PB/TURSO + riluzole comparativement aux meilleurs soins de soutien, à l'édaravone + riluzole et au riluzole en monothérapie, respectivement, pour le traitement de la SLA. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov à cycle mensuel, basé sur le système FINE'TIL 9 (FT9) de stadification décrivant la progression de la SLA présenté à la figure ci-dessous;

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

Représentation adaptée de la structure du modèle pharmacoeconomique



- porte sur un horizon temporel de 10 ans représentant un horizon temporel à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie sur :
 - des données d'efficacité et d'innocuité de l'essai CENTAUR (Paganoni 2020);
 - des données d'efficacité comparative entre l'association PB/TURSO et l'édaravone provenant d'une analyse *post hoc* non publiée de l'essai CENTAUR;
 - des données sur les probabilités de transition entre les stades ou états de santé de la maladie pour le riluzole et les meilleurs soins de soutien (Thakore 2020);
 - un facteur de calibration pour tenir compte d'un gain de survie moyen de 9,7 mois selon le modèle *Rank preserving structural failure time model* (RPSFTM) (Paganoni JNNP 2022). Ce facteur de calibration représente un ratio appliqué aux probabilités de transition entre les états de la maladie pour diminuer la probabilité de décès.
- retient des valeurs d'utilité pour les états de santé provenant de Thakore (2020). Elles ont été estimées par stade FT9 selon le score ALSFRS-R et des données de qualité de vie mesurées par le questionnaire EQ-5D-3L soumis à des patients atteints de SLA. Des données canadiennes (Guertin 2018) ont également été utilisées pour ajuster ces valeurs d'utilité selon l'âge. De plus, des décréments d'utilité ont été appliqués pour tenir compte des événements indésirables associés à l'administration par perfusion intraveineuse de l'édaravone.
- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts directs liés aux coûts d'acquisition des traitements et des médicaments concomitants, les coûts de suivi de la maladie sans considération de l'avancement de la maladie, les coûts spécifiques associés aux stades de la maladie et les coûts de gestion des événements indésirables associés à l'édaravone intraveineuse. À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects en perte de productivité des patients et de leurs proches aidants, estimés par l'approche du capital humain.

Selon le fabricant, les RCUIs de l'association PB/TURSO comparativement aux meilleurs soins de soutien, l'édaravone et le riluzole selon une approche probabiliste, sont estimés en moyenne à ■■■, ■■■ et ■■■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné), respectivement.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est acceptable. Cependant, il juge que le modèle utilisé serait peu applicable au contexte québécois. En effet, la structure du modèle reposant sur le système FINE'TIL 9 (FT9) de stadification, sa paramétrisation ainsi que certaines

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

hypothèses clés comportent une grande part d'incertitude qui complique l'interprétation des résultats générés.

L'Institut a notamment relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI; il a effectué des analyses en apportant les modifications suivantes :

- **Comparateurs** : Le fabricant retient notamment les meilleurs soins de soutien seuls comme comparateurs de l'association PB/TURSO. L'INESSS ne les retient pas compte tenu du fait que cette situation, selon les experts consultés, ne concernerait qu'une faible proportion de patients actuellement non traités (1 patient sur 10). Tous les autres patients les reçoivent avec 1 ou des traitements modificateurs de la maladie.
- **Gain de survie globale** : Le fabricant a appliqué un facteur de calibration afin d'intégrer un gain de survie de 9,7 mois. L'INESSS a plutôt considéré un gain inférieur, approximant à l'aide du modèle une différence de médiane de 4,8 mois mise en évidence par les données à plus long terme en faveur de l'association PB/TURSO (Essai CENTAUR).
- **Effet comparatif des traitements** : Les données d'efficacité de l'association PB/TURSO en comparaison de l'édaravone I.V. proviennent d'une analyse *post hoc* non publiée de l'essai CENTAUR. Selon l'INESSS, cette analyse non préspecifiée comporte des limites méthodologiques et ses résultats semblent contradictoires. D'un côté, ces derniers indiquent que l'association PB/TURSO ralentirait de ■ % la progression de la SLA d'un stade à l'autre comparativement à l'édaravone seul. De l'autre côté, ils suggèrent que le placebo serait meilleur que l'édaravone I.V., ce qui a été jugé non plausible par les experts consultés. Bien que l'INESSS juge plausible qu'un ralentissement de la progression de la SLA puisse se dégager en faveur de l'association PB/TURSO, cette analyse ne permet pas de statuer sur l'efficacité différentielle du PB/TURSO par rapport à l'édaravone I.V. ou édaravone suspension orale. L'INESSS a exploré différents niveaux de ralentissement de la progression de la maladie.
- **Durée moyenne de traitement** : Pour refléter la durée de traitement dans l'essai CENTAUR, le fabricant a fixé à ■ mois la durée de traitement pour l'association PB/TURSO et tous ses comparateurs. L'INESSS trouve cette justification insuffisante et juge que cette durée de traitement serait sous-estimée, ce qu'appuie l'avis des experts consultés. L'INESSS a retenu une durée de traitement de 40 mois (Essai CENTAUR, données finales de mars 2021).
- **Persistance de l'effet de traitement après son arrêt** : Le fabricant considère que l'effet des traitements persiste pendant 3 mois suivant son arrêt. Cette hypothèse n'est pas appuyée par des données probantes et les experts cliniques consultés ne l'estiment pas réaliste; l'INESSS l'a donc retirée. Les probabilités de transition entre les états de santé pour les meilleurs soins de soutien ont été utilisées au moment où les patients cessent le traitement.

En raison des nombreuses incertitudes soulevées, l'INESSS a adopté une approche par scénarios afin d'explorer l'efficacité de l'association PB/TURSO. En effet, l'incertitude réside principalement sur l'ampleur de l'effet différentiel sur le ralentissement de la progression de la SLA, notamment en comparaison du riluzole et de la bithérapie édaravone + riluzole. En tenant compte des changements proposés plus haut, l'INESSS effectue les 2 scénarios exploratoires suivants :

- **Scénario inférieur** : Ce scénario tient compte d'un ralentissement du déclin fonctionnel maintenu à ■ % en faveur de l'association PB/TURSO, correspondant à un risque relatif (RR) de ■ par rapport à l'édaravone ou au riluzole selon l'analyse *post hoc* de l'essai CENTAUR.

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

- Scénario supérieur : Ce scénario tient compte d'un RR entre l'association PB/TURSO et l'édaravone ou le riluzole ramené à une valeur nulle (RR = 1).

De plus, l'Institut a relevé 2 limites importantes qui n'ont pas pu être modifiées :

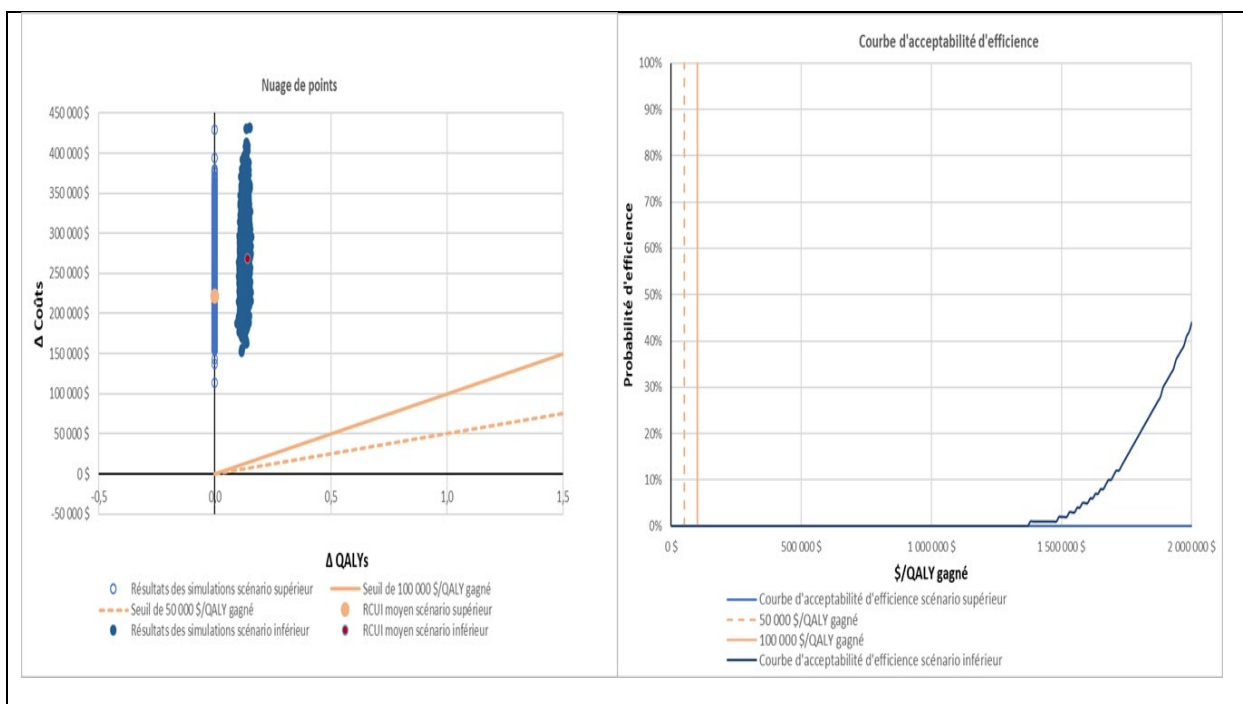
- Le modèle pharmacoeconomique soumis par le fabricant est basé sur le système FINE'TIL 9 (FT9) de stadification de la SLA, qui n'est pas utilisé en pratique clinique québécoise contrairement au modèle « King's ALS Clinical Staging ». Selon les experts consultés, le FT9 pourrait ne pas représenter adéquatement l'évolution des patients québécois atteints de la SLA.
- L'analyse du fabricant considère l'usage de l'association PB/TURSO en ajout seulement au riluzole alors que, selon les experts consultés, il serait donné en ajout aux traitements inscrits reçus par la majorité des patients recevant des traitements modificateurs de la maladie au Québec. Faute de résultats d'efficacité stratifiés selon les traitements concomitants, l'INESSS n'est pas en mesure de statuer sur l'efficacité différentielle de la trithérapie par rapport à la bithérapie. En conséquence, il n'a pas pu incorporer cette comparaison, mais juge que cela pourrait avoir comme conséquence d'augmenter le RCUI de manière significative. En d'autres termes, la hausse des coûts serait probablement plus importante qu'une possible hausse de QALY et, au final, pourrait se traduire par une augmentation importante du RCUI.

Enfin, il convient de rappeler qu'il persiste de l'incertitude quant à l'interprétation des résultats générés par l'INESSS, en raison notamment de limites inhérentes au caractère exploratoire de ces analyses.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoeconomique comparant Albrioz^{MC} au riluzole seul et à l'édaravone combiné au riluzole

	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
Fabricant				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE) ^a				
PB/TURSO + Riluzole c. Édaravone + Riluzole				
PB/TURSO + Riluzole c. Riluzole				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)				
PB/TURSO + Riluzole c. Édaravone + Riluzole				
PB/TURSO + Riluzole c. Riluzole				
INESSS				
SCÉNARIO INFÉRIEUR (APPROCHE PROBABILISTE) ^b				
PB/TURSO + Riluzole c. Édaravone + Riluzole	0,20	0,16	84 655	545 480 ^c
PB/TURSO + Riluzole c. Riluzole	0,20	0,13	263 782	2 060 839 ^c
SCÉNARIO SUPÉRIEUR (APPROCHE PROBABILISTE) ^b				
PB/TURSO + Riluzole c. Édaravone + Riluzole	0,00	0,03	64 236	2 338 004 ^c
PB/TURSO + Riluzole c. Riluzole	0,00	0,00	243 541	Dominé ^d

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



Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; Δ Coût : Différence de coût; c. : Contre; PB/TURSO : Phénylbutyrate de sodium/ursodoxicoltaurine ou Albrioz^{MC}; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

- Elle repose sur 5 000 tirages aléatoires de valeurs à partir de lois de probabilité spécifique pour chacun des paramètres de l'analyse.
- D'autres modifications ont été apportées au scénario de base du fabricant, notamment quant à la durée du traitement et à la persistance de l'effet des traitements.
- L'utilisation de la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux a un impact marginal sur les résultats. Selon une approche déterministe, l'impact du changement de perspective sur le RCUI serait de l'ordre de -0,4 %.
- Traitement qui génère une quantité égale ou moindre de QALY et qui est plus coûteux que son comparateur.

Il ressort globalement de ces analyses que, comparativement à l'édaravone I.V. + riluzole, le RCUI le plus vraisemblable varierait de 545 480 \$ (scénario inférieur) à 2 060 839 \$/QALY gagné (scénario supérieur). Comparativement au riluzole seul, le RCUI varierait de 2 338 004 \$/QALY gagné (scénario inférieur) à une option de traitement dite dominée (scénario supérieur), soit une association de traitements qui génère une quantité égale ou inférieure de QALY tout en étant plus coûteuse que son comparateur. Par ailleurs, les probabilités d'efficacité au seuil de 50 000 ou 100 000 \$/QALY gagné sont nulles.

Considérant l'usage projeté du PB/TURSO en association avec l'édaravone et le riluzole (trithérapie) en pratique clinique québécoise, l'impossibilité de statuer sur son efficacité par rapport à la bithérapie, et l'éventuelle inscription d'édaravone en suspension orale ([INESSS 2022](#)) qui viendrait augmenter considérablement son usage, l'INESSS n'est pas en mesure d'estimer l'ampleur de la réduction attendue du prix de vente de l'association PB/TURSO pour atteindre les seuils d'efficacité de 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné.

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

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse soumise par le fabricant vise à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription de l'association PB/TURSO pour le traitement de la SLA. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs alternatives)	
	Fabricant	INESSS
Nombre annuel de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	355,355 et 355
Nombre de patients prévalents	■	194
Nombre de patients incidents (sur 3 ans)	■	161, 161 et 161
Parts de marché du PB/TURSO (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	70, 77 et 86 %
Principale provenance de ces parts de marché ^a Édaravone I.V.	■, ■ et ■ %	En ajout aux traitements actuels (proportionnellement pour monothérapie et bithérapie) ^b
Intégration des patients dans l'analyse	Au 1 ^{er} jour de l'année	Graduellement
Durée de traitement (mois) ^c		
PB/TURSO	s. o.	20
Riluzole	s. o.	19
Édaravone + Riluzole	■	19
PB/TURSO + Riluzole	■	20
Édaravone + PB/TURSO + Riluzole	s. o.	20
Coût moyen par personne traitée (sur 3 ans) ^{d,e}		
PB/TURSO	s. o.	268 092 \$
Riluzole	s. o.	4 113\$
PB/TURSO + Riluzole	■ \$	269 421\$
Édaravone+ Riluzole	■ \$	168 413 \$
Édaravone + PB/TURSO + Riluzole	s. o.	384 397 \$

I.V. : injection intraveineuse; PB/TURSO : Phénylbutyrate de sodium et ursodoxicoltaurine; SLA : Sclérose latérale amyotrophique; s. o. : Sans objet.

a Selon l'INESSS, l'association PB/TURSO serait ajoutée aux traitements actuels chez la majorité de patients. Il est prévu qu'il y aurait une expansion de marché provenant des meilleurs soins de soutien (10 %). Cinquante pour cent de ces 10 % ont été ajoutés pour un total de 5 % additionnel.

b Les parts de marchés considérées dans le scénario actuel sont : riluzole (■, ■ et ■ %), édaravone + riluzole (■, ■ et ■ %) et meilleurs soins de soutien (10 %).

c La durée moyenne de traitement a été estimée au moyen des résultats de temps sous traitement tirés de son analyse pharmacoéconomique. Celle-ci a été validée par les données de facturation consultées pour l'analyse réalisée par l'INESSS.

d Ces coûts incluent ceux des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste.

e Les coûts de traitement sont ajustés pour la durée de traitement qui inclut la notion de survie.

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

Selon le fabricant, le traitement de ■ patients par l'association PB/TURSO aux cours des 3 prochaines années aurait une incidence budgétaire de ■ \$ pour la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire anticipé pour la population ciblée par l'indication. De plus, les hypothèses formulées en ce qui a trait au nombre de patients admissibles au traitement sont bien référencées. Néanmoins, l'Institut ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées et a apporté un ensemble de modifications. Par ailleurs, l'INESSS a préféré recourir à l'utilisation des données médico-administratives de la RAMQ portant sur l'utilisation des traitements actuellement inscrits et a réalisé son propre modèle d'analyse d'impact budgétaire à partir de celles-ci. Les principales hypothèses retenues par l'INESSS sont les suivantes :

- Provenance des parts de marché : Selon le fabricant, les parts de marché proviendraient du riluzole et de l'édaravone + riluzole. Selon les experts consultés par l'INESSS, 50 % des patients recevant les meilleurs soins de soutien uniquement pourraient recevoir l'association PB/TURSO. Pour d'autres, l'association PB/TURSO serait donnée en ajout aux traitements actuellement inscrits. Cette modification augmente l'incidence budgétaire.
- Parts de marché de l'association PB/TURSO : Le fabricant estime que ses parts de marché seraient de ■, ■ et ■ % au cours des 3 premières années suivant son inscription. Plus précisément, il estime que sur 3 ans ■, ■ et ■ % des patients recevant l'édaravone + riluzole remplaceraient cette combinaison par PB/TURSO + riluzole. Or, les experts et patients consultés par l'INESSS estiment que l'intérêt pour le PB/TURSO serait plus grand, puisque la majorité des patients (70, 80 et 90 % sur 3 ans) ajouterait l'association PB/TURSO à leur traitement actuel. Ils estiment également qu'environ ■ % des patients actuellement traités par l'édaravone + riluzole changeraient l'édaravone pour l'association PB/TURSO + riluzole (bithérapie) et que ■ % de ceux recevant édaravone + riluzole l'ajouteraient (trithérapie). De plus, les experts jugent qu'environ 50 % des patients ne recevant actuellement aucun de ces médicaments voudront essayer le PB/TURSO en monothérapie. Cette modification augmente l'incidence budgétaire. Globalement, en tenant compte des cas prévalents et incidents, l'INESSS retient ainsi des parts de marché sur 3 ans de 70, 77 et 86 % détaillées comme suit, selon le schéma thérapeutique :
 - PB/TURSO (monothérapie) : 5, 5 et 5 %;
 - PB/TURSO + riluzole (bithérapie) : 48, 47 et 50 %;
 - Édaravone + PB/TURSO + riluzole (trithérapie) : 17, 25 et 31 %.
- Durée de traitement : Le fabricant estime qu'indépendamment du traitement, les patients seraient traités pendant ■ mois. Or, selon les experts consultés par l'INESSS, les patients sont traités jusqu'à ce que la toxicité soit trop importante ou qu'il devienne improbable que les patients en retirent des bénéfices considérant leur état clinique. L'INESSS a donc utilisé la durée moyenne de traitement estimée au moyen de son analyse pharmacoéconomique (scénario inférieur) pour estimer la durée moyenne de traitement. Une durée moyenne de 20 mois pour les patients recevant le PB/TURSO a plutôt été retenue, alors qu'une durée de traitement de 19 mois a été retenue pour les patients recevant l'édaravone ou le riluzole. Ces modifications augmentent l'impact budgétaire.

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

Impacts budgétaires de l'inscription de Albrioza^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a				
RAMQ ^{b,c}	26 131 124 \$	53 264 759 \$	57 058 381 \$	136 454 264 \$
PB/TURSO	1 878 997 \$	3 738 440 \$	3 760 046 \$	8 815 989 \$
PB/TURSO + Riluzole	17 853 551 \$	35 434 760 \$	36 033 242 \$	83 991 144 \$
Éda. + PB/TURSO + Ril.	6 398 576 \$	14 091 559 \$	17 265 093 \$	35 681 122 \$
Nombre de personnes	229	316	357	476 ^d
IMPACT NET^e				
RAMQ	25 086 902 \$	52 293 081 \$	57 320 950 \$	134 700 933 \$ ^f
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^g			119 242 347 \$
	Scénario supérieur ^h			186 393 341 \$

PB/TURSO : Phénylbutyrate de sodium et ursodoxicoltaurine; Éda. + PB/TURSO + Ril.: Édaravone + PB/TURSO + Riluzole (trithérapie).

- a L'impact brut concerne le PB/TURSO en monothérapie (5 %), bithérapie (48, 47 et 50 %) et trithérapie (17, 25 et 31 %). Au total sur 3 ans.
- b À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement à la charge de la RAMQ, alors que dans les faits, les établissements de santé ainsi que certaines catégories de bénéficiaires assument une partie de ces coûts par le biais d'une franchise et d'une coassurance, par exemple.
- c Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.
- e Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- f En utilisant les courbes de survie du scénario supérieur (sans gain de survie), l'impact net serait de 125,5 M\$ sur 3 ans.
- g Les estimations sont réalisées en tenant compte du fait que le PB/TURSO remplacerait totalement l'édaravone.
- h Les estimations sont réalisées en tenant compte du fait que tous les patients recevraient l'association PB/TURSO en ajout à leur traitement actuel.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 134,7 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'association PB/TURSO. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 476 patients assurés par le régime public seraient traités par l'association PB/TURSO, ce qui correspond au nombre de cas avec diagnostic de SLA définitif et probable. Des coûts de plus grande ampleur pourraient également être imputés aux régimes d'assurance privés.

Une faible proportion de patients remplacerait leur traitement par PB/TURSO seul, ce qui explique la faible différence entre l'impact brut et l'impact net. Cependant, il convient de noter que ce remplacement est justifié par le fait que la voie d'administration injectable de la formulation d'édaravone comporte des risques d'effets indésirables plus grands. La recommandation d'inscription de la suspension orale récemment évaluée par l'INESSS ([INESSS 2022](#)) pourrait faire en sorte qu'une proportion plus importante de patients recevrait plutôt la trithérapie. Ainsi, en tenant compte de ces recommandations d'inscription, des coûts de 184,3 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'association PB/TURSO.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

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

Valeur thérapeutique

- La SLA est une maladie dégénérative peu fréquente, grave et mortelle; la plupart des patients décède dans les 5 ans suivant l'apparition des 1^{ers} symptômes.
- La prise en charge de la SLA est multidisciplinaire; elle repose sur des traitements médicamenteux auxquels s'ajoute du soutien nutritionnel, respiratoire et psychosocial. L'effet des traitements est toutefois difficilement objectivable, car l'état des patients se détériore inexorablement.
- Il existe un grand besoin de traitements qui ralentissent la progression de la maladie de façon importante, augmentent l'espérance de vie (survie) et maintiennent la qualité de vie.
- Les résultats d'efficacité d'une étude montrent que l'association PB/TURSO ralentit le déclin de la fonctionnalité chez une population de patients ayant une maladie rapidement évolutive après 6 mois de traitement. Ils sont cependant empreints d'incertitude.
- Il n'existe pas de données sur la qualité de vie.
- Les données finales à plus long terme indiquent un gain de survie d'environ 4,8 mois. Quoiqu'empreinte d'incertitude, cette estimation pourrait sous-estimer le bénéfice de survie procuré par l'association PB/TURSO.
- Selon les cliniciens consultés, ce gain de survie est cliniquement significatif. Ils mentionnent qu'une introduction précoce du traitement pourrait vraisemblablement le maximiser. L'association PB/TURSO viendrait en ajout aux 2 autres médicaments inscrits pour le traitement des patients atteints de la SLA.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le coût de l'association PB/TURSO est supérieur à celui de ses comparateurs inscrits sur la *Liste des médicaments*. Le coût du 1^{er} cycle de traitement de 28 jours est de 10 735 \$ et celui des cycles subséquents est de 17 176 \$.
- Le modèle d'efficience soumis étant basé sur le système FT9 de stadification de la SLA non utilisé en pratique clinique québécoise et sur les données d'efficacité comparative incertaines, une approche par scénarios exploratoires a été adoptée par l'Institut pour évaluer l'efficience de l'association PB/TURSO :
 - Comparativement au riluzole en monothérapie, la bithérapie PB/TURSO et riluzole serait dominée (scénario supérieur) ou conduirait à un RCUI estimé à 2 060 839 \$/QALY gagné (scénario inférieur). Une option de traitement est dite dominée lorsqu'elle génère une quantité égale ou inférieure de QALY tout en étant plus coûteuse que son comparateur.
 - Comparativement à l'édaravone + riluzole, le RCUI varierait de 545 480 (scénario supérieur) à 2 338 004 \$/QALY gagné (scénario inférieur).
- Compte tenu de l'impossibilité de statuer sur l'efficience de l'usage du PB/TURSO en ajout aux traitements (trithérapie) actuellement offerts au Québec, l'ampleur de la réduction du prix de vente pour atteindre les seuils d'efficience de 50 000 \$ et de 100 000 \$/QALY gagné ne peut pas être estimée.

Conséquences de l'inscription sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux

- Des coûts additionnels estimés de 134,7 M\$ (119 à 186 M\$) pourraient être imputés au budget de la RAMQ aux cours des 3 années suivant son inscription. Ces résultats concernent le traitement d'environ 476 patients atteints de la SLA.

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

- L'inscription de la suspension orale d'édaravone récemment évaluée par l'INESSS ([INESSS 2022](#)) pourrait considérablement augmenter l'usage de l'association PB/TURSO. Des coûts de 184,3 M\$ pourraient alors s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription.
- Des coûts de plus grande ampleur seraient également imputés aux régimes d'assurance privés.

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont majoritairement d'avis d'inscrire Albrioz^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

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

Motifs de la position majoritaire

- Selon les membres en faveur de l'inscription du médicament, l'association PB/TURSO ralentit la vitesse du déclin fonctionnel des patients traités.
- Ils reconnaissent qu'un gain de survie qui pourrait être de l'ordre de 4,8 mois chez une population présentant des caractéristiques associées à un pronostic défavorable, même s'il demeure incertain, constitue un bénéfice cliniquement significatif.
- Par conséquent, ils estiment que l'association PB/TURSO répondrait partiellement au besoin de santé, qui demeure immense, des patients atteints de SLA.
- Bien que les membres en faveur de l'inscription de l'association PT/TURSO déplorent son coût élevé, ils soulignent que, par équité avec les autres traitements onéreux acceptés, une recommandation comportant une condition d'atténuation du fardeau économique est préférable.

Motifs de la position minoritaire

- Malgré un important besoin de santé, les membres en défaveur de l'inscription de l'association PB/TURSO considèrent que cette dernière ne peut le combler en raison de son effet modeste sur la progression de la maladie et de l'incertitude de ce résultat.
- Ils déplorent que l'effet du traitement sur la qualité de vie n'ait pas été évalué.
- Les membres sont d'avis que les résultats de survie sont empreints d'incertitudes, puisqu'ils proviennent d'analyses qui n'étaient pas prévues au protocole.
- Les résultats de l'étude de phase III en cours de réalisation sont, selon eux, nécessaires pour apprécier l'efficacité de ce médicament.
- Les membres jugent que l'association PB/TURSO n'est pas efficiente et que son impact budgétaire est trop important pour des résultats empreints d'incertitude.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'association PB/TURSO pour le traitement de SLA constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

L'INESSS souhaite procéder à la réévaluation du dossier lorsque les résultats de l'étude de phase III seront disponibles.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **ALS Canada**. A guide to ALS patient care for primary care physicians. [En ligne. Page consultée le 24 janvier 2023]. Disponible à : <https://als.ca/wp-content/uploads/2017/02/A-Guide-to-ALS-Patient-Care-For-Primary-Care-Physicians-English.pdf>
- **Brooks BR, Miller RG, Swash M, et coll.** El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1(5):293-9.
- **European Medicines Agency (EMA)**. June 2016. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). EMA/CHMP/40105/2013. [En ligne. Page consultée le 2 décembre 2022]. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-amyotrophic-lateral-sclerosis_en.pdf.
- **Food and Drug Administration (FDA)**. Relyvrio - Clinical and Statistical Review. 2022. Disponible à : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/216660Orig1s000Med_StatR.pdf
- **Guertin JR, Feeny D, Tarride JE**. Age- and sex-specific Canadian utility norms, based on the 2013–2014 Canadian Community Health Survey. *CMAJ* February 12, 2018 190 (6) E155-E161; DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.170317>
- **Hodgkinson VL, Lounsberry J, Mirian A, et coll.** Provincial differences in the diagnosis and care of amyotrophic lateral sclerosis. *Can J Neurol Sci* 2018;45:652-9.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Albrioz^{MC} – Traitement de la sclérose latérale amyotrophique. Québec. Qc :INESSS;2022. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/albrioza-sclerose-laterale-amyotrophique-6127.html>
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Radicava^{MC} – Traitement de la sclérose latérale amyotrophique. Québec. Qc :INESSS;2019. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/radicava-sclerose-laterale-amyotrophique-4616.html>
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Radicava^{MC} suspension orale – Traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Québec. Qc :INESSS;2022. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/radicava-6407.html>
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Rilutek^{MC} – Sclérose latérale amyotrophique (SLA). Québec. Qc :INESSS;2001. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/rilutek-373.html>
- **Masrori P, Van Damme P**. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *Eur J Neurol*. 2020;27(10):1918-29.
- **Orphanet**. Mai 2011. Sclérose latérale amyotrophique. [En ligne. Page consultée le 06 décembre 2023]. Disponible à : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=803
- **Paganoni S, Hendrix S, Dickson SP, et coll.** Long-term survival of participants in the CENTAUR trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2021;63(1):31-9.
- **Paganoni S, Hendrix S, Dickson SP, et coll.** Effect of sodium phenylbutyrate/taurursodiol on tracheostomy/ventilation-free survival and hospitalisation in amyotrophic lateral sclerosis: long term results from CENTAUR trial. *NNSP* 2022;93:71-5.
- **Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, et coll.** Trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol for amyotrophic lateral sclerosis. *NEJM* 2020;383:919-30.

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

- **Paganoni S, Watkins MA C, Cawson BA M, et coll.** Survival analyses from the CENTAUR trial in amyotrophic lateral sclerosis: evaluating the impact of treatment crossover on outcomes. *Muscle Nerve* 2022;66:136-41.
- **Shoesmith C, Abrahao A, Benstead T, et coll.** Canadian best practice recommendations for the management of amyotrophic lateral sclerosis. *CMAJ* 2020;192:E1453-68.
- **Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).** Rapport annuel de gestion 2021-2022. Québec. Qc : RAMQ 2022 disponible à : https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/rapport-annuel-2021-2022_1.pdf
- **Thakore NJ, Pioro EP, Udeh BL, Lapin BR, Katzan IL.** A Cost-Effectiveness Framework for Amyotrophic Lateral Sclerosis, Applied to Riluzole. *Value Health*. Dec 2020;23(12):1543-1551. doi:10.1016/j.jval.2020.06.012
- **van den Berg LH, Sorenson E, Gronseth G, et coll.** Revised Airlie House consensus guidelines for design and implementation of ALS clinical trials. *Neurology* 2019;92:e1610-23.

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

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

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
Amylyx	Albrioza	phénylbutyrate (sodium de)/ursodoxicoltaurine	Pd. Orale	3 g – 1 g	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique

