Revue canadienne des technologies de la santé

ACMTS

Aout 2021 Volume 1 Numéro 8

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Risdiplam (Evrysdi)

Indication : Dans le traitement de l'amyotrophie spinale (AS) chez les patients âgés de deux mois et plus

Promoteur : Hoffmann-La Roche

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions

ACMTS

ISSN : 2563-6596

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

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

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

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

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

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

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

Résumé

ACMTS

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement d'Evrysdi?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Evrysdi dans le traitement de l'amyotrophie spinale (AS) chez les patients âgés de deux mois et plus, sous réserve de certaines conditions.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Evrysdi ne devrait être remboursé que si le patient est suivi par un médecin spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'amyotrophie spinale, s'il n'est pas utilisé en combinaison avec le nusinersen ou l'onasemnogène abéparvovec et si son prix est réduit.

Quels sont les patients admissibles?

Evrysdi ne devrait être couvert que pour traiter les patients âgés de 2 à 7 mois atteints d'une maladie génétiquement confirmée avec présence de 2 ou 3 copies du gène codant pour la protéine de survie du motoneurone 2 (*SMN2*) ou les patients incapables de marcher seuls âgés de 8 mois à 25 ans atteints d'une maladie génétiquement confirmée avec présence de 2 ou 3 copies du gène *SMN2*. Les patients ne sont pas candidats au traitement s'ils ont besoin de ventilation permanente effractive. Après 12 mois de traitement, il faut évaluer l'état des patients pour voir s'ils en tirent bel et bien un bénéfice clinique.

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

- Dans un essai mené chez des patients âgés de 2 à 7 mois, le traitement par Evrysdi améliore la survie et l'atteinte de certaines étapes du fonctionnement moteur comparativement à un groupe témoin historique. Dans un autre essai effectué chez des patients atteints d'AS âgés de 2 à 25 ans, Evrysdi améliore le fonctionnement moteur par rapport au placébo.
- Evrysdi ne devrait pas couter plus cher que Spinraza en raison de l'incertitude quant au rapport cout/efficacité relatif chez le nourrisson. Chez les patients obtenant un diagnostic après la petite enfance, Evrysdi n'est pas rentable par rapport au traitement symptomatique optimal (TSO), même après une réduction importante de son prix.
- D'après les prix courants des régimes publics, l'impact budgétaire du médicament sur trois ans est de plus de 87 millions de dollars.

Autres renseignements

Qu'est-ce que l'amyotrophie spinale?

L'AS est une affection neuromusculaire grave dont la prévalence est de 1 naissance vivante sur 10 000. C'est la principale cause génétique de mortalité infantile. Un déficit en protéine SMN (le plus souvent en raison d'une mutation du gène *SMN1*) est à l'origine de l'affection. Comme la protéine SMN est essentielle à la survie des motoneurones, son déficit entraine un affaiblissement musculaire débilitant. Plus le patient est jeune au moment où les symptômes apparaissent et moins il compte de gènes *SMN2* (qui peuvent exprimer la protéine SMN), plus la maladie est grave.

Besoins non comblés en contexte d'amyotrophie spinale

Au Canada, il y a deux autres traitements de l'AS (Zolgensma et Spinraza). Toutefois, certains patients pourraient ne pas réagir à ces médicaments. Aucun traitement ne parvient à réparer les lésions neurologiques causées par l'AS.

ACMTS

Combien coute Evrysdi?

On s'attend à ce que le cout annuel du traitement par Evrysdi soit d'environ 93 456 $ par patient chez les patients âgés de 2 à 24 mois, et de 335 415 $ à 354 000 $ chez les patients âgés de plus de 24 mois.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du risdiplam dans le traitement de l'amyotrophie spinale (AS) chez les patients âgés de deux mois et plus, sous réserve des conditions énoncées dans le tableau 1.

Justification

Un essai clinique de phase III comportant un seul groupe, l'essai FIREFISH partie 2 (N = 41), porte sur des nourrissons atteints d'AS âgés de 2 à 7 mois et chez lesquels les symptômes sont apparus avant l'âge de 3 mois. Les patients devaient être atteints d'une maladie génétiquement confirmée avec présence de 2 copies du gène codant pour la protéine de survie du motoneurone 2 (gène *SMN2*) et ne devaient pas recevoir de ventilation permanente au départ. Le critère d'évaluation principal de l'essai FIREFISH partie 2 est la proportion de nourrissons capables de se tenir assis sans aide, après 12 mois de traitement. Après 12 mois, 29,3 % des patients ayant reçu le risdiplam étaient capables de se tenir assis sans aide par rapport au seuil de 5 % dans la cohorte historique (P < 0,0001). De plus, les patients recevant le risdiplam franchissent davantage d'étapes du développement moteur plus élevé que les seuils de performance préétablis à l'aide du CHOP INTEND (évaluation des troubles neurologiques chez le nourrisson de l'Hôpital pour enfants de Philadelphie, de l'anglais *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*) et de l'examen neurologique standardisé HINE, section 2 (de l'anglais *Hammersmith Infant Neurological Examination*). Enfin, 85,4 % des patients recevant le risdiplam étaient vivants et n'avaient pas besoin de ventilation permanente au 12e mois, comparativement au seuil prédéfini de 42 % (P < 0,0001).

Un essai clinique de phase III, mené à double insu contre placébo, l'essai SUNFISH partie 2 (N = 180), porte sur des atteints d'AS âgés de 2 à 25 ans incapables de marcher; chez la plupart d'entre eux, il y a présence de 3 copies du gène SMN2 (89,2 % dans le groupe du risdiplam, 83,3 % dans le groupe placébo). Au début de l'étude, 10,8 % des patients du groupe du risdiplam et 10,0 % des patients du groupe placébo étaient capables de se tenir debout. Les patients de l'essai SUNFISH partie 2 recevant le risdiplam affichent une amélioration du fonctionnement moteur entre le début de l'étude et le 12e mois, pour une différence moyenne de 1,55 point (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,30 à 2,81; P = 0,0156) entre le groupe du risdiplam et le groupe placébo à l'échelle du MFM32 (de l'anglais *32-Item Motor Function Measure*). En tout, 38,3 % des patients du groupe du risdiplam sont dits répondants selon le MFM32 (écart de 3 points ou plus par rapport au début de l'étude), pour 23,7 % dans le groupe placébo (rapport de cotes = 2,35; IC à 95 % de 1,01 à 5,44; P = 0,0469). Les patients recevant le risdiplam connaissent une amélioration statistiquement significative de la mobilité des membres supérieurs par rapport au groupe placébo, selon le score à l'échelle RULM (de l'anglais *Revised Upper Limb Module*) (différence moyenne = 1,59 point; IC à 95 % de 0,55 à 2,62; P = 0,0028).

D'après sa nouvelle analyse qui a revu le modèle cout/utilité soumis par le promoteur, l'ACMTS estime le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du risdiplam comparativement au traitement symptomatique optimal (TSO) à 1 203 108 $ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée chez les patients atteints d'AS de type 1, et à 37 378 163 $ l'AVAQ gagnée chez les patients atteints d'AS de type 2 ou 3. Le risdiplam est moins cher

que le nusinersen, et le promoteur présume que l'efficacité est équivalente pour les deux traitements. Cependant, en raison du manque de données comparatives à long terme sur l'efficacité, une grande incertitude plane sur l'efficacité différentielle et, par conséquent, sur le RCED du risdiplam comparativement au nusinersen.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
1. Il y a confirmation génétique d'AS 5q avec délétion homozygote ou mutations hétérozygotes composites.	Cela correspond au critère diagnostique de l'AS utilisé dans les principaux essais, FIREFISH partie 2 et SUNFISH partie 2.
2. Le patient est symptomatique et correspond à l'un des cas de figure suivants : 2.1. âgé de 2 à 7 mois (inclusivement) et avec confirmation génétique de 2 ou 3 copies du gène *SMN2*; 2.2. âgé de 8 mois à 25 ans, incapables de marcher et avec confirmation génétique de 2 ou 3 copies du gène *SMN2*.	FIREFISH partie 2 révèle un bénéfice clinique d'importance quant au fonctionnement moteur chez les patients correspondant aux caractéristiques décrites à la condition 2.1. SUNFISH partie 2 révèle un bénéfice quant au fonctionnement moteur chez les patients âgés de 2 à 25 ans incapables de marcher au début de l'étude. Le bénéfice serait probablement d'importance clinique chez certains patients, mais il est impossible de savoir lesquels avant l'amorce du traitement par le risdiplam.
3. Les patients n'ont pas au moment de la décision besoin de ventilation permanente effractive.	Aucune donnée probante n'indique qu'il y aurait un bénéfice chez les patients dont l'AS évolue vers un stade avancé associé à un besoin de ventilation permanente.
4. La durée maximale de la première autorisation est de 12 mois.	Dans les deux essais, l'évaluation du bénéfice du traitement par le risdiplam a été effectuée au 12e mois. L'autorisation du remboursement durant 12 mois offre assez de souplesse pour tenir compte des difficultés associées à l'évaluation de la réponse clinique après l'amorce du traitement, compte tenu de l'évolution naturelle de l'AS.
Arrêt du traitement	
5. Le remboursement du traitement par le risdiplam cesse si l'une des situations suivantes se présente : 5.1. une étape du développement moteur n'est pas maintenue ou franchie (l'évaluation est effectuée à l'aide d'outils adaptés à l'âge du patient) après l'amorce du traitement chez les patients âgés de 2 mois à 2 ans au départ; 5.2. le fonctionnement moteur n'est pas maintenu (l'évaluation est effectuée à l'aide d'outils adaptés à l'âge du patient) après l'amorce du traitement chez les patients âgés de 2 à 25 ans au départ; 5.3. le patient a besoin de ventilation permanente effractive.	Les résultats des essais FIREFISH partie 2 et SUNFISH partie 2 indiquent que seuls certains patients réagissent au traitement.

Condition de remboursement	Justification
6. La décision de cesser de rembourser le traitement doit être prise en fonction des résultats à deux évaluations effectuées à 12 semaines d'écart ou moins, chacune dans les 6 semaines de la date prévue de renouvèlement annuel.	Cette façon d'évaluer la réponse permet de tenir compte des difficultés associées à l'évaluation de la réponse clinique après l'amorce du traitement, compte tenu de l'évolution naturelle de l'AS et de la variabilité entre les scores des patients aux tests fonctionnels utilisés.
Prescription	
7. Le patient est suivi par un médecin spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'AS.	Le diagnostic et le traitement de l'AS demandent les soins d'un médecin spécialiste.
8. Le risdiplam n'est pas utilisé en combinaison avec le nusinersen ou l'onasemnogène abéparvovec.	Aucune donnée probante n'appuie un traitement combiné.
Prix	
9. Une baisse du prix.	Le rapport cout/efficacité du risdiplam comparativement au nusinersen est très incertain dans le cas de l'AS de type 1. Aucune donnée probante n'indique que le prix du risdiplam devrait être supérieur à celui du nusinersen. Une réduction du prix de 99 % chez les patients atteint d'AS de type 2 ou 3 entraine toujours des estimations très élevées du RCED par rapport au TSO.

AS = amyotrophie spinale; gène *SMN2* = gène codant pour la protéine de survie du motoneurone 2; TSO = traitement symptomatique optimal

Guide de mise en œuvre

1. Selon les cliniciens experts, les résultats aux tests d'évaluation fonctionnelle peuvent varier considérablement d'une visite à l'autre. Par conséquent, l'évaluation servant à décider de poursuivre ou de cesser le traitement doit être fondée sur les meilleurs résultats d'au moins deux évaluations fonctionnelles, effectuées à 12 semaines d'écart ou moins, et doit exclure toute affection intercurrente.
2. Dans les études incluses, la ventilation permanente désigne le besoin d'une trachéostomie ou la nécessité d'au moins 16 heures d'assistance respiratoire non effractive (p. ex. dispositif à pression positive biphasique BiPAP) par jour, ou encore d'intubation pendant au moins 21 jours consécutifs, en l'absence d'évènement réversible aigu ou après la résolution de ce type d'évènement.
3. Dans l'essai SUNFISH partie 2 « incapable de marcher » porte sur la marche sans aide (c.-à-d. sans attelle, appareil fonctionnel comme une canne, une béquille, un étrier, ou un appareil portatif ou d'usage personnel) sur 10 m ou plus au début du traitement.
4. Compte tenu du prix extraordinairement élevé du risdiplam, l'impact budgétaire de son utilisation serait important, même si le prix était réduit de façon substantielle. Par conséquent, les conditions de remboursement reflètent l'importance aux yeux du Comité de déterminer quels sont les patients atteints d'AS les plus susceptibles de tirer avantage du traitement. On s'attend à ce que le risdiplam réduise l'impact budgétaire chez les patients atteints d'AS de type 1, mais que le budget global associé au médicament soit beaucoup plus élevé dans l'ensemble de la population visée par l'indication.

5. Il y a une lacune importante dans les données probantes sur l'ordre d'administration du risdiplam et d'autres médicaments indiqués dans le traitement de l'AS. Le CCEM juge qu'on ne devrait pas empêcher les patients qui recevaient le nusinersen pour l'AS (méthode d'administration intrathécale, difficile et effractive, pouvant avoir des effets indésirables) et qui respectent les conditions d'amorce de traitement ci-dessus d'être traités par le risdiplam. De plus, il estime que, à la lumière des données probantes actuellement disponibles, aucun traitement subséquent de l'AS, ce qui comprend le risdiplam, ne devrait être remboursé chez les patients ayant reçu l'onasemnogène abéparvovec.
6. En ce qui concerne l'évaluation fonctionnelle pour les patients chez lesquels les symptômes apparaissent avant l'âge de 2 ans, on pourrait opter pour l'examen neurologique standardisé HINE, section 2. Les cliniciens experts recommandent cet outil dans l'évaluation des nourrissons.
7. En ce qui concerne l'évaluation fonctionnelle pour les patients âgés de 2 ans et plus, on pourrait avoir recours au HFMSE (de l'anglais *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*). S'il est impossible d'évaluer un patient à l'aide du HFMSE, il faudra trouver un autre outil approprié. Les cliniciens experts recommandent les échelles HFMSE et RULM chez les patients incapables de marcher plus âgés (qui ne sont plus des nourrissons).

Points de discussion

- L'AS est une affection neuromusculaire génétique rare engageant le pronostic vital et fortement invalidante qui fait peser un lourd fardeau sur les patients, les aidants, la société et le système de soins de santé. Le nusinersen et l'onasemnogène abéparvovec sont actuellement les seuls médicaments approuvés dans le traitement de l'AS. Malgré la disponibilité de ces deux agents thérapeutiques, les observations des patients et les avis des cliniciens experts indiquent qu'il demeure un besoin d'autre option de traitement sûr et efficace. Les patients et les cliniciens sont préoccupés des effets néfastes potentiels de l'administration intrathécale du nusinersen tous les trois mois, et de l'incertitude, à savoir si la dose voulue atteint toujours le site d'action, ce qui pourrait mener à une faiblesse progressive des muscles bulbaires chez certains patients. Les différentes voies d'administration du risdiplam et du nusinersen pourraient influencer les préférences des patients, tout comme l'aspect pratique. De plus, l'onasemnogène abéparvovec n'est pas indiqué si l'AS apparait tardivement ou si l'on trouve des titres élevés d'anticorps dirigés contre le vecteur qui transporte les capsides du virus adénoassocié.
- Le plan de l'essai FIREFISH partie 2, comportant un seul groupe, présente de nombreuses limites. Bien que le Comité considère que les effets thérapeutiques du risdiplam observés dans les critères d'évaluation de l'étude sont d'importance clinique, l'absence de groupe témoin simultané empêche d'estimer avec précision l'ampleur des bénéfices.
- L'essai mené à double insu contre placébo, l'essai SUNFISH partie 2, présente aussi de nombreuses limites. Surtout, il comporte des incertitudes à savoir si le risdiplam a un bénéfice observé d'importance clinique et si l'on s'attend à ce qu'il soit efficace chez les adolescents et les adultes. L'ampleur du bénéfice du risdiplam chez les adolescents et les adultes, en particulier chez les patients âgés de 18 à 25 ans, pourrait se révéler de moindre importance que chez les patients plus jeunes.

- Il est difficile de recommander des critères de remboursement du risdiplam en se fondant sur les sous-types d'AS (comme l'AS de type I, II, III, ou IV) étant donné que certains critères sont en tout ou en partie valables pour plus d'un sous-type, et que l'atteinte des principales étapes du fonctionnement moteur, comme la capacité à s'assoir ou à marcher sans aide, est à la fois une visée du traitement et un critère de classification des patients. De surcroit, comme des traitements modificateurs de la maladie sont offerts de plus en plus souvent, ces classifications deviendront probablement obsolètes. En effet, les patients en viendront à avoir des symptômes correspondant à une classification, mais pourraient atteindre des étapes du fonctionnement moteur correspondant à une meilleure classification.
- Le Comité note les éléments suivants :
  - l'essai FIREFISH partie 2 porte uniquement sur des enfants âgés de 210 jours (7 mois) ou moins et l'essai SUNFISH partie 2 porte uniquement sur des patients âgés de 2 à 25 ans;
  - l'essai FIREFISH partie 2 porte uniquement sur des patients chez lesquels il y a présence de 2 copies du gène *SMN2*.
- Il manque de données probantes portant sur les patients atteints d'AS chez lesquels les symptômes apparaissent alors qu'ils sont âgés de 7 mois à 2 ans, et portant sur les patients chez lesquels les symptômes apparaissent en début de vie, mais qui présentent 3 copies du gène *SMN2*. Cependant, ces limites inhérentes aux plans des études ne justifient pas l'exclusion de ces catégories de patients de la population visée par le remboursement du risdiplam.
- Dans leurs observations, les patients et les cliniciens mentionnent que la prévention de la perte de mobilité est d'importance clinique chez les patients atteints d'AS capables de marcher. Les patients étaient admis à l'essai SUNFISH partie 1, qu'ils soient capables ou incapables de marcher, alors que les patients capables de marcher n'étaient pas admissibles à l'essai SUNFISH partie 2. La partie 1 de l'essai SUNFISH compte 7 patients (13,7 %) capables de marcher au début de l'étude, et la partie 2 en compte 4 (3 patients traités par le risdiplam et 1 patient recevant le placébo), bien que ceux-ci soient inadmissibles. Cependant, les plans d'aucune des parties de SUNFISH ne prévoient l'évaluation statistique des résultats pour ce sous-groupe de patients. Cette lacune des données probantes est due au petit échantillon de patients capables de marcher et au plan d'analyse statistique de l'essai SUNFISH. L'effet du traitement par le risdiplam ne peut être défini chez les patients capables de marcher au début du traitement.
- Il n'y a pas de données sur l'efficacité chez patients âgés de plus de 25 ans au moment d'amorcer le traitement. Une analyse par sous-groupes de l'essai SUNFISH partie 2 laisse entendre que l'efficacité est inférieure chez les patients âgés de 18 à 25 ans que chez les patients d'autres groupes d'âge. Les patients les plus âgés au début du traitement de l'essai SUNFISH partie 2 avaient 25 ans. De plus, l'étude JEWELFISH en cours, qui évalue l'innocuité du risdiplam chez les patients atteints d'AS âgés de 6 mois à 60 ans ayant déjà été traités, sera la première à présenter des données sur l'efficacité du risdiplam chez les patients âgés de plus de 25 ans au moment d'amorcer le traitement.
- Contrairement au nusinersen et à l'onasemnogène abéparvovec, l'usage du risdiplam n'est pas encore approuvé chez les patients âgés de moins de 2 mois, notamment chez les patients présymptomatiques dont la maladie a été confirmée au moyen du dépistage des nouveau-nés. Des études en cours portent sur le risdiplam chez cette sous-population.

Contexte

Le risdiplam est autorisé par Santé Canada dans le traitement de l'AS chez les patients âgés de 2 mois et plus. Sa monographie indique que les données sur le risdiplam chez les patients âgés de plus de 25 ans sont limitées. Le risdiplam est un modificateur d'épissage de l'ARN prémessager du gène *SMN2*. Il corrige l'épissage de *SMN2* pour modifier l'équilibre entre l'exclusion de l'exon 7 et son inclusion dans le transcrit ARNm conduisant à une augmentation de la production de protéine SMN fonctionnelle et stable. Ainsi, le risdiplam traite l'AS en augmentant et en maintenant les concentrations de protéine SMN fonctionnelle. Il se présente sous forme de poudre sèche qu'un fournisseur de soins devra reconstituer et préparer en solution orale à administrer au patient, une fois par jour après un repas à la même heure environ chaque fois. La dose est déterminée par l'âge et le poids comme suit :

- de 2 mois à moins de 2 ans : 0,20 mg/kg;
- 2 ans ou plus et moins de 20 kg : 0,25 mg/kg;
- 2 ans ou plus et 20 kg ou plus : 5 mg.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le CCEM a examiné les renseignements suivants :

- une revue systématique comprenant un essai non comparatif à un seul groupe et un essai clinique randomisé;
- les points de vue de patients recueillis par deux groupes de défense des intérêts des patients, Dystrophie musculaire Canada et Cure SMA Canada;
- les commentaires de six cliniciens spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement de l'AS;
- les observations d'un groupe de cliniciens, le Réseau canadien sur les maladies neuromusculaires;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients, Dystrophie musculaire Canada et Cure SMA Canada ont présenté des exposés. Leur contenu provient d'entrevues semi-structurées ou virtuelles, d'un groupe de discussion composé de 5 patients adultes et de 8 parents aidants, et de 96 réponses à un sondage mené auprès de patients et d'aidants. Tous les répondants habitent au Canada et toutes les données ont été obtenues d'octobre à décembre 2020.

Six principaux aspects se dégagent des observations des patients, en ordre de fréquence : 1) énorme incidence sur les activités quotidiennes; 2) effet sur la respiration, la déglutition et la mobilité; 3) dépendance marquée au soutien des aidants; 4) perte d'autonomie et de maitrise; 5) douleur, fatigue liée à l'âge et problèmes de santé mentale; 6) peur de chuter.

Les principaux problèmes de santé signalés par les deux groupes de défense des intérêts des patients concernent notamment la fonction respiratoire (et les maladies comme la pneumonie); la force musculaire, la motricité fine, les chutes et la sécurité; l'alimentation (incapacité ou perte de capacité à mastiquer et à déglutir); la voix et l'élocution; la santé mentale et émotionnelle; et la vulnérabilité à la fatigue. La durée des transports et la distance, ainsi que l'accessibilité des lieux publics fréquentés sont des éléments soulignés comme importants dans la vie quotidienne. Le souhait de maintenir ou de retrouver l'autonomie le plus longtemps possible est revenu dans toutes les réponses, tout comme la peur constante de perdre progressivement ses capacités fonctionnelles et de voir son état de santé se détériorer. La vie des patients atteints d'AS s'accompagne de besoins accrus de traitements, de nombreux rendez-vous chez le médecin et d'une dépendance marquée aux aidants et aux dispositifs d'aide, ce qui entraine un épuisement tant des patients que de leurs aidants et nuit à la santé mentale et aux relations.

Plusieurs des patients ayant fourni des observations aux groupes recevaient le nusinersen. S'ils ont surtout du bien à dire de ses répercussions thérapeutiques, ils décrivent les difficultés liées au traitement, notamment l'administration intrathécale, le cout et les inconvénients des déplacements, la possibilité d'hospitalisation et les effets secondaires suivant une ponction lombaire. Les répondants connaissent l'existence du risdiplam, et ils croient qu'un traitement quotidien par voie orale aurait des répercussions favorables dans leur vie s'il se traduisait par une réduction des visites à l'hôpital et des pressions sur les ressources et les effectifs hospitaliers, s'il était pratique et facilement accessible et s'il permettait aux patients et aux familles de poursuivre leur carrière, leurs études et leur vie familiale dans la stabilité. Les deux groupes de défense des intérêts des patients soulignent aussi que l'accès à de nouveaux traitements modificateurs de la maladie varie d'une région à l'autre du Canada; de nombreux patients qui tireraient avantage de ce type de traitement n'y ont pas encore accès.

Données probantes cliniques

Essais cliniques

La revue systématique comprend un essai non comparatif à un seul groupe et un essai comparatif randomisé.

L'essai FIREFISH partie 2 (N = 41), toujours en cours, est un essai ouvert de phase III à groupe unique portant sur l'efficacité et l'innocuité du risdiplam après 12 mois de traitement chez les nourrissons ayant 2 copies du gène *SMN2* (catégorie des chercheurs : AS de type I), ayant un poids supérieur au troisième percentile pour l'âge et ne recevant pas de ventilation effractive. En tout, 41 nourrissons ont reçu le risdiplam à une dose définie en fonction de l'âge. Ces nourrissons sont âgés en moyenne de 5,2 mois (écart type [ÉT] = 1,47), l'apparition des symptômes a été rapportée à un âge moyen de 1,64 mois (ÉT = 0,70), et leur maladie durait en moyenne depuis 3,59 mois (ÉT = 1,35). Au début de l'étude, 4,9 % des nourrissons étaient capables de se tenir la tête droite, 85,4 % n'avaient pas atteint d'étapes du développement moteur et 70,7 % n'avaient pas besoin de ventilation.

L'essai SUNFISH partie 2 (N = 180), toujours en cours, est un essai de phase III mené à double insu contre placébo portant sur l'efficacité et l'innocuité du risdiplam près 12 mois de traitement chez les patients âgés de 2 à 25 ans (inclusivement) incapables de marcher. Les

patients sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 2:1 dans deux groupes, l'un recevant le risdiplam, l'autre un placébo. L'âge moyen des patients est de 9,9 ans (ÉT = 5,8) dans le groupe du risdiplam et de 10,3 ans (ÉT = 6,1) dans le groupe placébo. Le groupe d'âge comptant le moins de patients est celui des 18 à 25 ans (11,7 % pour le risdiplam, 13,3 % pour le placébo), suivi des 12 à 17 ans (25,0 % pour le risdiplam, 26,7 % pour le placébo). La majorité des patients ont 3 copies du gène *SMN2* (89,2 % pour le risdiplam, 83,3 % pour le placébo) et plus des deux tiers ont reçu un diagnostic des chercheurs d'AS de type 2 (70,0 % pour le risdiplam, 73,3 pour le placébo). Au début de l'étude, 10,8 % des patients dans le groupe du risdiplam et 10,0 % dans le groupe placébo étaient capables de se tenir debout.

Voici les principales limites de l'essai FIREFISH partie 2 :

- L'absence de groupe témoin simultané qui recevrait un placébo ou un comparateur actif, qui augmente le risque de surestimer l'effet thérapeutique du risdiplam dans l'essai à groupe unique. Sans comparaison avec un groupe témoin obtenu après répartition aléatoire, il n'est pas possible d'effectuer d'ajustements pour tenir compte des fluctuations naturelles de la maladie ni de l'effet des facteurs de confusion connus et inconnus.
- Les patients admis représentent une population répondant à des critères très sélectifs. L'étude ne comprend pas d'enfants de moins de 2 mois ou de plus de 6 mois, ou d'enfants ayant 3 copies du gène *SMN2*. Par conséquent, il n'y a aucune donnée probante directe sur l'effet du risdiplam chez ces patients.

Voici les principales limites de l'essai SUNFISH partie 2 :

- Des adultes atteints d'AS sont admis dans l'essai SUNFISH partie 2; toutefois, ils constituent le plus petit groupe d'âge de l'étude (12,2 % au total). Le plan de l'étude, notamment la mesure des résultats et la durée, n'était probablement pas le plus adapté à l'évaluation de l'effet du risdiplam chez les patients de ce groupe d'âge dont la maladie peut évoluer autrement que chez les patients plus jeunes. Par conséquent, c'est au groupe d'âge des 18 à 25 ans qu'il est le plus difficile de généraliser les résultats.
- L'essai SUNFISH partie 2 exclut les patients capables de marcher. Compte tenu de la nature de l'AS, où il y a perte irréversible des motoneurones alpha au fil de l'évolution de la maladie, les patients ayant la meilleure capacité motrice pourraient avoir davantage de motoneurones alpha que les patients ayant perdu une partie de cette capacité. Par conséquent, les patients capables de marcher pourraient réagir différemment des autres au traitement; il est donc difficile de déterminer la pertinence des résultats de l'essai SUNFISH partie 2 chez cette population de patients.

Critères d'évaluation

L'ACMTS a précisé les critères d'évaluation dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a examiné ceux que voici :

- les résultats associés aux capacités motrices;
- les résultats associés à la fonction respiratoire;
- la survie;
- la qualité de vie liée à la santé;
- les résultats associés à l'innocuité.

Dans l'essai FIREFISH partie 2, le critère d'évaluation principal est la capacité de se tenir assis sans aide durant 5 secondes, après 12 mois de traitement, évaluée au moyen des

échelles de développement du nourrisson et du jeune enfant de Bayley, 3e version (BSID-III, de l'anglais *Bayley Scales of Infant and Toddler Development, 3rd edition*). Les principaux critères d'évaluation secondaires prédéterminés dans la séquence d'analyse statistique hiérarchique sont la proportion de patients dont le score au test CHOP INTEND de 40 ou plus au 12e mois, la proportion de patients dont le score au test CHOP INTEND s'améliore d'au moins 4 points entre le début de l'étude et le 12e mois, la proportion de patients atteignant des étapes du fonctionnement moteur, évaluées à l'aide de l'examen neurologique standardisé HINE, section 2, au 12e mois, la proportion de patients en vie sans ventilation permanente au 12e mois et la proportion de patients capables de se tenir assis sans aide durant 30 secondes (item 26 des échelles BSID-III) au 24e mois. Aucune différence minimale d'importance (DMI) n'est déterminée pour le score total aux échelles BSID-III ou au test CHOP INTEND, alors que la DMI estimée à l'examen neurologique standardisé HINE, section 2, est de plus de 1 point.

Dans l'essai SUNFISH partie 2, le critère d'évaluation principal est la différence par rapport aux valeurs de départ dans les scores à l'échelle du MFM32 au 12e mois. Les principaux critères d'évaluation secondaires prédéterminés dans la séquence d'analyse statistique hiérarchique sont la proportion de patients ayant obtenu une différence de 3 ou plus par rapport aux valeurs de départ du score total à l'échelle du MFM32 au 12emois, la différence entre les valeurs de départ et les valeurs au 12e mois pour ce qui est du score total à l'échelle RULM, du score total à l'échelle HFMSE, de la capacité vitale forcée et du score total à l'échelle d'autonomie pour l'AS déclaré par l'aidant (SMAIS, de l'anglais *SMA Independence Scale*), ainsi que la proportion de patients dont l'état s'est « amélioré » en fonction de l'impression globale de changement rapportée par le clinicien (CGI-C, de l'anglais *Clinical Global Impression of Change*) au 12e mois. Le promoteur avance qu'une différence de 3 points ou plus à l'échelle du MFM32 pourrait indiquer l'acquisition d'une nouvelle capacité fonctionnelle ou l'amélioration de plusieurs capacités fonctionnelles. La DMI estimée de l'échelle RULM est de 2,9 points, la DMI estimée de l'échelle HFMSE est de plus de 2 points, et la DMI estimée à l'échelle SMAIS est de 1 à 5 points. Aucune DMI n'est déterminée pour les autres critères d'évaluation.

Efficacité

Dans l'essai FIREFISH partie 2, 29,3 % des nourrissons sont capables de se tenir assis sans aide après 12 mois de traitement, par rapport à un seuil de 5 % dans la cohorte historique (P < 0,0001). Pour tous les autres critères d'évaluation secondaires figurant dans le plan d'analyse statistique hiérarchique (au 12e mois de traitement), 56,1 % des nourrissons ont un score au test CHOP INTEND de 40 ou plus (P < 0,0001 comparativement à un critère de performance de 17 %), 90,2 % ont vu une augmentation d'au moins 4 points du score au test CHOP INTEND par rapport aux valeurs de départ (P < 0,0001 comparativement à un critère de performance de 17 %), et 78,0 % d'entre eux étaient des répondants pour ce qui est des étapes du fonctionnement moteur, selon l'évaluation au moyen de l'examen neurologique standardisé HINE, section 2, (P < 0,0001 comparativement à un critère de performance de 12 %). Au 12e mois, 85,4 % des patients étaient vivants et n'avaient pas besoin de ventilation permanente, ce qui est statistiquement significatif comparativement à un seuil prédéfini de 42 % dans la cohorte historique (P < 0,0001).

Dans l'essai SUNFISH partie 2, les capacités motrices se sont améliorées chez les patients recevant le risdiplam, la différence moyenne par rapport au groupe placébo étant de 1,55 point (IC à 95 % de 0,30 à 2,81; P = 0,0156) pour ce qui est de l'évolution depuis le début de l'étude à l'échelle du MFM32. Le premier critère d'évaluation secondaire dans l'analyse statistique hiérarchique après le critère principal est la proportion de répondants à l'échelle MFM32 (changement de 3 points ou plus). En tout, 38,3 % des patients dans le

groupe du risdiplam sont considérés comme des répondants, comparativement à 23,7 % dans le groupe placébo (rapport de cotes = 2,35; IC à 95 % de 1,01 à 5,44; P = 0,0469). Le critère suivant soumis à l'analyse est le changement du score à l'échelle RULM, et la différence moyenne par rapport au groupe placébo est de 1,59 point (IC à 95 % de 0,55 à 2,62; P = 0,0028) à l'avantage du risdiplam. Les deux critères suivants soumis à l'analyse, la différence par rapport aux valeurs de départ au score total à l'échelle HFMSE et la différence par rapport aux valeurs de départ dans la meilleure valeur prévue, en pourcentage, de la capacité vitale forcée, ne se révèlent pas statistiquement significatifs. Les résultats rapportés par les patients et les cliniciens, mesurés à l'aide des outils SMAIS et CGI-C, étaient les critères d'évaluation suivants à l'analyse statistique; cependant, comme la signification statistique n'a pas été atteinte à l'étape précédente, aucune autre analyse statistique ne peut être effectuée.

Effets néfastes (innocuité)

Dans l'essai FIREFISH partie 2, au moins un effet indésirable a été déclaré chez tous les nourrissons. L'infection des voies respiratoires supérieures est l'effet indésirable le plus souvent signalé (46,3 %), suivi de la pneumonie (39,0 %), de la pyrexie (39,0 %) et de la constipation (19,5 %). Des effets indésirables graves ont été déclarés chez 58,5 % des nourrissons (24 sur 41), la plupart étant associés à des problèmes respiratoires ou à des infections des voies respiratoires. Au cours de l'étude, 3 nourrissons sont décédés; 2 décès sont attribuables à la pneumonie et 1, à l'insuffisance respiratoire.

Dans l'essai SUNFISH partie 2, au moins un effet indésirable a été déclaré chez 92,5 % des patients du groupe du risdiplam et 91,7 % des patients du groupe placébo. L'infection des voies respiratoires supérieures est l'effet indésirable le plus souvent signalé (31,7 % dans le groupe du risdiplam, 30,0 % dans le groupe placébo), suivie de la rhinopharyngite (25,8 % dans le groupe du risdiplam, 25,0 % dans le groupe placébo), de la pyrexie (20,8 % dans le groupe du risdiplam, 16,7 % dans le groupe placébo) et de la céphalée (20,0 % dans le groupe du risdiplam, 16,7 % dans le groupe placébo). Des effets indésirables graves ont été déclarés chez 20,0 % des patients recevant le risdiplam et chez 18,3 % des patients recevant le placébo. La plupart des effets indésirables graves sont associés à des problèmes respiratoires ou à des infections des voies respiratoires.

Données probantes indirectes

Une comparaison de traitements indirecte (CTI) soumise par le promoteur a été prise en compte dans l'examen. La CTI compare le risdiplam au nusinersen chez deux populations de patients distinctes selon le type d'AS : l'AS d'apparition infantile (type 1) ou tardive (type 2 ou type 3). Une comparaison indirecte ajustée par appariement (CIAA) sans comparateur commun a été effectuée pour la population de l'AS de type 1; elle comprenait des données agrégées par sous-groupes des parties 1 et 2 de l'essai FIREFISH pour le risdiplam, et les données de l'étude ENDEAR pour le nusinersen. Les résultats de la CIAA sans comparateur commun pour l'AS de type 1 indiquent que, pour ce qui est de la survie sans ventilation, le rapport des risques instantanés du risdiplam et du nusinersen est de 0,20 (IC à 95 % de 0,06 à 0,42); pour ce qui est de la survie globale, le rapport des risques instantanés est de 0,26 (IC à 95 % de 0,03 à 0,66). L'évaluation des capacités motrices au moyen de l'examen neurologique standardisé HINE, section 2, montre des résultats favorables au risdiplam quant à l'atteinte d'étapes du fonctionnement moteur, au bon maintien de la tête et à l'assise sans aide, et des résultats relatifs à la capacité à rouler sur soi-même à l'avantage du nusinersen. Deux résultats, se tenir assis avec ou sans aide et se tenir debout, ne montrent pas d'avantage clair. Toutefois, en raison d'importantes limites, notamment le manque de robustesse statistique

des données relatives à plusieurs comparaisons et la faible probabilité que se soit concrétisée l'hypothèse voulant que tous les facteurs pronostics et modificateurs de l'effet, connus et inconnus, aient été pris en compte dans le modèle, une incertitude considérable persiste, à savoir si l'effet observé est réellement attribuable au risdiplam.

Une CIAA avec comparateur commun est réalisée pour l'AS d'apparition tardive; elle comprend l'essai SUNFISH pour le risdiplam et l'étude CHERISH pour le nusinersen, le groupe placébo de l'essai SUNFISH et le groupe recevant un traitement simulé de l'essai CHERISH servant de comparateur commun. En raison d'importants écarts dans les critères d'inclusion et d'exclusion entre les études, la CTI a utilisé uniquement un sous-ensemble de patients de l'essai SUNFISH partie 2 qui auraient été admissibles à l'étude CHERISH, ce qui a réduit la taille des échantillons de l'essai SUNFISH partie 2 de 62 % et qui a rendu nulle la répartition aléatoire. L'homogénéisation des populations a encore entrainé une réduction de la taille des échantillons; à la fin, la taille des échantillons est devenue trop faible pour permettre une analyse robuste, d'où les larges intervalles de confiance. Les résultats de cette analyse n'ont pas permis de tirer de conclusion ferme.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Au cout de 193,9725 $ le mg, le cout quotidien pour les patients âgés de 2 ans et plus (et pesant 20 kg et plus) revient à 970 $, pour un cout annuel total de 354 000 $. Les couts quotidien et annuel moyens pour les patients âgés de 2 mois à 2 ans sont de 256 $ et de 93 456 $.

Le promoteur a soumis une analyse cout/utilité du risdiplam comparativement au nusinersen et au TSO, soit le traitement donné en l'absence de médicament modificateur de la maladie, dans le traitement de l'AS. Le promoteur a présenté deux modèles d'analyse de la population visée. Un modèle comprend les patients atteints d'AS de type 1, souvent appelée AS infantile. L'autre modèle comprend les patients atteints d'AS de type 2 ou de type 3, d'apparition tardive, soit habituellement après l'âge de 18 mois ou plus tard pendant l'enfance ou l'adolescence. Deux modèles ont été utilisés afin de mieux refléter les différences entre les deux populations pour ce qui est de l'âge à l'apparition de la maladie, de l'évolution naturelle, des capacités motrices de départ et de l'efficacité des traitements. Leurs structures sont fondées sur l'atteinte des étapes du fonctionnement moteur. Dans les deux modèles soumis, les AVAQ et les années de vie sur un horizon temporel de la vie entière de 25 ans chez la population atteinte d'AS de type 1, et de 80 ans chez la population atteinte d'AS de type 2 ou de type 3. Les analyses de scénario de référence ont été menées selon la perspective d'un système public de soins de santé au Canada.

Pour ce qui est de l'AS de type 1, l'essai FIREFISH a servi à déterminer l'efficacité du traitement par le risdiplam; l'étude ENDEAR a servi à établir l'efficacité du TSO aux fins de la CIAA sans comparateur commun. Pour ce qui est de l'AS de type 2 ou de type 3, l'essai SUNFISH a servi à établir les transitions entre les états de fonctionnement moteur pour le risdiplam et le TSO. Dans les deux sous-groupes, le promoteur a présumé de l'équivalence de l'efficacité des traitements (étapes du fonctionnement moteur, survie globale et survie sans évènement) entre le risdiplam et le nusinersen.

L'ACMTS a relevé des limites importantes dans l'analyse présentée par le promoteur :

- En l'absence de données de comparaison directe, l'ampleur du bénéfice clinique, quant à l'atteinte des étapes du fonctionnement moteur et à la survie (c.-à-d. la mortalité et le besoin de ventilation permanente), du risdiplam comparativement au TSO ou au nusinersen est très incertaine. En outre, l'absence de données sur l'efficacité à long terme du risdiplam par rapport au nusinersen ajoute à l'incertitude. On n'a pas la certitude de leur efficacité équivalente.
- Le scénario de référence du promoteur compte des valeurs d'utilité de l'état de santé pour deux aidants naturels par patient, en plus des valeurs pour les patients. Même si l'ACMTS reconnait que le fardeau des aidants est lourd en cas d'AS, cette façon de définir les valeurs d'utilité ne respecte pas les exigences de l'ACMTS pour les demandes d'examen. L'inclusion des valeurs d'utilité pour une autre personne que le patient entraine la surestimation du gain total d'AVAQ observé pour le risdiplam.
- Les structures des modèles soumis et les hypothèses associées ne reflètent peut-être pas adéquatement tous les changements clés à la qualité de vie des patients, par exemple en ce qui a trait à l'évolution de l'AS, comme le besoin de soutien nutritionnel ou la perte de l'état fonctionnel.
- Dans son modèle, le promoteur suppose que la mortalité est indépendante de la gravité de la maladie, et pose des taux de mortalité identiques pour tous les patients. Ce n'est pas une hypothèse appropriée, car les patients auront différents taux de mortalité en fonction de leur fonctionnement moteur, respiratoire et bulbaire. Par conséquent, une grande incertitude plane sur les résultats.

Dans sa nouvelle analyse, l'ACMTS a retiré les valeurs d'utilité des aidants, mais n'a pas pu pallier les autres limites importantes, notamment celles touchant la structure des modèles soumis et l'efficacité comparative du risdiplam et du nusinersen ou du TSO. L'interprétation de l'estimation du RCED moyen et de la baisse de prix devrait tenir compte de l'incertitude qui en découle.

Comparativement au TSO, le risdiplam est associé à un RCED de plus de 1,2 million de dollars l'AVAQ gagnée pour ce qui est de l'AS de type 1, et de plus de 37 millions de dollars pour ce qui est de l'AS de type 2 ou de type 3. Le risdiplam n'est pas rentable au seuil de disposition à payer habituel. Une réduction de prix de 99 % ne suffirait à atteindre le seuil de 50 000 $ l'AVAQ gagnée dans aucun des sous-groupes. Compte tenu de l'hypothèse d'efficacité équivalente des traitements, le risdiplam continue de dominer le nusinersen dans la nouvelle analyse puisque le cout d'acquisition du risdiplam est moindre que les prix accessibles au public du nusinersen.

Impact budgétaire

Le promoteur estime que l'impact budgétaire sur trois ans du risdiplam est de 77 420 166 $. L'ACMTS fait remarquer que le promoteur sous-estime dans son analyse la proportion de patients atteints d'AS de type 1 recevant déjà un traitement, ainsi que le taux probable de rétention en traitement par le risdiplam. De plus, les hypothèses au sujet de la proportion de patients couverts par un régime d'assurance médicaments public ne reflètent peut-être pas la réalité. Une fois ces limites prises en compte, l'ACMTS estime que l'impact budgétaire sur trois est de 87 744 812 $ (30 183 701 $ la première année, 29 146 849 $ la deuxième année et 28 414 263 $ la troisième année), et elle indique que le risdiplam devrait procurer des économies chez les patients atteints d'AS de type 1 (c.-à-d. que le risdiplam serait rentable),

mais que ces économies seraient inférieures aux couts supplémentaires chez les patients atteints d'AS de types 2 et 3.

Membres du Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Les Drs James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Sally Bean, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Kerry Mansell, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, Mme Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre

Date de la réunion (premier examen) : Le 21 avril 2021

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion (reconsidération) : Le 21 juillet 2021

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.