

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

(finale)

ONASEMNOGÈNE ABÉPARVOVEC (ZOLGENSMA — NOVARTIS PHARMA CANADA)

Indication : amyotrophie spinale

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande le remboursement de l'onasemnogène abéparavec dans le traitement de l'enfant atteint d'amyotrophie spinale 5q avec mutations bialléliques dans le gène codant pour la protéine de survie du motoneurone 1, seulement si les conditions suivantes sont respectées :

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Il y a confirmation génétique d'amyotrophie spinale 5q avec mutations bialléliques dans le gène codant pour la protéine de survie du motoneurone 1.
2. Le patient répond aux critères ci-dessous :
 - 2.1. Le patient est symptomatique ou présymptomatique et porteur de 1 à 3 copies du gène codant pour la protéine de survie du motoneurone 2.
 - 2.2. Le patient est âgé de 180 jours (six mois) ou moins.
 - 2.3. Au moment de l'instauration, le patient ne dépend pas d'une assistance nutritionnelle ou d'une ventilation permanente (méthodes effractives ou non).

Conditions de prescription

1. Le patient est suivi par un médecin spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'amyotrophie spinale.
2. Un seul traitement est remboursé durant la vie.

Condition relative au prix

1. Une baisse du prix.

Gamme de produits :	Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version :	1.0
Date de publication :	mars 2021
Longueur du rapport :	20 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge 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 dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux Common Drug Review Confidentiality Guidelines.

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.

ONASEMNOGÈNE ABÉPARVOVEC (ZOLGENSMA — NOVARTIS PHARMA CANADA)

Indication : amyotrophie spinale

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'onasemnogène abéparovec dans le traitement de l'enfant atteint d'amyotrophie spinale (AS) 5q avec mutations bialléliques dans le gène codant pour la protéine de survie du motoneurone 1 (*SMN1*), seulement si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Il y a confirmation génétique d'AS 5q avec mutations bialléliques dans le gène *SMN1*.
2. Le patient répond aux critères ci-dessous :
 - 2.1. Le patient est symptomatique ou présymptomatique et porteur de 1 à 3 copies du gène *SMN2*.
 - 2.2. Le patient est âgé de 180 jours (six mois) ou moins.
 - 2.3. Au moment de l'instauration, le patient ne dépend pas d'une assistance nutritionnelle ou d'une ventilation permanente (méthodes effractives ou non).

Conditions de prescription

1. Le patient est suivi par un médecin spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'AS.
2. Un seul traitement est remboursé durant la vie.

Condition relative au prix

1. Une baisse du prix.

Motifs de la recommandation

1. Une étude de phase III à groupe unique, STR1VE-US (N = 22), s'est penchée sur des patients ayant un diagnostic d'AS, symptomatiques ou présymptomatiques et porteurs d'une ou deux copies du gène *SMN2*. Les patients étaient âgés de moins de 180 jours au moment de la perfusion d'onasemnogène abéparovec, avaient une fonction de déglutition normale et un besoin minimal de ventilation non effractive. Les patients étaient exclus s'ils avaient besoin d'une forme quelconque d'assistance respiratoire effractive. Dans l'étude STR1VE-US, 59 % (intervalle de confiance [IC] à 97,5 % de 34 % à 81 %) des patients étaient en mesure de s'asseoir sans aide pendant au moins 30 secondes à l'âge de 18 mois, et 90 % (IC à 97,5 % : données non déclarées) des patients vivaient sans ventilation permanente à 14 mois. L'ampleur des bénéfices observés est d'importance clinique comparativement aux résultats d'une cohorte historique de patients porteurs d'une ou deux copies du gène *SMN2* (tirés de l'ensemble de données du *Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network* [PNCR]) ayant reçu le traitement de référence, ainsi qu'à l'évolution naturelle connue de l'AS chez les patients porteurs d'une ou deux copies du gène *SMN2*.
2. Une étude de phase III à groupe unique en cours, SPR1NT (N = 30), est menée auprès de nourrissons présymptomatiques de moins de six semaines porteurs de deux (N = 14) ou trois copies (N = 15) du gène *SMN2*. Les résultats de l'analyse intermédiaire montrent que tous les nourrissons vivaient sans ventilation permanente (survie sans évènement) à 14 mois, et que 57 % des nourrissons porteurs de deux copies et 67 % de ceux porteurs de trois copies du gène *SMN2* ont été capables de s'asseoir sans aide pendant au moins 30 secondes au plus tard à 18 mois. Également, 27 % des nourrissons porteurs de trois copies du gène *SMN2* étaient capables de se tenir debout sans support pendant au moins trois secondes et 13 % étaient capables de marcher seuls, au plus tard à 24 mois. Dans l'ensemble, les résultats de l'étude SPR1NT donnent à penser que le traitement par l'onasemnogène abéparovec procure un bénéfice aux patients présymptomatiques porteurs de deux ou trois copies du gène *SMN2*.
3. La nouvelle analyse par l'ACMTS d'un modèle cout/utilité soumis par le promoteur révèle qu'il est peu probable que l'onasemnogène abéparovec soit rentable au prix soumis, son rapport cout/efficacité différentiel (RCED) étant de 334 090 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement au traitement symptomatique optimal (TSO). Le rapport cout/efficacité estimé est hautement incertain puisque l'efficacité comparative de l'onasemnogène abéparovec et du nusinersen n'a pas pu être déterminée et que la plupart des bénéfices modélisés de l'onasemnogène abéparovec sont obtenus

dans une période pour laquelle il n'y a pas de données cliniques disponibles. Une réduction du prix d'au moins 90 % est nécessaire pour que l'onasemnogène abéparavec atteigne un RCED inférieur à 50 000 \$ par AVAQ gagnée.

Considérations de mise en œuvre

- Le dépistage génétique nécessaire pour confirmer la présence de mutations bialléliques dans le gène *SMN1* n'est actuellement pas offert partout au pays. Étant donné que le traitement de l'AS doit être instauré rapidement, que la disponibilité des tests de dépistage est incertaine et que ces tests risquent de poser un fardeau financier additionnel pour le système public de soins de santé, le CCEM croit que le promoteur devrait être obligé de veiller à ce que ces tests soient offerts et financés pour appuyer la mise en œuvre du remboursement de l'onasemnogène abéparavec.
- Comme l'AS est associée à une perte irréversible de motoneurons et de nerfs moteurs, les cliniciens experts recommandent l'instauration du traitement le plus rapidement possible. Les autorités de la santé qui n'ont pas de programme de dépistage des nouveau-nés pourraient envisager de mettre en œuvre un tel programme afin de maximiser les gains de santé potentiels tirés de l'administration de l'onasemnogène abéparavec.
- Dans les études incluses, la ventilation permanente désigne le besoin d'une trachéostomie ou la nécessité d'au moins 16 heures d'assistance respiratoire par jour (méthode non effractive) pendant au moins 14 jours consécutifs, sauf s'il s'agit d'une maladie réversible aigüe ou d'une ventilation périopératoire.
- L'analyse économique comporte des incertitudes importantes en ce qui concerne le rapport coût/efficacité de l'onasemnogène abéparavec, principalement en raison de l'incertitude associée à l'efficacité à long terme du traitement. L'extrapolation du bénéfice clinique repose sur des hypothèses et les incertitudes structurelles associées n'ont pas pu être testées adéquatement en raison des limites du modèle soumis. On prévoit que le traitement par l'onasemnogène abéparavec sera moins rentable chez les patients dont la maladie est moins grave (ce groupe comprendra de nombreux patients porteurs de trois copies du gène *SMN2*), ce qui justifierait une plus grande réduction du prix; cependant, les données probantes disponibles sont insuffisantes pour estimer l'importance de cette réduction. Étant donné l'ampleur de l'incertitude qui entoure le rapport coût/efficacité de ce produit et le coût extrêmement élevé du traitement, les autorités sanitaires devraient envisager d'établir des ententes quant au remboursement de ce produit pour atténuer le risque financier à long terme encouru par les payeurs publics.
- Il y a une lacune importante dans les données probantes sur l'ordre d'administration de l'onasemnogène abéparavec et d'autres médicaments indiqués dans le traitement de l'AS. Le CCEM souligne que les enfants qui prennent des médicaments indiqués dans le traitement de l'AS — comme le nusinersen, dont l'administration est difficile et qui comporte des risques d'événements indésirables — et qui répondent aux conditions d'instauration présentées ci-dessus devraient avoir accès au remboursement de l'onasemnogène abéparavec. Les cliniciens experts de l'ACMTS croient qu'après l'administration de l'onasemnogène abéparavec, aucun autre médicament (que ce soit le nusinersen ou autre) indiqué dans le traitement de l'AS ne devrait être nécessaire. Il n'y a actuellement aucune donnée sur l'efficacité du nusinersen ou d'autres médicaments indiqués dans le traitement de l'AS administrés après l'onasemnogène abéparavec.

Points de discussion

- L'AS est un trouble neuromusculaire génétique rare potentiellement mortel et fortement invalidant qui fait peser un fardeau important sur les patients, les aidants, la société et le système de soins de santé. Le nusinersen est actuellement le seul autre traitement pharmacologique approuvé contre l'AS. Malgré la disponibilité du nusinersen, le CCEM a pris connaissance des commentaires de patients et de cliniciens experts quant au fait qu'un besoin de traitements efficaces et sécuritaires additionnels contre l'AS persiste. Les patients et les cliniciens expriment des préoccupations concernant les effets néfastes potentiels de l'administration intrathécale trimestrielle du nusinersen et l'incertitude à savoir si la dose prévue atteint toujours le site d'action, ce qui pourrait mener à une faiblesse progressive des muscles bulbaires chez certains patients.
- L'amélioration ou le maintien de la fonction respiratoire et bulbaire chez les patients atteints d'AS sont des objectifs importants pour les patients et les cliniciens. Ces objectifs ont été évalués à titre de critères d'évaluation secondaires dans l'étude STRIVE-US. Le pourcentage de patients ayant la capacité de se développer correctement (évaluée par la capacité à tolérer les liquides, la capacité à s'alimenter sans assistance mécanique, et le maintien d'un poids supérieur au troisième percentile pour l'âge et le sexe) à 18 mois était de 41 % (IC à 97,5 % de 19 % à 66 %). Le pourcentage de patients qui n'avaient pas besoin d'assistance respiratoire était de 82 % (IC à 97,5 % de 45 % à 86 %) à 18 mois.

- Le CCEM a déterminé plusieurs limites associées à la méthodologie à groupe unique des études STR1VE-US et SPR1NT. Bien qu'il considère que les effets thérapeutiques de l'onasemnogène abéparvovec observés dans les critères d'évaluation des deux études soient d'importance clinique, l'absence de groupe témoin simultané empêche d'estimer avec précision l'ampleur des bénéfices.
- Le recours à une cohorte d'évolution naturelle dans les études STR1VE-US et SPR1NT ne permet pas d'estimer objectivement l'effet du traitement étant donné les différences importantes des caractéristiques des patients, des traitements secondaires et des périodes d'observation des patients, et l'absence d'ajustement statistique pour tenir compte de ces différences.
- Le recours à des évaluateurs qui sont au courant des traitements administrés et l'horizon temporel limité de 18 mois pour une maladie chronique sont d'autres limites importantes de l'étude STR1VE-US. De manière similaire, l'étude SPR1NT est limitée par les horizons temporels de 18 mois (pour les nourrissons porteurs de deux copies du gène *SMN2*) et de 24 mois (pour les nourrissons porteurs de trois copies du gène *SMN2*), et par le fait que les résultats proviennent d'analyses intermédiaires. La durée de l'effet thérapeutique de l'onasemnogène abéparvovec est incertaine.
- Autre limite importante : on ignore si les résultats des études STR1VE-US et SPR1NT peuvent être appliqués à d'autres patients atteints d'AS (dont les capacités fonctionnelles, l'âge et le nombre de copies de *SMN2* diffèrent) ou à des patients qui ont déjà reçu un traitement pharmacologique contre l'AS, comme le nusinersen.
- Les données probantes examinées proviennent d'études menées auprès d'enfants âgés de moins de six mois au début du traitement. Les patients admis à l'étude STR1VE-US devaient être symptomatiques et âgés de moins de six mois (180 jours) lors de la perfusion d'onasemnogène abéparvovec (âge moyen au début de l'étude de 3,7 mois, écart type [ÉT] de 1,6; étendue de 0,5 à 5,9 mois). Pour être admissibles à une étude de phase I en mode ouvert, à dose unique croissante administrée par perfusion menée dans un seul centre (START; N = 12 dans la cohorte recevant la dose thérapeutique), les patients devaient être symptomatiques et âgés de six mois ou moins, et la maladie devait s'être déclarée au plus tard à l'âge de six mois (âge moyen au début de l'étude : 3,1 mois; ÉT de 2,06; étendue de 0,9 à 7,9 mois). Les patients admis à l'étude SPR1NT étaient présymptomatiques et âgés de moins de six semaines. Les autres études en cours restreignent aussi l'admissibilité aux patients de moins de six mois. Par conséquent, les données probantes actuellement disponibles ne permettent pas de déterminer l'efficacité de l'onasemnogène abéparvovec chez les patients de plus de six mois.
- Le nusinersen est le principal traitement comparateur de l'onasemnogène abéparvovec puisqu'il s'agit du seul autre médicament actuellement approuvé et remboursé dans le traitement de l'AS. Cependant, aucune étude ne compare directement ces deux traitements. Les deux comparaisons de traitements indirectes (CTI) financées par le promoteur examinant l'onasemnogène abéparvovec et le nusinersen n'ont pas permis de faire des déductions concernant l'efficacité et l'innocuité comparatives des deux traitements en raison de la comparabilité limitée des études incluses et puisqu'on ne sait pas si les hypothèses de base des analyses se sont concrétisées.
- Le CCEM discute des résultats des études additionnelles fournies par le promoteur. Ces résultats corroborent généralement l'efficacité de l'onasemnogène abéparvovec. Les études additionnelles sont des études d'intervention à groupe unique sans comparaison avec d'autres traitements ou des cohortes externes. De plus, plusieurs de ces études sont en cours et peu de résultats sont disponibles, y compris pour l'étude STR1VE-EU (N = 30), dont la méthodologie et les critères d'admission sont semblables à ceux de l'étude STR1VE-US.
- Les données économiques soumises à l'ACMTS sont dérivées de l'étude STR1VE-US et concernent seulement les patients porteurs de deux copies du gène *SMN2*. Le promoteur a soumis une analyse de cas portant sur des patients porteurs de trois copies de *SMN2* et fondée sur les données intermédiaires de l'étude SPR1NT. Aucune information sur des patients porteurs d'une copie de *SMN2* n'a été soumise. Étant donné les renseignements limités sur l'efficacité clinique et le rapport cout/efficacité de l'onasemnogène abéparvovec chez les patients porteurs d'une ou de trois copies de *SMN2*, il n'est pas possible d'estimer les réductions de prix nécessaires pour en améliorer le rapport cout/efficacité.
- Le CCEM note que les agences de réglementation ont soulevé des préoccupations d'innocuité concernant les dommages au foie, l'augmentation des taux de troponine et la thrombopénie. Il note également que la question de l'émergence d'anticorps dirigés contre le vecteur qui transporte l'onasemnogène abéparvovec, une capsid dérivée d'un virus adénoassocié (VAA), éliminerait probablement tout bénéfice d'une seconde perfusion. Comme la monographie de l'onasemnogène abéparvovec stipule qu'une réponse immunitaire à la capsid du VAA surviendra après la perfusion du médicament, les patients ne devraient pas recevoir de seconde dose. En raison de ces préoccupations d'innocuité et de la courte durée des périodes de traitement des études, l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'onasemnogène abéparvovec sont inconnues.

Contexte

L'onasemnogène abéparvovec est indiqué par Santé Canada dans le traitement des enfants atteints d'AS 5 q avec mutations bi-alléliques dans le gène *SMN1* et au plus trois copies du gène *SMN2*, ou de l'AS infantile. La monographie stipule que l'efficacité et l'innocuité de l'onasemnogène abéparvovec chez les enfants de huit mois et plus au moment de la perfusion n'ont pas été établies dans les essais cliniques.

L'onasemnogène abéparvovec est un vecteur dérivé d'un VAA recombinant non réplicatif; il utilise la capsid d'un VAA9 pour fournir un transgène *SMN* humain stable et pleinement fonctionnel. Il favorise la survie et la fonction des motoneurons transduites en fournissant une source alternative d'expression de la protéine *SMN* dans les motoneurons.

L'onasemnogène abéparvovec est offert en solution pour perfusion intraveineuse. Les trousse contiennent de 2 à 14 fioles de 2×10^{13} vecteurs génomiques (vg) par millilitre. L'onasemnogène abéparvovec est administré en une seule perfusion intraveineuse à la dose recommandée de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg. De plus, la prednisolone à la dose de 1 mg/kg/jour (ou l'équivalent) devrait être administrée 24 heures avant la perfusion d'onasemnogène abéparvovec et pendant 30 jours après celle-ci, avant une diminution graduelle pendant 28 jours (ou selon le cas en fonction du corticostéroïde administré) chez les patients dont la fonction hépatique est stable (examen clinique, bilirubine totale normale, et taux de sérum glutamopyruvique transaminase (SGPT) et de sérum glutamo-oxalacétique transaminase (SGOT) inférieurs au double de la limite supérieure de la normale). La monographie recommande aussi la surveillance des éléments suivants :

- La numération plaquettaire chaque semaine pendant le premier mois, puis toutes les deux semaines pour les deuxième et troisième mois. Poursuivre la surveillance jusqu'à ce que les résultats de la numération plaquettaire soient normaux.
- Les taux de troponine I avant la perfusion d'onasemnogène abéparvovec; surveiller ensuite pendant au moins trois mois, jusqu'à ce que les taux soient normaux. Si l'élévation des taux de troponine I persiste ou s'aggrave, envisager une surveillance et un suivi de la fonction cardiaque additionnels, dont une consultation avec un cardiologue pédiatre.
- Les anticorps dirigés contre le VAA9 avant la perfusion d'onasemnogène abéparvovec. Les patients qui ont des titres supérieurs à 1:50 ne devraient pas recevoir l'onasemnogène abéparvovec.

Historique de l'examen du médicament

C'est la première fois que l'ACMTS et le CCEM se penchent sur l'onasemnogène abéparvovec.

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le CCEM a pris en considération l'information suivante préparée par l'ACMTS : une revue systématique des essais cliniques sur l'onasemnogène abéparvovec, un résumé et une critique de deux comparaisons indirectes fournies par le promoteur, un résumé et une critique d'autres données probantes pertinentes, et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du promoteur. Il a également pris en compte l'opinion de cliniciens experts spécialistes du traitement des patients atteints d'AS, et les commentaires de groupes de défense des intérêts des patients à propos des résultats du traitement et d'aspects importants pour les patients.

Résumé des observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients ont fourni des observations, Cure SMA Canada (CSMAC) et Dystrophie musculaire Canada (DMC). Les observations proviennent de sondages et d'entrevues semi-structurées. Ensemble, les deux groupes de patients ont recueilli les réponses de 572 patients et membres de leur famille.

Les patients de CSMAC soulignent le fait que l'AS « affecte chaque aspect de la vie d'un patient : sa santé physique, sa dynamique familiale, sa santé mentale et sa longévité ». De manière similaire, les patients interrogés par DMC soulignent quatre thèmes principaux : l'effet négatif sur la santé mentale et le bien-être émotionnel, la perte d'autonomie du patient, la charge accrue pour les familles, ainsi que la difficulté à respirer et à déglutir et la perte de mobilité. À mesure que l'AS évolue, les patients perdent leur capacité à marcher, à assumer leurs soins d'hygiène quotidiens, ou même à déglutir ou à respirer seuls. De plus, « la plupart des patients ne sont pas capables de s'occuper de leurs soins personnels. » Les aspects les plus préoccupants de l'AS sont les difficultés à respirer et à déglutir. Les parents indiquent que « leur enfant a été incapable de respirer adéquatement très tôt dans sa

vie, il a perdu sa capacité à avaler, et a donc besoin régulièrement d'aspiration, de positionnement et d'hospitalisation. » Le fardeau de cette maladie peut être incroyablement lourd pour les aidants.

Actuellement, le nusinersen est offert dans le traitement de l'AS. Les répondants ont rapporté une grande variété d'expériences avec le nusinersen, certains ont dit n'avoir observé aucun bénéfice manifeste et d'autres disent que le médicament est assurément bénéfique, et un parent a déclaré que la qualité de vie de son enfant s'est améliorée peu après le début du traitement. Les patients et les parents se sont dits préoccupés et anxieux par rapport à l'administration intrathécale trimestrielle du nusinersen, une intervention douloureuse et éffractive nécessaire durant toute la vie du patient, ce qui est particulièrement difficile pour un jeune enfant.

Les patients et leur famille sont enthousiastes et ont des attentes élevées à l'égard de l'onasemnogène abéparavec en raison de la perfusion unique et de son mode d'action. Les familles touchées par l'AS espèrent grandement que l'onasemnogène abéparavec améliorera la qualité de vie générale des personnes atteintes d'AS en améliorant les fonctions motrice et respiratoire ainsi que l'alimentation, et en freinant la progression de la maladie. Certains répondants croient que la thérapie génique « pourrait être une cure » et que « si les enfants sont traités avant d'être symptomatiques, ils pourraient potentiellement vivre normalement. »

Essais cliniques

La revue systématique comprend une étude, STR1VE-US (N = 22); cette étude (aussi connue sous le nom de CL-303) est une étude de phase III à groupe unique, en mode ouvert et à dose unique qui examine l'efficacité et l'innocuité de l'onasemnogène abéparavec chez les nourrissons atteints d'AS de type 1 qui sont symptomatiques ou présymptomatiques et porteurs d'une ou deux copies de *SMN2* (incluant les mutations modificatrices connues du gène *SMN2* [c.859G>C]). L'étude a été menée auprès de 22 patients atteints d'AS dans plusieurs centres aux États-Unis. Les patients ont reçu une seule perfusion intraveineuse d'onasemnogène abéparavec à $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg. De plus, ils ont reçu de la prednisolone prophylactique à une dose d'environ 1 mg/kg/jour commençant 24 heures avant la thérapie de remplacement génique et se poursuivant pendant au moins 30 jours après la perfusion conformément aux lignes directrices précisées dans le protocole pour la diminution graduelle des stéroïdes.

Au total, 22 patients ont été admis à l'étude STR1VE-US et ont reçu l'onasemnogène abéparavec. Dans l'ensemble, 54,4 % sont de sexe féminin et 50,0 % sont de race blanche. L'apparition des symptômes a été déclarée à un âge moyen de 1,9 mois (ÉT = 1,2), tous les patients étaient porteurs de deux copies du gène *SMN2*, et aucun n'avait besoin d'assistance nutritionnelle ou respiratoire au début de l'étude. Au départ, les patients étaient âgés en moyenne de 3,7 mois (ÉT = 1,6) et avaient un score moyen au *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP INTEND) (une échelle spécifique qui évalue la fonction motrice des enfants ayant une faiblesse motrice significative) de 32,0 (ÉT = 9,7).

La principale limite de l'étude est l'absence d'un groupe témoin qui recevrait un placebo ou un comparateur actif, ce qui entraîne une surestimation potentielle de l'effet thérapeutique de l'onasemnogène abéparavec 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. La comparaison à des mesures de résultats semblables de l'ensemble de données du PNCR, bien qu'utile pour refléter l'évolution naturelle de la maladie, est limitée par les différentes caractéristiques des patients des deux populations (les patients de l'ensemble de données du PNCR étaient plus âgés à l'apparition des symptômes, avaient un score plus faible au CHOP INTEND, et avaient besoin davantage d'assistance nutritionnelle et respiratoire), qui pourraient influencer sur la réponse au traitement ou les résultats, sans égard au traitement. La période d'admission n'est pas la même pour les populations de l'ensemble de données du PNCR et de l'étude STR1VE : le PNCR a admis des patients entre mai 2005 et avril 2009, plusieurs années avant le début de l'étude STR1VE-US (24 octobre 2017). Également, aucune méthode analytique statistique n'a été utilisée pour tenir compte des différences entre les patients de l'étude STR1VE-US et ceux de l'ensemble de données du PNCR.

Les chercheurs et les évaluateurs des résultats de l'étude STR1VE-US savaient que les patients avaient reçu une perfusion d'onasemnogène abéparavec. L'étude STR1VE-US exclut les patients âgés de six mois et plus, ayant besoin d'assistance nutritionnelle ou respiratoire, ou porteurs de plus de deux copies de *SMN2*.

Critères d'évaluation

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

- Résultats associés à la fonction motrice;
- Résultats associés à la respiration;
- Survie;
- Qualité de vie liée à la santé;
- Résultats associés à l'innocuité.

L'étude STR1VE-US a mesuré deux critères d'évaluation principaux : l'autonomie fonctionnelle pour s'asseoir à l'âge de 18 mois (définie par la capacité à s'asseoir seul pendant au moins 30 secondes) et la survie à 14 mois (définie par l'évitement du décès ou du besoin de ventilation permanente). Elle a aussi mesuré deux critères d'évaluation secondaires : le maintien de la capacité à se développer correctement et la capacité à respirer sans assistance, en plus de plusieurs critères d'évaluation exploratoires. Les résultats des critères d'évaluation principaux ont été comparés aux résultats d'une cohorte d'évolution naturelle de l'ensemble de données du PNCR. Cet ensemble rassemble des données rétrospectives et prospectives sur des patients atteints d'AS qui sont pris en charge au Boston Children's Hospital (université Harvard), à l'université Columbia et au Children's Hospital of Philadelphia (université de Pennsylvanie). La cohorte d'évolution naturelle du PNCR comptait 23 patients atteints d'AS de type 1 (apparition des symptômes avant l'âge de six mois et deux copies de *SMN2*).

Efficacité

Au plus tard à 18 mois, 59,1 % des patients (13 sur 22; IC à 97,5 % de 33,6 % à 81,4 %; $P < 0,0001$) de l'étude STR1VE-US avaient atteint l'un des critères d'évaluation principaux, soit d'être capable de s'asseoir de manière autonome pendant au moins 30 secondes, comparativement à 0 % (0 sur 23) pour le groupe témoin historique de patients de la cohorte d'évolution naturelle du PNCR.

En ce qui concerne la proportion de patients présentant une survie sans événement (pas de décès ni de ventilation permanente), l'un des critères d'évaluation principaux, 90 % des patients (20 sur 22; IC à 97,5 % : données non déclarées; $P < 0,0001$) ont survécu jusqu'à l'âge de 13,6 mois sans avoir besoin de ventilation permanente. En revanche, 26,1 % des patients (6 sur 22; IC à 97,5 % : données non déclarées) de la cohorte d'évolution naturelle du PNCR ont atteint l'âge de 13,6 mois sans avoir besoin de ventilation permanente.

Pour ce qui est du critère d'évaluation secondaire du maintien de la capacité à se développer correctement à 18 mois, 40,9 % des patients (9 sur 22, IC à 97,5 % de 18,6 % à 66,4 %; $P < 0,0001$) ont répondu aux trois conditions de ce critère (capacité à tolérer les liquides, ne pas être alimenté mécaniquement et maintenir un poids conforme à l'âge). L'onasemnogène abéparavec a aussi procuré un bénéfice pour ce qui est de l'autre critère d'évaluation secondaire, soit l'autonomie par rapport à l'assistance respiratoire quotidienne (sauf en cas de maladie réversible aiguë ou de ventilation périopératoire) à 18 mois; 81,8 % des patients (18 sur 22; IC à 97,5 % de 45,1 % à 86,1 %; $P < 0,0001$) ont atteint ce critère.

L'évaluation de diverses étapes du développement moteur indique que la plupart des patients (85,0 %, 17 sur 20) ont été en mesure de tenir leur tête droite sans support et que plus de la moitié ont été en mesure de se retourner (59,0 %, 13 sur 22) et de s'asseoir seul pendant au moins 10 secondes (63,6 %, 14 sur 22). Un patient a été en mesure de ramper, de se lever, de se tenir debout avec de l'aide, de se tenir debout seul et de marcher avec de l'aide.

Effets néfastes (innocuité)

Au moins un événement indésirable (EI) a été déclaré chez tous les patients admis. La pyrexie est l'EI le plus souvent rapporté (54,5 % des patients), suivie de l'infection des voies respiratoires supérieures (50 %), de la constipation (40,9 %) et de la scoliose (40,9 %), bien que cette dernière soit probablement un signe de progression de la maladie plutôt qu'un EI associé au médicament. Des événements indésirables graves ont été déclarés chez 45 % des patients, et la plupart étaient associés à des problèmes respiratoires ou à des infections respiratoires. Deux patients ont arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable (un est

décédé et l'autre a arrêté le traitement après avoir éprouvé une détresse respiratoire). Les chercheurs de l'étude ont déterminé que la cause du décès du patient n'était pas associée à l'onasemnogène abéparavec.

Dans l'étude STR1VE-US, une augmentation du taux de transaminases a été observée chez environ le quart des patients traités par l'onasemnogène abéparavec (27 % présentaient une élévation du taux de SGOT et 23 % une élévation du taux de SGPT).

Une thrombopénie a été observée chez 9,1 % des patients.

Comparaisons de traitements indirectes

Deux CTI ont été examinées : une fournie par le promoteur et une publiée par Dabbous et ses collègues qui a été financée par le promoteur. Les deux CTI visaient à comparer l'efficacité de l'onasemnogène abéparavec et du nusinersen chez les patients atteints d'AS de type 1. Dabbous et ses collègues ont utilisé les données de l'étude ENDEAR sur le nusinersen et de l'étude START sur l'onasemnogène abéparavec (voir **Autres données probantes pertinentes**) pour effectuer des comparaisons fréquentiste et bayésienne naïve sans comparateur commun. La CTI fournie par le promoteur utilise les données de l'étude ENDEAR (en plus de son étude de prolongation à long terme, SHINE) et des études START et STR1VE-US pour effectuer une comparaison bayésienne naïve sans comparateur commun et une comparaison indirecte ajustée par appariement (CIAA) sans comparateur commun.

Selon les deux analyses bayésiennes naïves sans comparateur commun, l'onasemnogène abéparavec est supérieur au nusinersen à la fois dans l'analyse de cas et dans l'analyse de sensibilité pour ce qui est de la survie et de l'atteinte des étapes de développement moteur, et pour ce qui est de l'évitement de l'assistance respiratoire permanente dans l'analyse par Dabbous et ses collègues. En utilisant l'approche de CIAA sans comparateur commun, dans laquelle l'ajustement n'a pu être fait que pour le score initial au CHOP INTEND et l'assistance nutritionnelle initiale, l'onasemnogène abéparavec est supérieur au nusinersen pour ce qui est de la survie sans événement. La CIAA sans comparateur commun ne donne l'avantage à aucune intervention pour ce qui est de la survie globale.

Seule la CTI fournie par le promoteur évalue les événements indésirables. Les différences déclarées relatives aux événements indésirables entre l'onasemnogène abéparavec et le nusinersen sont associées à des surestimations irréalistes et à des intervalles de crédibilité très larges.

Les résultats des CTI comportent des limites importantes liées aux différences de méthodologie, de critères d'admissibilité, de caractéristiques des patients et de définitions des critères d'évaluation entre les essais sur le nusinersen et l'onasemnogène abéparavec. Étant donné l'absence de comparateur commun adéquat pour les comparaisons indirectes et l'incapacité à contrôler l'hétérogénéité considérable entre les études incluses, il est peu probable que les hypothèses de base sur lesquelles reposent les CTI aient été confirmées. Ainsi, les résultats de ces analyses ne sont pas considérés comme étant valides aux fins de prise de décisions.

Autres données probantes pertinentes

L'étude SPR1NT (N = 30) est un essai clinique mondial de phase III, multicentrique, en mode ouvert et à groupe unique, toujours en cours, portant sur l'onasemnogène abéparavec chez les nourrissons âgés de moins de six semaines au moment de la perfusion, ayant un diagnostic d'AS présymptomatique avec délétion biallélique du gène *SMN1* et deux ou trois copies du gène *SMN2*.

L'intervention consiste en une seule perfusion intraveineuse de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg d'onasemnogène abéparavec. Le suivi prévu se poursuit jusqu'à l'âge de 18 mois pour les patients porteurs de deux copies du gène *SMN2* (cohorte 1; N = 14) et jusqu'à 24 mois pour les patients porteurs de trois copies du gène *SMN2* (cohorte 2; N = 15). En ce qui concerne le critère d'évaluation principal de l'efficacité dans la cohorte 1, 57,1 % des nourrissons sont parvenus à s'asseoir seuls pendant au moins 30 secondes au plus tard à l'âge de 18 mois, ce qui s'avère être statistiquement supérieur à la valeur nulle de 0,1 % (IC à 97,5 % de 25,8 % à 84,7 %; $P < 0,0001$) dérivée des cohortes d'évolution naturelle provenant des ensembles de données du PNCR et de NeuroNEXT. Dans la cohorte 2, ce pourcentage était de 66,7 % (IC à 97,5 % [redacted]). Plus du quart des nourrissons (26,7 %) étaient capables de se tenir debout sans aide pendant au moins trois secondes au plus tard à l'âge de 24 mois; il s'agit du critère d'évaluation principal de l'efficacité de la cohorte 2 (il n'a pas été évalué dans la cohorte 1), mais aucune comparaison statistique ni intervalle de confiance n'a été déclaré. Tous les nourrissons des deux cohortes avaient survécu sans événement (défini par

l'évitement du décès ou du besoin de ventilation permanente) à l'âge de 14 mois. [REDACTED] dans la cohorte 1 et [REDACTED] dans la cohorte 2 ont maintenu leur capacité à se développer correctement (c'est-à-dire à maintenir un poids corporel au moins équivalent au troisième percentile sans avoir besoin d'aide mécanique ou non orale pour s'alimenter) à l'âge de 12 mois. Deux patients (13,3 %) de la cohorte 2 ont franchi l'étape de la marche sans aide au plus tard à l'âge de 24 mois; ce critère n'a pas été évalué dans la cohorte 1. Les événements indésirables étaient semblables à ceux observés dans l'étude STR1VE-US. En raison de l'absence de groupe comparateur et de comparaisons avec les cohortes d'évolution naturelle, les bénéfices de l'onasemnogène abéparavec chez les nourrissons présymptomatiques et porteurs de deux ou trois copies du gène *SMN2* pourraient être surestimés. Cependant, les critères évalués dans l'étude étaient objectifs et pertinents sur le plan clinique, ce qui peut atténuer certaines des limites méthodologiques.

L'étude START (N = 15) est un essai clinique de phase I mené dans un seul centre, en mode ouvert, comportant une seule perfusion avec dose ascendante qui vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité de deux doses d'onasemnogène abéparavec (la cohorte 1 a reçu une dose de $6,7 \times 10^{13}$ vg/kg, n = 3; la cohorte 2 a reçu la dose thérapeutique de $2,0 \times 10^{14}$ vg/kg, n = 12). Les patients étaient âgés de moins de six mois et porteurs de mutations bialléliques dans le gène *SMN1* (délétion ou mutation ponctuelle) et de deux copies du gène *SMN2*, conformément à l'AS de type 1. Il convient de remarquer que le protocole original admettait les nourrissons jusqu'à l'âge de neuf mois. Ce critère d'inclusion a été révisé pour inclure les patients de six mois et moins seulement; or, neuf patients avaient été admis avant ce changement. Les patients ont été suivis pendant deux ans après la perfusion. Ils pouvaient ensuite être suivis dans l'étude de prolongation à long terme de 15 ans START.

Deux études en cours, STR1VE-EU et STR1VE-AP sont identiques à l'étude STR1VE-US sur le plan de la méthodologie, des critères d'admissibilité, de l'intervention et des critères d'évaluation; la seule différence étant qu'elles se déroulent en Europe et en Asie (précisément au Japon, en Corée et à Taïwan), respectivement.

Puisque les résultats de l'étude STR1VE-EU sont préliminaires, il est difficile de tirer des conclusions de cette étude outre le fait que les résultats semblent appuyer ceux de STR1VE-US.

Cout et rapport cout/efficacité

Toutes les trousse d'onasemnogène abéparavec se vendent au prix de 2 910 500 \$, ce qui représente le cout d'acquisition total du médicament.

Le promoteur a soumis une analyse cout/utilité comparant l'onasemnogène abéparavec au nusinersen et au TSO dans le traitement des patients atteints d'AS de type 1 dont les symptômes sont apparus au plus tard à l'âge de six mois, qui sont symptomatiques dès le départ et porteurs de deux copies du gène *SMN2*. La population modélisée diffère de l'indication de Santé Canada et de la population visée par la demande d'examen, qui ne précisent pas qu'il doit s'agir d'AS de type 1 ou que les patients doivent être symptomatiques. L'analyse économique a été entreprise selon un horizon temporel de la vie entière (80 ans) du point de vue d'un payeur de soins de santé du secteur public. Le modèle de transition de cohortes d'états (Markov) comprend cinq états de santé fondés sur les étapes de développement moteur franchies par le patient, qui sont les suivantes : *dans une plage élargie de développement normal, capacité à marcher sans aide, capacité à s'asseoir sans aide, incapacité à s'asseoir sans aide, et besoin de ventilation permanente*. Le modèle comprend deux phases. La première phase (précoce) représente la transition du patient entre les états de santé dans les 30 premiers mois suivant le traitement par l'onasemnogène abéparavec et les 40 premiers mois suivant l'amorce d'un traitement par le nusinersen, d'après les données d'essais cliniques observées pour les patients suivant une pharmacothérapie. Les données des études START et STR1VE-US ont orienté la CIAA de l'onasemnogène abéparavec et du nusinersen. Une comparaison naïve a été menée entre l'onasemnogène abéparavec et le TSO. Les données de la cohorte d'évolution naturelle ont été utilisées pour déterminer l'efficacité du TSO. La seconde phase (extrapolée) est une extrapolation à long terme (77 années restantes de l'horizon temporel du modèle) utilisée pour modéliser la survie des patients selon les données de l'évolution naturelle fondées sur l'état de santé du patient à la fin de la phase précoce du modèle. Le promoteur a soumis une analyse de cas additionnelle fondée sur les données intermédiaires de l'étude SPR1NT afin de représenter les patients porteurs de trois copies du gène *SMN2*.

L'ACMTS a cerné les limites clés suivantes de l'analyse économique soumise par le promoteur :

- L'ampleur du bénéfice clinique, en ce qui concerne le franchissement des étapes du développement moteur et la survie (c.-à-d. la mortalité et le besoin de ventilation permanente), de l'onasemnogène abéparavec, comparativement au TSO et au nusinersen, est hautement incertaine. Une approche comparative naïve a été utilisée pour le TSO, de sorte que ces résultats sont hautement incertains. La technique de CTI utilisée par le promoteur est insuffisante pour établir l'efficacité comparative du nusinersen. Il n'y a également pas de données probantes sur l'efficacité et l'innocuité comparatives à long terme de l'onasemnogène abéparavec ou du nusinersen, ce qui ajoute à l'incertitude.
- La population cible du modèle (patients symptomatiques) ne comprend pas tous les patients qui pourraient recevoir l'onasemnogène abéparavec, comme les patients présymptomatiques.
- La structure du modèle soumis ne reflète peut-être pas adéquatement tous les changements clés à la qualité de vie liée à la santé des patients, par exemple en ce qui a trait à l'évolution de l'AS, comme le besoin d'assistance nutritionnelle ou la perte de l'état fonctionnel, pour les patients autres que ceux qui ont arrêté le nusinersen.
- De nombreux problèmes ont été cernés concernant les hypothèses sur les valeurs d'utilité utilisées, qui faussent les AVAQ différentielles à l'avantage de l'onasemnogène abéparavec.
- Des problèmes ont été soulevés par rapport aux coûts de la ventilation et à l'hypothèse inadéquate selon laquelle les patients atteints d'AS pourraient être « dans une plage élargie de développement normal », ce qui fausse les coûts et les AVAQ à l'avantage de l'onasemnogène abéparavec.

L'ACMTS a mené une nouvelle analyse pour aborder certaines des limites ciblées dans laquelle il suppose un franchissement des étapes de développement moteur et une survie équivalents pour les patients recevant l'onasemnogène abéparavec et pour ceux recevant le nusinersen, il retire l'augmentation des utilités pour les patients se trouvant dans les états de santé « incapacité à s'asseoir sans aide » ou « capacité à s'asseoir sans aide », il attribue des valeurs d'utilité aux états de santé « capacité à marcher sans aide » et « besoin de ventilation permanente » afin de refléter les attentes des cliniciens experts, et il met à jour les coûts de la ventilation permanente. Bien que les nouvelles analyses de l'ACMTS soient conformes à celles du promoteur, elles ne peuvent atténuer les limites importantes que sont l'absence de données cliniques comparatives et l'absence de données à long terme, qui demeurent des lacunes importantes dans l'interprétation des résultats. L'ACMTS estime que l'onasemnogène abéparavec est associé à un RCED de 334 090 \$ par AVAQ comparativement au TSO, et que l'onasemnogène abéparavec est dominant par rapport au nusinersen. Comparativement au TSO, l'onasemnogène abéparavec ne serait pas considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer traditionnel. Une réduction du prix de plus de 90 % est nécessaire pour que l'onasemnogène abéparavec soit considéré comme une stratégie rentable comparativement au TSO à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ.

Plusieurs limites majeures n'ont pas pu être abordées, particulièrement l'absence de données sur l'efficacité clinique à long terme de l'onasemnogène abéparavec par rapport aux traitements comparateurs. À l'intérieur du modèle, 96 % et 98 % du gain d'AVAQ différentiel de l'onasemnogène abéparavec comparativement au TSO et au nusinersen, respectivement, a été estimé au-delà de la période d'observation de l'essai. Le coût du nusinersen est le principal inducteur de coûts, mais le prix réel pour les régimes participants est inconnu. De plus, l'analyse du scénario de référence du promoteur englobe seulement des patients atteints d'AS de type 1, porteurs de deux copies du gène *SMN2*, âgés de moins de deux ans et symptomatiques au départ (avant l'âge de six mois), plutôt que l'ensemble de la population visée par l'indication. Une analyse de cas soumise par le promoteur donne à penser que les conclusions tirées de la nouvelle analyse de l'ACMTS pourraient s'appliquer dans l'ensemble aux patients atteints d'AS de type 1 et porteurs de trois copies du gène *SMN2* qui étaient présymptomatiques au départ, mais les limites des données cliniques rendent les résultats de cette analyse hautement incertains. Aucune information n'a été soumise pour les patients porteurs d'une copie du gène *SMN2*, et le rapport coût/efficacité dans cette population est inconnu. En raison de ces limites, il faut interpréter avec prudence les résultats économiques de la santé. Le rapport coût/efficacité de l'onasemnogène abéparavec chez les patients de plus de six mois est inconnu.

Demande de clarification

Les régimes d'assurance médicaments adhérant aux programmes d'examens en vue du remboursement de l'ACMTS ont présenté une demande de clarification durant la période d'embargo de la recommandation sur l'onasemnogène abéparovec. Les questions posées par les régimes d'assurance médicaments et les réponses du CCEM sont résumées ci-dessous.

Quelles populations de patients sont les plus susceptibles de tirer profit du traitement par l'onasemnogène abéparovec (d'après les caractéristiques des patients comme le nombre de copies de SMN2, le type d'AS, l'âge à l'apparition des symptômes, etc.)?

Réponse du CCEM

Les populations de patients des études terminées (STR1VE-US et START) et en cours (SPR1NT, STR1VE-EU et STR1VE-AP) sont semblables en ce sens qu'elles comprennent des nourrissons porteurs d'une à trois copies du gène *SMN2*, symptomatiques ou présymptomatiques, et qui ont reçu leur perfusion d'onasemnogène abéparovec dans leurs six premiers mois de vie (à l'exception de moins de neuf nourrissons dans START). De plus, les patients ne devaient pas avoir besoin d'assistance nutritionnelle ou respiratoire permanente pour être admissibles aux études. Par conséquent, les meilleures données disponibles concernant les effets de l'onasemnogène abéparovec portent sur des patients qui sont atteints d'AS de type 1 symptomatiques ou susceptibles de le devenir (présymptomatiques). Les nourrissons atteints de ce type d'AS ne franchissent jamais l'étape du développement moteur de s'asseoir sans aide et ont une survie limitée au-delà de l'âge de deux ans en raison de l'insuffisance respiratoire. Comme il est décrit dans la section **Raisons de la recommandation**, les enfants traités par l'onasemnogène abéparovec ont obtenu des résultats d'importance clinique comparativement aux attentes fondées sur les données d'évolution naturelle.

Comme une incertitude considérable persiste quant aux patients qui sont les plus susceptibles d'en tirer profit, cette question ne peut être résolue pour l'instant.

La recommandation du CCEM précise la population atteinte d'AS qui devrait recevoir un remboursement pour le traitement par l'onasemnogène abéparovec en fonction des données probantes actuellement disponibles.

Dans le même ordre d'idée, le CCEM pourrait-il définir une population de patients atteints d'AS chez qui aucune donnée probante n'appuie un bénéfice du traitement par l'onasemnogène abéparovec?

Réponse du CCEM

La section **Discussion** du rapport d'examen clinique de l'ACMTS résume bien les lacunes dans le corpus de données probantes disponibles :

- L'efficacité comparative de l'onasemnogène abéparovec et du nusinersen;
- L'efficacité de l'onasemnogène abéparovec chez les patients atteints d'AS qui ont déjà été traités par le nusinersen;
- L'efficacité de l'onasemnogène abéparovec chez les patients qui ont besoin d'assistance respiratoire plus de 16 heures par jour;
- L'efficacité de l'onasemnogène abéparovec chez les patients qui peuvent avoir besoin d'assistance nutritionnelle au moyen de méthodes mécaniques effractives ou qui ont de la difficulté à avaler et qui présentent des signes d'aspiration;
- L'efficacité de l'onasemnogène abéparovec chez les patients présymptomatiques ayant un diagnostic génétique d'AS qui sont porteurs d'au moins quatre copies du gène *SMN2*;
- L'efficacité de l'onasemnogène abéparovec chez les patients atteints d'AS âgés de plus de six mois;
- L'efficacité de l'onasemnogène abéparovec chez les patients atteints d'AS âgés de plus de six mois et qui reçoivent une assistance respiratoire, une alimentation parentérale ou qui sont en fauteuil roulant;
- L'efficacité de l'onasemnogène abéparovec chez les patients atteints d'AS symptomatique, porteurs d'au moins trois copies de *SMN2* et âgés de plus de six mois;
- L'efficacité de l'onasemnogène abéparovec chez les patients qui ont un diagnostic confirmé ou probable d'AS de type 2, 3 ou 4;
- L'efficacité de l'onasemnogène abéparovec au-delà de 24 mois après la perfusion.

Y a-t-il des données probantes selon lesquelles il y aurait un poids maximal au-delà duquel on ne s'attend pas à ce que les patients tirent profit du traitement par l'onasemnogène abéparavec? Le cas échéant, quel est ce poids maximal? Y a-t-il un poids maximal au-delà duquel les patients sont plus vulnérables aux événements indésirables? Autrement, les événements indésirables sont-ils associés à l'âge?

Réponse du CCEM

Les examinateurs de l'ACMTS ont indiqué que d'après les modèles animaux et les résultats de l'étude d'établissement de la posologie, START, la dose d'onasemnogène abéparavec a été établie à $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg. Pour atteindre la dose thérapeutique voulue, la quantité totale d'onasemnogène abéparavec administrée sera déterminée par le poids du patient. Le poids des patients compris dans l'examen varie de 2,6 kg à 8,5 kg. Il ne semble pas y avoir d'analyses par sous-groupes selon le poids corporel au départ ni d'autres analyses décrivant une association entre le poids corporel et l'efficacité ou les événements indésirables.

Selon les cliniciens experts, une limite maximale de poids corporel ne serait pas envisagée dans la pratique clinique.

Le CCEM conclut qu'il n'y a pas de données probantes sur cette question.

L'âge est-il le facteur le plus approprié pour déterminer l'admissibilité au traitement, ou y a-t-il un autre facteur dont les régimes d'assurance médicaments devraient tenir compte (p. ex. le poids des patients)?

Réponse du CCEM

L'AS de type 1 est considérée comme la forme la plus courante et la plus grave d'AS. Ces patients ont une faible chance de survie au-delà de deux ans. Une caractéristique propre à l'AS de type 1 est l'apparition des symptômes dans les six premiers mois de vie, en plus du fait de ne jamais franchir certaines étapes du développement moteur, comme s'asseoir sans aide. Ces patients ont habituellement une à trois copies du gène *SMN2*. L'apparition des symptômes entre 6 et 18 mois est une caractéristique distincte de l'AS de type 2, et les patients atteints de ce type survivent souvent au-delà de l'âge de 25 ans. Ces patients ont habituellement au moins trois copies du gène *SMN2*. Ce système de classification clinique de l'AS souligne que l'apparition précoce des symptômes est associée à un moins bon pronostic.

Puisque l'AS cause une perte irréversible de motoneurons, plus la durée de la maladie est longue, moins le patient tirera profit d'un traitement modificateur de l'AS.

Les cliniciens experts stipulent que l'âge, le moment d'apparition des symptômes et le nombre de copies du gène *SMN2* sont les facteurs les plus importants dans la pratique clinique.

Aucune donnée probante ne permet d'établir un poids corporel limite dans la demande du promoteur.

Le CCEM conclut que le poids corporel n'est pas approprié pour déterminer les conditions d'instauration, de renouvellement et d'arrêt du remboursement de l'onasemnogène abéparavec.

Le CCEM peut-il confirmer comment les données disponibles de l'étude SPR1NT en cours ont été prises en compte dans la recommandation actuelle? Tout en reconnaissant l'incertitude, les données décrites dans le rapport d'examen clinique de l'ACMTS semblent indiquer que les patients porteurs de trois copies du gène *SMN2* pourraient obtenir une réduction importante de la morbidité associée à cette maladie pour laquelle il existe un besoin médical non comblé important.

Réponse du CCEM

Dans l'ensemble, la qualité des données de l'étude SPR1NT est semblable à celle de l'étude STR1VE-US; les deux sont de petites études comparatives à cohorte d'évolution naturelle sans groupe comparateur simultané, bien que les résultats de l'étude SPR1NT sont fondés sur des analyses intermédiaires et non finales. Selon Santé Canada, les résultats de l'étude SPR1NT sont suffisamment robustes pour orienter l'indication. Par conséquent, les données de l'étude SPR1NT ont été prises en compte dans la recommandation de remboursement.

L'étude SPR1NT est menée seulement auprès de nourrissons âgés de moins de six semaines et présymptomatiques. La généralisation des résultats aux nourrissons symptomatiques est raisonnable étant donné l'évolution naturelle de l'AS. De manière similaire, bien qu'il n'y ait pas de données probantes empiriques robustes, la biologie et l'expérience clinique (fondée sur les commentaires de cliniciens experts) plaident en faveur de la généralisation des résultats des patients âgés de moins de six semaines aux patients de moins de six mois.

Le CCEM reconnaît que certains nourrissons porteurs de trois copies du gène *SMN2* pourraient avoir une maladie relativement moins grave que les nourrissons porteurs de moins de deux copies. L'ampleur du bénéfice de l'onasemnogène abéparavec (comparativement au traitement symptomatique optimal) sera moindre que chez les nourrissons atteints d'une maladie plus grave; cependant, le modèle pharmacoéconomique tient seulement compte des patients symptomatiques. Par conséquent, cette incertitude est notée dans la recommandation et nécessiterait une plus grande réduction du prix que le résultat actuel du modèle pharmacoéconomique pour atteindre un rapport cout/efficacité différentiel comparable.

Étant donné l'évolution naturelle de l'AS, les données disponibles et l'opinion des cliniciens experts, le CCEM conclut que le bénéfice observé d'une dose unique d'onasemnogène abéparavec, d'après les données de l'analyse intermédiaire de l'étude SPR1NT, appuie le remboursement chez les patients présymptomatiques et porteurs d'une à trois copies du gène *SMN2*.

Le CCEM peut-il confirmer son accord avec la recommandation de la monographie qui stipule que les patients dont les titres d'anticorps anti-VAA9 sont supérieurs à 1:50 ne devraient pas être traités par l'onasemnogène abéparavec, ou indiquer si un seuil différent devrait être utilisé?

Réponse du CCEM

Un critère d'exclusion dans toutes les études examinées était un titre d'anticorps anti-VAA9 supérieur à 1:50, déterminé par dosage d'immunoabsorption par enzyme liée ELISA (pour *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*). Ainsi, il n'y a pas de données probantes sur l'efficacité ou les effets néfastes potentiels de l'onasemnogène abéparavec chez cette population.

En référence aux mutations bialléliques du gène SMN1, le traitement est-il envisagé seulement chez les patients non porteurs de gènes SMN1 (délétions homozygotes) ou devrait-il être envisagé chez les patients hétérozygotes composés également? Par exemple, le nusinersen (Spinraza) peut être remboursé pour les patients atteints d'une maladie hétérozygote composée.

Réponse du CCEM

Les études STR1VE-US et START sont menées auprès de patients ayant un diagnostic d'AS (fondé sur une analyse génétique) avec mutations bialléliques dans le gène *SMN1* (délétion ou mutations ponctuelles) et une ou deux copies de *SMN2* (incluant la mutation modificatrice du gène *SMN2* connue [c.859G>C]). Bien que selon les critères d'admissibilité, des patients atteints d'une maladie hétérozygote composée peuvent avoir été inclus, le nombre exact de patients ayant ce profil génétique incluent dans les essais n'est pas connu. Les cliniciens experts indiquent que bien qu'il n'y ait pas de données sur les effets de l'onasemnogène abéparavec en fonction du profil génétique (homozygote ou hétérozygote composé), on s'attendrait à ce que les patients présentant une délétion et une mutation ponctuelle qui consultent avant l'âge de six mois aient un cheminement semblable à ceux dont la mutation biallélique est homozygote sur une base biologique.

Dans les populations de patients pour lesquelles il y a un bénéfice attendu de l'onasemnogène abéparavec, quels résultats, évaluations et scores devraient être utilisés, et sur quelle période, pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du médicament? En quoi les résultats et les évaluations seraient-ils différents en fonction de l'âge au moment du traitement, du fait d'être symptomatique ou non, et du nombre de copies du gène?

Réponse du CCEM

Le CCEM a conclu que la surveillance du bénéfice clinique n'est pas une question pertinente pour l'onasemnogène abéparavec, puisqu'il est administré une seule fois. Contrairement aux médicaments qui requièrent une administration continue pour lesquels le suivi est important pour déterminer la poursuite du financement, c'est moins important lorsqu'il s'agit d'une administration unique.

Néanmoins, la surveillance de la réponse clinique est une question de recherche importante qui pourrait mener à une modification de la recommandation de remboursement dans l'avenir (ou qui pourrait être pertinente pour l'examen d'autres traitements). Par conséquent, les autorités de la santé devraient demander au promoteur de recueillir des données de manière prospective afin de fournir des données probantes à cet égard.

Comme on ne connaît pas la durée de l'effet du traitement, comment les régimes d'assurance médicaments participants devraient-ils évaluer la réponse au traitement lorsque les patients atteignent un âge qui n'est plus pris en compte dans les outils d'évaluation utilisés dans les essais cliniques et dans les outils utilisés pour établir leur fonction motrice de départ? Comment les programmes de médicaments devraient-ils faire la transition du CHOP-INTEND ou du HINE (Hammersmith Infant Neurological Examination) au HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded) pour évaluer les patients tout en assurant une réponse continue au traitement?

Réponse du CCEM

Veillez vous référer à la réponse à la question précédente.

Autrement, l'effet thérapeutique continu devrait-il être évalué au moyen d'une évaluation des étapes de développement moteur mentionnées dans les critères d'évaluation des essais seulement (p. ex. tenir sa tête droite, se retourner, s'asseoir sans aide)? Le cas échéant, étant donné que les données probantes actuelles portent sur des populations de patients de moins de six mois, est-ce que ces mêmes étapes de développement moteur chez les nourrissons/jeunes enfants seraient utilisées pour évaluer l'effet du traitement durant l'enfance et plus tard dans la vie? Par exemple, le traitement serait-il considéré comme efficace pour un patient de 5 ans qui peut seulement tenir sa tête droite, ou devrait-on s'attendre à ce qu'il ait acquis d'autres fonctions motrices propres à son âge?

Réponse du CCEM

Veillez vous référer à la réponse à la question précédente.

Combien de temps après le traitement par l'onasemnogène abéparavec (parmi les différentes populations admissibles) le patient peut-il être évalué pour déterminer la réussite ou l'échec du traitement, et quels seraient les indicateurs d'un échec du traitement?

Réponse du CCEM

Veillez vous référer à la réponse à la question précédente.

Le CCEM souligne le commentaire des cliniciens experts dans le rapport d'examen clinique de l'ACMTS :

Durant la première année de vie, la réponse au traitement devrait être évaluée environ tous les quatre mois chez les patients symptomatiques. À cette fréquence d'évaluation, si les fonctions du patient diminuent lors de plusieurs visites consécutives, on peut conclure que le traitement n'est pas efficace. Chez les patients présymptomatiques, la réponse au traitement devrait être évaluée environ tous les six mois. Idéalement, ces évaluations devraient se poursuivre à cette fréquence jusqu'à ce que le patient atteigne l'âge de six ans.

Les critères d'évaluation principaux de l'efficacité de l'onasemnogène abéparavec dans les études STR1VE-US et SPR1NT sont les suivants :

- La proportion de nourrissons qui ont réussi à s'asseoir sans aide pendant au moins 30 secondes à l'âge de 18 mois;
- La survie, définie par l'évitement du décès et de la ventilation permanente, à l'âge de 14 mois.

Le CCEM peut-il indiquer si l'on devrait envisager d'administrer le nusinersen (ou un autre traitement contre l'AS qui serait alors disponible) aux patients qui ne l'ont jamais reçu après l'administration de l'onasemnogène abéparavec si ce dernier ne procure pas de bénéfice ou de réponse suffisante? Qu'en est-il des patients qui ont reçu le nusinersen et qui ont obtenu une certaine réponse avant de recevoir l'onasemnogène abéparavec, mais pour qui l'onasemnogène abéparavec ne procure pas de bénéfice ou de réponse suffisante?

Réponse du CCEM

Il n'y a actuellement pas de données probantes sur l'efficacité de l'administration simultanée ou séquentielle de médicaments indiqués dans le traitement de l'AS.

Le besoin d'administrer le nusinersen, le risdiplam ou un autre traitement contre l'AS après l'onasemnogène abéparavec serait-il un indicateur de l'échec du traitement?

Réponse du CCEM

Il n'y a actuellement pas de données probantes sur cette question.

Les autorités de la santé peuvent-elles identifier les patients atteints d'AS porteurs d'une ou deux copies géniques qui sont présymptomatiques à l'âge de six mois sans dépistage des nouveau-nés?

Réponse du CCEM

Dans leur commentaire au CCEM, les cliniciens ont mentionné que le dépistage des nouveau-nés est la méthode à privilégier pour identifier ces patients. Sans ce dépistage, les cliniciens tentent d'identifier les patients avant la naissance dans les familles où l'on sait que les deux parents sont porteurs ou lorsqu'il y a un antécédent familial d'AS (particulièrement chez les frères et sœurs).

Qu'est-ce que le CCEM recommande aux autorités de la santé en ce qui concerne la prise en charge et le traitement des patients présymptomatiques qui sont autrement admissibles à l'onasemnogène abéparavec, mais âgés de plus de six mois?

Réponse du CCEM

Ces patients ne font pas partie de la population des études retenues. Il n'y a pas de données probantes sur l'effet de l'onasemnogène abéparavec chez ce groupe de patients. Le caractère généralisable des résultats de l'étude SPR1NT à cette population de patients est limité pour les raisons suivantes :

1. La cohorte 1 de l'étude SPR1NT (deux copies de *SMN2*) est susceptible de développer des symptômes dans les six premiers mois de vie;
2. Bien qu'on ne sache pas combien de patients de la cohorte 2 de l'étude SPR1NT (trois copies de *SMN2*) auraient présenté des symptômes dans les six premiers mois de vie, les études montrent que jusqu'à 50 % des patients atteints d'AS de type 1 (dont les symptômes apparaissent dans les six premiers mois de vie) pourraient avoir trois copies du gène *SMN2*;
3. L'évaluation de l'efficacité dans l'étude SPR1NT a été réalisée à 18 mois pour la cohorte 1 et à 24 mois pour la cohorte 2.

Après combien de temps la rentabilité du nusinersen équivaut-elle à la rentabilité de l'onasemnogène abéparavec chez les patients traités?

Réponse du CCEM

C'est une question difficile puisque le prix réel payé par les régimes d'assurance médicaments est inconnu.

En utilisant les prix disponibles, l'ACMTS estime que le cout cumulatif pour les patients traités par le nusinersen est plus faible que celui pour les patients traités par l'onasemnogène abéparavec jusqu'à 11 ans après le traitement initial (couts cumulatifs à l'an 11 : nusinersen = 3 371 179 \$; onasemnogène abéparavec = 3 236 664 \$).

Il convient de noter que :

1. Cela comprend à la fois le cout d'acquisition du médicament et les couts des soins de santé;
2. Il y a des incertitudes pour les deux traitements;
3. Le modèle pharmacoéconomique est restreint aux patients symptomatiques au départ (incapables de s'asseoir sans aide) et porteurs de deux copies du gène *SMN2*. On ne connaît pas les résultats pour les patients asymptomatiques ou porteurs de trois copies du gène *SMN2*.

Quelle est la durée actuelle de l'effet du traitement qui est appuyée par des données cliniques?

Réponse du CCEM

La durée actuelle de l'effet du traitement, selon les données cliniques, est la durée de l'étude STR1VE-US (environ 30 mois). Dans le rapport pharmacoéconomique de l'ACMTS, une analyse de cas réduisant l'horizon temporel à cinq ans a été effectuée, étant donné que les données sur l'efficacité à long terme de l'onasemnogène abéparavec ou du nusinersen sont limitées. L'analyse de cas n'est pas conforme à la durée de l'étude STR1VE-US, et le modèle soumis ne permet d'intégrer qu'un horizon temporel par tranche de cinq ans. Les résultats de cette analyse sont les suivants :

Traitement		Cout total (\$)	Gain total d'AVAQ	RCED (\$/AVAQ)
Horizon temporel de cinq ans	Traitement symptomatique optimal	137 413	0,481	-
	Onasemnogène abéparavec	3 098 729	1,514	2 866 859
	Nusinersen	2 034 209	1,383	-
	Onasemnogène abéparavec	3 098 729	1,514	8 109 261

Étant donné les données probantes disponibles à l'heure actuelle, cette information est pour ainsi dire inconnue et dépend de la durée de l'efficacité observée dans les études. Il est difficile de fournir avec assurance la durée réelle de l'effet puisque certains patients ne répondent pas au traitement et qu'on ne sait pas si ceux qui y répondent rapidement subissent des rechutes ou voient leur réponse diminuer.

Réunion du 18 novembre 2020 (premier examen)

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Sally Bean, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Absences

Aucune

Conflits d'intérêts

Aucun

Réunion du 17 mars 2021 (reconsidération et clarification)

Membres du CCEM

Les D^{rs} 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, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Absences

Aucune

Conflits d'intérêts

Aucun