

ZOLGENSMA^{MC}

Amyotrophie spinale 5q

Avis transmis au ministre en décembre 2020

Marque de commerce : Zolgensma

Dénomination commune : Onasemnogène abéparavec

Fabricant : Novartis

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneur : 2×10^{13} vecteurs génomiques/ml (2E13 vg/ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, dans le contexte particulier d'une maladie rare dont les répercussions sont extrêmement invalidantes en bas âge, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Zolgensma^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des enfants atteints d'amyotrophie spinale 5q (AS), qui présentent deux ou trois copies du gène survie du motoneurone (*SMN2*), selon certaines conditions.

Puisque les données cliniques ne portent que sur les enfants âgés de moins de 6 mois, l'INESSS est d'avis que les incertitudes au regard de l'efficacité et de l'innocuité du traitement par l'OA pour ceux de 6 mois ou plus sont importantes. En effet, le médicament, bien que prometteur et soutenu par une forte plausibilité biologique, revêt encore un caractère expérimental. En l'absence de données chez ce sous-groupe de patients, d'importantes préoccupations relatives à l'efficacité et l'innocuité demeurent. L'INESSS considère que cette approche thérapeutique ne devrait être offerte à cette population que dans un contexte d'analyse des risques et des bénéfices, au cas par cas, par un comité multidisciplinaire, tel le comité de convenance des établissements de santé, et qu'avec l'obtention d'un consentement éclairé des parents. De plus, étant donné les incertitudes relevées et le coût élevé du médicament, la mitigation des risques et la démonstration de la preuve devraient impliquer le fabricant.

Conditions

- Réalisation d'un suivi clinique;
- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

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

Suivi clinique

Comme cela est souvent le cas avec les maladies rares, la reconnaissance de la valeur thérapeutique du Zolgensma^{MC} pour le traitement des enfants atteints d'AS repose sur des données limitées. Compte tenu des lacunes existantes en matière de preuves d'efficacité et d'innocuité à long terme et de l'absence de données chez les enfants âgés de 6 mois ou plus au moment de la perfusion de cette thérapie, le fabricant, afin de mitiger le risque, devrait soutenir financièrement une large collecte de données (données de vie réelle, *real world data*) permettant de démontrer l'efficacité et l'innocuité du médicament à long terme chez tous les enfants traités. Ainsi, l'INESSS procédera à une réévaluation du médicament, dans au plus trois ans, à la lumière des données disponibles.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement de l'amyotrophie spinale 5q confirmée par un test génétique montrant une mutation ou une délétion biallélique du gène *SMN1*. Au moment de la perfusion, l'enfant doit :
 - être âgé de moins de 6 mois;
et
 - présenter deux ou trois copies du gène *SMN2*;
et
 - ne pas dépendre exclusivement d'une alimentation par voie nasogastrique ou par gastrostomie;
et
 - ne pas dépendre d'une ventilation permanente. La ventilation permanente est définie par le recours à une assistance respiratoire (invasive ou non invasive) de 16 heures ou plus par jour, pendant plus de 21 jours consécutifs, sauf si elle est liée à un épisode aigu réversible.

L'autorisation est donnée pour une dose maximale unique de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg.

Dans le cas d'un enfant traité par le nusinersen, ce dernier doit être cessé pour que l'enfant soit admissible au traitement par l'onasemnogène abéparavec, et non repris par la suite.

Il est possible que des enfants atteints d'amyotrophie spinale n'aient pu recevoir la médication avant l'âge de 6 mois. Dans ce cas, des comités multidisciplinaires, comme les comités de convenance des établissements de santé, pourront étudier et autoriser les demandes pour les enfants âgés de 6 mois ou plus, sur la base de justifications cliniques, pour autant qu'ils satisfassent aux exigences précitées, hormis celle concernant l'âge.

AVANT-PROPOS

L'OA est la première thérapie génique pour le traitement de l'AS, une maladie neuromusculaire génétique progressive rare qui entraîne une perte irréversible de motoneurones. Cependant, il s'agit de la deuxième thérapie modificatrice de la maladie, approuvée pour le traitement de cette maladie. Le nusinersen est le premier traitement modificateur de la maladie. Il est inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des enfants atteints d'AS de type I, II ou III, ou susceptibles de développer l'un de ces trois types. Bien que leurs mécanismes d'action diffèrent, l'OA et le nusinersen ont comme effet commun d'augmenter la production de la protéine SMN dans les motoneurones, dans l'optique de préserver la fonction motrice et d'améliorer la survie des enfants, surtout s'ils sont traités précocement. L'OA utilise une capsid dérivée d'un virus adénoassocié de

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

sérotype 9 (VAA9) recombinant non répliatif pour fournir une copie du gène *SMN1* humain stable et fonctionnel, conçu pour résider sous la forme d'un épisode d'ADN dans le noyau des cellules transduites. L'OA a été élaboré pour avoir un effet rapide. Il est administré par perfusion intraveineuse, peut traverser la barrière hémato-encéphalique et transporter le gène *SMN1* vers les motoneurons du système nerveux central.

Dans les présents travaux, un groupe d'experts, qui inclut notamment plusieurs médecins spécialistes dont la pratique est axée sur la prise en charge de patients atteints d'AS, a été formé. Ce comité s'ajoute à une consultation pancanadienne de spécialistes menée conjointement par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) et l'INESSS. Ces consultations ont permis d'échanger avec des neurologues, des pédiatres spécialistes des maladies neuromusculaires et des physiatres. Deux panels consultatifs, l'un regroupant des parents d'enfants atteints de l'AS et l'autre, des citoyens, ont également été formés pour s'assurer que les intérêts, les valeurs, les besoins et les perspectives des personnes atteintes d'AS et de leur famille, ainsi que ceux de la société québécoise, sont pris en considération dans cette évaluation. La méthodologie relative à ces consultations, de même que la démarche réflexive en éthique et la gestion des conflits d'intérêts et de rôles sont décrites dans des annexes complémentaires (INESSS 2021).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Mécanisme d'action, mode d'administration et indication

L'OA est un vecteur de thérapie génique dérivé d'un virus adénoassocié de sérotype 9 (VAA9) qui fournit une copie fonctionnelle du gène *SMN1* dans les motoneurons efficacement transduits. Le gène *SMN1* présent dans l'OA ne s'intègre pas dans les chromosomes du patient. Il est plutôt conçu pour résider sous la forme d'un épisode d'ADN dans le noyau des cellules transduites. Le gène est exprimé de façon stable pendant une longue période à l'intérieur des cellules post-mitotiques. La capacité de la capsid du VAA9 à traverser la barrière hémato-encéphalique a été démontrée. L'OA est indiqué pour « le traitement des enfants atteints d'amyotrophie spinale (AS) 5q qui sont porteurs de mutations bialléliques du gène de survie du motoneuron 1 (*SMN1*, de l'anglais Survival Motor Neuron 1) et porteurs de 3 copies ou moins du gène *SMN2*; ou atteints d'AS infantile ». Une seule dose calculée en fonction du poids corporel de l'enfant est administrée par perfusion intraveineuse. Des corticostéroïdes sont administrés la journée précédant cette perfusion et jusqu'à habituellement 30 jours après la perfusion, afin de réduire le risque de réaction immunitaire dirigée contre le vecteur viral. Ils font l'objet d'un sevrage graduel par la suite. Une confirmation de titres d'anticorps VAA9 est nécessaire avant de procéder à la perfusion du médicament. Les patients qui ont des titres supérieurs à 1:50 ne peuvent recevoir l'OA en raison de risques de réaction immunitaire. Pour la même raison, il n'est pas possible de retraiter les patients par l'OA.

D'un point de vue éthique, l'administration de l'OA paraît moins contraignante pour les enfants et leurs parents que celle du nusinersen, ce qui permettrait de réduire le fardeau du traitement de la maladie pour les familles. Selon un consensus d'experts de l'Union européenne, une administration de ce traitement avant l'apparition des symptômes pourrait permettre d'en maximiser les bénéfices sur le développement des enfants (Kirschner et al 2020).

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

Perspective des experts :

Les experts consultés mentionnent que l'administration par perfusion intraveineuse de l'OA devrait être effectuée exclusivement dans des centres hospitaliers où exercent des spécialistes expérimentés en matière de traitement de l'AS. Au Québec, cette expertise est détenue par les professionnels œuvrant dans un nombre restreint de centres.

Perspective des parents :

La voie d'administration intraveineuse et l'injection unique représentent des avantages de l'OA. En effet, certains parents soulignent que les injections répétées de nusinersen dans la colonne peuvent entraîner des impacts psychologiques, particulièrement chez les enfants, comme de l'anxiété.

Perspective des citoyens :

Les citoyens consultés indiquent également percevoir favorablement le mode d'administration de l'OA par rapport à celui du nusinersen. De plus, certains citoyens mentionnent qu'une thérapie visant à combler une anomalie génétique semble plus intéressante que le nusinersen qui vise à réduire la sévérité de la maladie.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de l'OA par l'INESSS, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité, dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné avec Santé Canada et l'ACMTS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Physiopathologie et présentation clinique

L'AS est une maladie neuromusculaire à transmission autosomique récessive, causée par une délétion ou une mutation du gène *SMN1* codant pour SMN, la protéine de survie des motoneurones qui est située sur le chromosome 5q13. Bien que les mécanismes moléculaires exacts ne soient pas encore élucidés, de trop faibles niveaux de protéine SMN sont associés à la dégénérescence des motoneurones inférieurs du tronc cérébral et de la moelle épinière, ce qui mène à une atrophie des muscles squelettiques, à une paralysie symétrique des membres, ainsi qu'à une atteinte de la déglutition et de la respiration dans les cas les plus sévères. Cette maladie est la principale cause génétique de décès chez les nouveau-nés et les enfants au Canada.

Historiquement, on distinguait quatre types (I à IV) d'AS correspondant chacun à différents degrés de faiblesse musculaire et d'atrophie. Or, cette classification est de moins en moins utilisée. Le nombre de copies du gène *SMN2* constitue un facteur pronostique important; moins le patient possède de copies, plus il risque d'être atteint d'une forme grave de la maladie. Par ailleurs, on peut retrouver des enfants qui seront très affectés par l'AS et d'autres moins, parfois pour un même nombre de copies du gène *SMN2*. En général, c'est lorsque les symptômes apparaissent que la gravité de la maladie peut être confirmée. À noter qu'il n'y a pas de test de dépistage génétique de la mutation ou délétion du gène *SMN1* dans le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin; par conséquent les patients sont pris en charge lorsque la maladie a déjà causé des lésions irréversibles, sauf s'il y a des antécédents

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

familiaux. Tous les patients ont en commun la détérioration de l'autonomie fonctionnelle, mais cette maladie n'a aucun effet sur leurs capacités cognitives.

Perspective des experts :

Les experts consultés jugent qu'il est préférable de considérer l'AS comme un continuum et non comme un ensemble de catégories distinctes et mutuellement exclusives. Ils recommandent de ne pas utiliser les types d'AS pour déterminer les patients qui seraient admissibles à recevoir l'OA. En effet, ils considèrent que ce type de classement est désuet. Bien qu'imparfait, un classement selon le nombre de copies du gène SMN2 est jugé plus approprié.

Données épidémiologiques

La prévalence à la naissance de l'AS rapportée dans la documentation scientifique est assez constante parmi les études, soit environ 1 cas par 10 000 naissances vivantes (Verhaart 2017). Les enfants qui présentent deux copies du gène *SMN2* sont les plus fréquemment diagnostiqués mondialement et représentent 60 % des patients qui reçoivent un diagnostic d'AS; les estimations de leur prévalence sont toutefois plus faibles en raison du taux de mortalité élevé en l'absence de traitement. Annuellement, selon la banque de données médico-administrative de maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ÉCHO), environ cinq nouveaux cas chez les enfants âgés de 0 à 2 ans, tous types confondus, sont diagnostiqués au Québec.

Évolution naturelle de la maladie

La nature progressive et irréversible de la maladie, la nature invasive des thérapies de soutien ainsi que les impacts émotionnels et financiers affectent grandement la qualité de vie des patients et des proches aidants. Un lourd fardeau est généralement porté par les patients qui présentent une, deux, ou pour certains, trois copies du gène *SMN2*, identifiés antérieurement comme des type I. Les enfants qui ont une seule copie du gène *SMN2* sont rares, généralement très sévèrement atteints et décèdent rapidement. Ceux avec deux copies, et certains avec trois copies, développent des symptômes souvent dans les six premiers mois de vie. La maladie se manifeste par une faiblesse musculaire qui débute à la racine des membres et s'étend aux extrémités. Par exemple, les nourrissons ne parviennent pas à tenir leur tête et ont des difficultés à rouler sur eux-mêmes. D'autres signes peuvent être associés : des troubles de la succion et de la déglutition, et les cris du nourrisson sont plus faibles. Certains enfants souffrent également d'insuffisance respiratoire, de contractures ou d'une scoliose. Une étude portant sur l'utilisation des ressources de santé, menée au Royaume-Uni, a révélé que plus de 80 % des nourrissons atteints d'AS de type I, avec principalement deux copies du gène *SMN2*, suivis sur une période de 12 mois, avaient recours à une ventilation non invasive quotidienne ou à une assistance à la toux. La fonction respiratoire se détériore, ce qui nécessite une ventilation mécanique invasive continue par trachéotomie et un soutien nutritionnel par sonde nasogastrique ou nasojéjunale. La position assise est impossible à réaliser par les patients seuls, et l'hypotonie fait que la marche ne sera jamais acquise. Le pronostic de cette maladie est sombre. En effet, le décès du patient survient généralement au cours des deux premières années de vie par insuffisance respiratoire si aucune assistance à cet égard ne lui est fournie. Les hospitalisations fréquentes et prolongées ainsi que le recours aux aides nutritionnelle et respiratoire prolongent l'espérance de vie, mais les interventions chirurgicales requises pour fournir celles-ci aux patients sont traumatisantes. Finalement, la majorité des enfants avec trois copies deviennent symptomatiques entre 6 et 18 mois de vie. Ils s'assoient difficilement sans aide et perdent

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

peu à peu cette habileté en raison de l'aspect dégénératif de l'AS. Ils sont incapables de se tenir debout ou de marcher seuls et leur espérance de vie est très variable. La plupart vivent jusqu'à l'âge adulte grâce à une prise en charge multidisciplinaire.

Afin d'établir une cohorte de comparaison appropriée pour le programme de développement clinique de l'OA, une étude de cohorte prospective de l'évolution naturelle de l'AS menée par le *Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network* (PNCR) (Finkel 2014) a été utilisée. L'étude comprenait 337 nourrissons atteints d'AS, recrutés de 2005 à 2009 et suivis dans 3 centres médicaux américains reconnus à l'échelle internationale. Elle avait pour objectif d'examiner la survie des nourrissons atteints d'AS de type I. Pour que les patients soient admis dans la cohorte témoin, leurs données démographiques et leurs antécédents devaient être disponibles, et ils devaient satisfaire aux critères suivants :

- âge au début de la maladie de 6 mois ou moins;
- délétion biallélique du gène *SMN1*;
- deux copies du gène *SMN2*.

Une population sélectionnée de la seconde étude d'évolution naturelle de la maladie a été utilisée comme cohorte témoin supplémentaire destinée aux analyses exploratoires. L'étude NeuroNEXT (*National Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials NeuroNEXT*) (Kolb 2016) est une étude longitudinale, multicentrique et prospective qui a recruté 26 nourrissons atteints d'AS et 27 témoins en bonne santé dans 14 centres, sur une période de 21 mois. Elle est commanditée par le *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS). La période de recrutement a été limitée aux nourrissons âgés de 6 mois ou moins et nés entre 36 et 42 semaines de gestation. Les critères de cette étude, conçue pour imiter l'inclusion et le calendrier des futurs essais cliniques sur l'AS ciblant le traitement des nourrissons, ressemblaient fortement à ceux de l'étude START (Al-Zaidy 2019, Mendell 2017) relativement à l'âge, aux critères génétiques et à la fonction motrice au départ. Les patients atteints d'AS de type I ou de type II ont été distingués les uns des autres en fonction de leur capacité à s'asseoir sans soutien pendant 10 secondes ou plus. Les nourrissons qui n'ont à aucun moment réussi à franchir cette étape du développement moteur ont été classés comme atteints d'AS de type I.

Prise en charge actuelle

Il y a un peu plus de deux ans, les soins de soutien étaient les seuls traitements administrés en réponse aux complications de la maladie. La physiothérapie, la ventilation assistée, l'assistance nutritionnelle et l'hospitalisation en cas d'épisodes aigus étaient les mesures employées pour améliorer et prolonger la vie des enfants. Bien que ces mesures demeurent encore utilisées, un traitement modificateur de la maladie, le nusinersen, a depuis été inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des enfants atteints d'AS de type I, II et III ainsi que pour les enfants présymptomatiques susceptibles de développer les mêmes types de la maladie. Il requiert des injections intrathécales répétées, soit sept la première année, puis tous les quatre mois les années suivantes. Cette voie d'administration exige la mobilisation de personnel spécialisé ainsi que celle d'un plateau technique. De plus, cette procédure récurrente est très invasive, peut nécessiter une anesthésie générale, ce qui peut être anxiogène pour les patients et leurs proches.

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

Perspective des experts :

Les experts consultés insistent sur l'importance d'un traitement avant l'apparition des premiers symptômes, car l'atteinte neuromusculaire est irréversible peu importe le traitement. Afin de maximiser le potentiel thérapeutique des traitements actuels, il importe de pouvoir identifier dès la naissance les enfants atteints d'AS et porteurs de deux ou trois copies du gène SMN2.

Perspective des parents :

Les parents consultés témoignent d'une certaine hétérogénéité régionale dans la prise en charge de la maladie. Ils soulignent notamment des différences d'accès à une équipe multidisciplinaire, à des professionnels de la santé informés sur la maladie, au diagnostic précoce, à des protocoles de recherche, et aux soins dans des délais recommandés.

Besoin de santé

Un seul traitement modificateur de la maladie, le nusinersen, est actuellement inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Malgré la disponibilité de ce traitement, le besoin de santé demeure important en ce qui a trait à la survie sans événement, à l'atteinte des jalons moteurs significatifs ainsi qu'au maintien de la fonction respiratoire et de la capacité de déglutition. En effet, bien que l'injection dans la région lombaire permette de distribuer le nusinersen dans le liquide céphalo-rachidien, les données cliniques semblent montrer une efficacité moins grande sur les fonctions bulbaires qui régulent les processus vitaux tels que la respiration ou le rythme cardiaque, par rapport aux fonctions motrices. Tous les patients ne répondent pas de façon optimale à ce traitement, surtout ceux avec deux copies de *SMN2*, chez qui persistent des symptômes neuromoteurs ([INESSS 2018](#)). Certains patients atteints de scoliose sévère ne sont pas admissibles à une injection intrathécale. De plus, le nusinersen est un traitement chronique et invasif qui doit être administré par la voie intrathécale à raison de sept injections la première année, puis tous les quatre mois les années suivantes.

Perspective des experts :

Les experts consultés conviennent qu'il existe toujours un besoin de traitements efficaces à début d'action rapide et à effet à long terme, notamment sur les symptômes bulbaires de la maladie. Sont aussi souhaitables des traitements au mode d'administration simple et au profil d'innocuité favorable.

Perspective des parents :

Selon certains parents, l'accès à un traitement unique à vie pourrait enlever le stress de vivre avec la crainte qu'un jour l'accès à ses traitements soit coupé, ce qui condamnerait leur enfant.

Analyse des données

Parmi les données analysées, les études STR1VE-US (Day 2020), STR1VE-EU (Mercuri 2020) et SPR1NT (Strauss 2020), disponibles sous forme d'affiche et complétées par des données non publiées, ont été considérées. L'étude START (Al-Zaidy 2019, Mendell 2017), et ses données à long terme préliminaires sous forme d'affiche (Mendell 2020), ont également été examinées. De plus, deux comparaisons indirectes ont été analysées; l'une soumise par le fabricant, mais non publiée, et l'autre répertoriée par

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

l'INESSS (Dabbous 2019). Cependant, cette dernière n'a pas été retenue, en raison de ses nombreuses limites méthodologiques.

L'étude **STRIVE-US** est un essai de phase III, multicentrique américain, ouvert et comportant un seul groupe. Son but est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'OA chez des enfants atteints d'AS. Les patients inclus dans l'étude présentaient une mutation biallélique du gène *SMN1*, avec deux copies de *SMN2*, en plus des caractéristiques suivantes : être âgés de moins de 6 mois lors du traitement par l'OA, symptomatiques et capables de déglutir des liquides clairs. Les patients ayant reçu du nusinersen étaient exclus. Une comparaison avec 23 témoins historiques provenant de la cohorte du PNCR a été réalisée. Les 22 enfants traités ont reçu une dose unique de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg d'OA par perfusion intraveineuse. La prednisolone à la dose de 1 mg/kg/jour était administrée en prophylaxie 24 heures avant la perfusion et jusqu'à 30 jours après celle-ci avant d'être sevrée.

Les coparamètres d'évaluation principaux sont :

- la proportion de nourrissons ayant acquis la capacité à s'asseoir sans aide pendant au moins 30 secondes à l'âge de 18 mois;
- la survie sans événement à l'âge de 14 mois, définie comme le fait d'avoir évité la mort ou la nécessité d'une ventilation mécanique prolongée. On entend par une ventilation mécanique prolongée, une trachéotomie ou le besoin d'une assistance respiratoire au moins 16 heures par jour (à l'aide d'une assistance ventilatoire non invasive) pendant au moins 14 jours consécutifs en l'absence de maladie aiguë réversible, sauf la ventilation périopératoire.

Une analyse statistique hiérarchique est appliquée aux coparamètres principaux et aux paramètres d'évaluation secondaires, soit la capacité à s'épanouir et la non-assistance respiratoire, à l'âge de 18 mois. Les principaux résultats, en intention de traitement, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats de l'étude STRIVE-US (Day 2020)

Paramètre d'évaluation ^a	Onasemnogène abéparvovec (n = 22)	Cohorte historique ^b (n = 23)	Valeur p
COPARAMÈTRES PRINCIPAUX			
Position assise à l'âge de 18 mois ^c	59 %	0 %	p < 0,0001 ^d
Survie sans événement à l'âge de 14 mois ^e	91 %	25 %	p < 0,0001 ^f
COPARAMÈTRES SECONDAIRES À L'ÂGE DE 18 MOIS			
Capacité à s'épanouir ^g	41 %	0 %	p < 0,0001 ^d
Sans assistance respiratoire ^h	82 %	0 %	p < 0,0001 ^d
AUTRES PARAMÈTRES SECONDAIRES À L'ÂGE DE 18 MOIS			
Maintien du poids corporel ⁱ	64 %	nd	nd
Capacité à avaler des liquides clairs ou très clairs	55 %	nd	nd
CHOP-INTEND ^j ≥ 40 points	95 %	< 1 %	nd

nd : Non disponible.

a Exprimé en proportion de patients.

b *Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network (PNCR)* (Finkel 2014).

c Enfants qui maintiennent la position assise sans aide pendant 30 secondes ou plus selon l'élément numéro 4 du sous-test moteur global de l'échelle de Bayley-III (Bayley 2006).

d Le résultat est statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,025.

e Un événement est défini par le décès ou la ventilation permanente (trachéotomie ou ≥ 16 heures de ventilation continue par jour pendant au moins 14 jours en l'absence d'un événement réversible aigu).

f Le résultat est statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,05.

g Ce paramètre est composé de trois éléments : le maintien d'un poids > 3^e percentile, la capacité à s'alimenter sans assistance non orale et la capacité à avaler les liquides clairs.

h Ne nécessitant aucune utilisation quotidienne d'un respirateur à pression positive expiratoire à deux niveaux (BiPAP) à l'âge de 18 mois, sauf s'il s'agit d'une maladie réversible aiguë ou d'une ventilation périopératoire.

i Poids > 3^e percentile pour l'âge et le sexe conformément aux lignes directrices de l'OMS (OMS 2020).

j Le *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP-INTEND) est une échelle spécifique qui évalue la fonction motrice des enfants ayant une faiblesse motrice significative. Elle comprend 16 items évalués sur une échelle de 5 points (0 = pas de réponse et 4 = réponse complète), avec un score maximal de 64 points.

L'évaluation de la qualité des études cliniques et des niveaux de preuve figure dans des annexes complémentaires ([INESSS 2021](#)). Les éléments clés relevés durant l'évaluation de cette étude sont les suivants :

- Le devis est jugé adéquat, car il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique. L'absence d'un bras comparateur est soulignée. Cependant, une évaluation contre un placebo (ex. : injection simulée) aurait été impossible pour des raisons éthiques étant donné la commercialisation du nusinersen, mais une comparaison avec ce dernier aurait été d'intérêt. Sa qualité méthodologique est jugée acceptable malgré un certain nombre de limites, dont le faible nombre de patients, lequel peut être justifié en contexte de maladie rare. L'appréciation des paramètres d'évaluation pour le développement moteur par des investigateurs indépendants permet de réduire les biais.
- La comparaison avec une cohorte historique permet d'apprécier de façon relative l'ampleur des résultats. Toutefois, cette comparaison comporte des biais en faveur du groupe traité. À l'époque de l'étude de cohorte (2005-2009), le délai de prise en charge des enfants était plus long et les traitements de soutien, moins adaptés et accessibles (2005 à 2009). Toutefois, le choix de la position assise sans aide pendant au moins 30 secondes comme paramètre d'évaluation permet de mieux apprécier l'effet du traitement, car l'atteinte de cette étape est difficile pour les enfants qui ne reçoivent pas un traitement modificateur de la maladie.

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

- Les caractéristiques de base des patients traités sont relativement bien détaillées. L'âge au moment du traitement variait de 0,5 à 5,9 mois, avec une moyenne de 3,7 mois. Il est possible que les enfants âgés de 0,5 mois aient été traités au moment de l'apparition des symptômes, ce qui rend encore plus hasardeuse la comparaison avec une cohorte historique où les enfants étaient recrutés bien après l'apparition des symptômes.
- Les critères d'admissibilité des enfants traités par l'OA sont stricts, comme l'exclusion d'assistance respiratoire ou nutritionnelle, ce qui favorise l'inclusion d'enfants aptes à montrer une amélioration en traitement, car ils sont traités très tôt dans l'évolution de leur maladie.
- Les paramètres d'évaluation sont reconnus et validés pour l'AS. La fonction bulbaire est bien évaluée, davantage que dans les études sur le nusinersen. Le choix des coparamètres principaux et secondaires est approprié et permet, malgré le biais induit par le choix de patients provenant de la cohorte historique du PNCR, d'apprécier l'efficacité de l'OA.
- Le plan statistique est adéquat; les analyses ont été effectuées en intention de traiter et l'approche hiérarchique permet de tenir compte de la multiplicité des analyses des paramètres principaux et secondaires.
- La validité externe de l'étude est compromise, car les enfants de cette étude présentaient peu de symptômes et ne dépendaient pas d'une assistance nutritionnelle ou respiratoire. Or, les enfants au Québec sont habituellement diagnostiqués plus tardivement. Par conséquent, les patients sont généralement pris en charge lorsque la maladie a déjà causé des lésions irréversibles. De plus, la prise préalable de nusinersen par la plupart des enfants ciblées par l'OA entache la validité externe de l'étude.

Perspective des experts :

L'absence d'un groupe placebo est compréhensible dans ce contexte de maladie rare pour laquelle il existe un autre traitement remboursé au Québec, à certaines conditions. Toutefois, le choix de la cohorte historique PNCR à titre d'élément de comparaison est tendancieuse, car elle fait mieux paraître les résultats du groupe traité. En effet, les enfants recrutés dans les années 2005 à 2009 l'étaient tous bien après l'apparition des symptômes. Ils présentaient donc déjà des séquelles neuromotrices et plusieurs avaient besoin d'une assistance respiratoire ou nutritionnelle. De plus, la prise en charge des enfants atteints d'AS a beaucoup progressé depuis cette époque.

Position assise \geq 30 secondes (Bayley-III) et survie sans événement

Les résultats de cette étude montrent qu'à l'âge de 18 mois, 59 % des enfants traités par l'OA se maintiennent en position assise pendant 30 secondes ou plus, comparativement à aucun témoin historique. Cette amélioration est cliniquement significative. À l'âge de 14 mois, la grande majorité (91 %) des enfants traités survivent sans événement, alors que seulement 25 % des témoins répondent à cette définition. Cette différence est non seulement statistiquement, mais également cliniquement significative.

Capacité de s'épanouir et absence d'assistance respiratoire

Pour ce qui est de la capacité à s'épanouir à l'âge de 18 mois, une proportion de 41 % des enfants ont poursuivi leur croissance, alors que cet aspect n'est pas observé chez les témoins historiques. Le maintien du poids corporel et de la capacité à avaler des liquides clairs ou très clairs est atteint par plus

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

de la moitié des participants, à l'âge de 18 mois. Il s'agit là d'améliorations cliniquement significatives pour le groupe traité. La majorité des enfants âgés de 18 mois provenant d'une cohorte historique ont besoin d'une assistance respiratoire. Or, 82 % des enfants traités par l'OA ne requièrent pas d'assistance respiratoire à pression positive expiratoire à deux niveaux (BiPAP) et 68 % ne nécessitent aucune assistance. Il s'agit d'une différence cliniquement significative.

Autres paramètres

Vingt et un patients (95 %) ont obtenu ou maintenu un score au *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP-INTEND) supérieur ou égal à 40 points, 64 % ont obtenu ou maintenu un score de 50 points ou plus, alors que 23 % ont obtenu un score de 60 points ou plus avec l'OA, ce qui est très proche du score maximal de 64 points de cette échelle. Ces scores sont cliniquement significatifs, car les patients atteints d'AS avec 2 copies de *SMN2* et recevant les meilleurs soins de soutien n'atteignent presque jamais un score de 40 points. Ils présentent en moyenne une baisse du score au fil du temps.

Constat global sur l'efficacité

Pour l'ensemble de ces raisons, les bénéfices cliniques que pourrait apporter l'OA aux enfants porteurs de deux copies du gène *SMN2*, âgés de moins de 6 mois lors du traitement, sont jugés cliniquement importants.

Perspective des experts :

Les deux coparamètres principaux sont objectivables et difficiles à atteindre chez des enfants non traités par des agents modificateurs de la maladie. Par conséquent, lorsque ces résultats sont atteints par des enfants avec deux copies de SMN2, on peut les attribuer au traitement. Le groupe comparateur, la cohorte historique, a alors peu d'impact dans l'appréciation de ces résultats. De plus, les enfants non traités n'atteignent pas de résultat au CHOP-INTEND de 40 points, et encore moins de 50 points, alors que presque tous ceux traités par l'OA ont atteint un score de 40 points à l'âge de 18 mois.

Une incertitude est soulignée quant à la reproductibilité des résultats dans une population québécoise, car les enfants traités dans cette étude étaient moins sévèrement atteints que la plupart des enfants québécois qui pourraient recevoir l'OA en raison de l'absence de dépistage systématique à la naissance. Dans un contexte clinique qui n'est pas aussi favorable que celui d'une étude, il peut s'écouler un délai plus important avant que les enfants reçoivent l'OA.

L'étude **STRIVE-EU** est un essai de phase III, en cours, multicentrique européen, ouvert et comportant un seul groupe. Le but est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'OA chez des enfants atteints d'AS. La visite à l'âge de 18 mois sert de visite de fin d'étude, après quoi les patients admissibles peuvent participer à l'étude de suivi à long terme. Les patients présentent une mutation biallélique du gène *SMN1* avec deux copies du gène *SMN2*, en plus des caractéristiques suivantes : être âgés de moins de 6 mois lors du traitement à l'OA, être symptomatiques et être capables de déglutir des liquides clairs. Les patients ayant reçu du nusinersen étaient exclus. Une comparaison avec des témoins historiques aux caractéristiques similaires provenant de la cohorte du PNCR est présentée. Les 32 enfants traités ont

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

reçu une dose unique de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg d'OA par perfusion intraveineuse. La prednisolone à la dose de 1 mg/kg/jour était administrée en prophylaxie 24 heures avant la perfusion et jusqu'à 30 jours après celle-ci avant de faire l'objet d'un sevrage.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de nourrissons ayant acquis la capacité de s'asseoir sans aide pendant au moins 10 secondes à l'âge de 18 mois. Le paramètre secondaire clé est la survie à l'âge de 14 mois, définie comme le fait d'avoir évité la mort ou la ventilation mécanique prolongée. Une analyse statistique hiérarchique est appliquée à ces deux paramètres d'évaluation. Les principaux résultats préliminaires, en intention de traitement et après une durée moyenne de suivi de 10,6 mois, sont les suivants.

Cette étude se distingue des autres, dont celle de STRIVE-US, quant aux critères d'inclusion et d'exclusion et aux caractéristiques de base des patients. L'âge moyen au moment du traitement est de 4,1 mois; il corrèle avec un plus grand besoin d'assistance respiratoire (27 %) et nutritionnelle (30 %) ainsi qu'à un score au CHOP-INTEND plus bas, ce qui correspond davantage à la réalité québécoise puisqu'un programme de dépistage des enfants n'est pas systématique. Le paramètre d'évaluation principal est plus facile à atteindre dans cette étude, car la durée de la position assise sans aide n'est que de 10 secondes au lieu de 30 secondes, à l'âge de 18 mois. Le choix d'une exigence moindre pour atteindre un paramètre favorise de meilleurs résultats.

Étapes du développement moteur et assistance nutritionnelle

Les résultats préliminaires montrent que 19 % des enfants ont atteint la position assise sans aide pendant 10 secondes ou plus. L'une des étapes clés du développement moteur, soit le contrôle de la tête, est atteinte par 67 % des enfants traités par l'OA. De plus, 25 % des enfants traités pouvaient se retourner. Les enfants de la cohorte historique parviennent rarement à atteindre ces étapes. Un score au CHOP-INTEND de 40 points ou plus est difficilement atteignable sans traitement modificateur de la maladie alors, que 66 % des enfants traités par l'OA y parviennent. Un score à ce test de 50 ou 60 points ou plus est atteint par 38 et 3 % des enfants traités par l'OA, respectivement. Finalement, 67 % des enfants traités n'ont pas eu besoin d'assistance nutritionnelle et 42 %, d'assistance respiratoire non invasive.

Survie sans événement

Les résultats préliminaires montrent qu'à l'âge d'au moins 14 mois, 56 % des enfants traités ont survécu sans ventilation mécanique prolongée, contre 25 % dans la cohorte historique. À l'âge d'au moins 18 mois, environ 13 % des patients vivaient sans ventilation mécanique prolongée, alors que ces cas sont très rares dans la cohorte historique.

Constat global sur l'efficacité

Bien que les résultats de STRIVE-EU soient préliminaires, ceux-ci appuient l'efficacité de l'OA à prolonger la survie sans événement et à permettre le développement de la fonction motrice des enfants plus atteints que ceux ayant participé à l'étude STRIVE-US.

L'étude **SPR1NT** est un essai de phase III, à bras unique et multicentrique. Il s'agit du seul essai dont le but est d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'OA chez des enfants atteints d'AS au stade présymptomatique. Il recense des enfants présentant une délétion biallélique du gène *SMN1* :

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

14 patients avec deux copies du gène *SMN2* ont été recrutés dans la cohorte 1, tandis que 15 patients avec trois copies ont été recrutés dans la cohorte 2. L'essai se termine à l'âge de 18 mois pour la cohorte 1 et de 24 mois pour la cohorte 2, mais est toujours en cours. Les résultats sont comparés à la cohorte historique PNCR. Les participants devaient être âgés de six semaines ou moins lors du traitement par l'OA, avoir une valeur de *compound muscle action potential* (CMAP) de base d'au moins deux millivolts et avoir eu une évaluation de leur capacité à déglutir des liquides clairs. Les patients qui présentaient déjà des signes ou symptômes tels que la fasciculation de la langue, l'hypotonie ou l'aréflexie, ou qui avaient reçu d'autres traitements pour l'AS, étaient exclus. Les participants ont reçu une dose unique de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg d'OA par perfusion intraveineuse, accompagnée d'un traitement à la prednisolone suivant la même posologie que celle de l'étude STR1VE-US.

Les paramètres d'évaluation principaux sont la proportion de nourrissons ayant acquis la capacité de s'asseoir sans aide pendant au moins 30 secondes à l'âge de 18 mois [cohorte 1], et se tenir debout sans aide pendant au moins trois secondes à l'âge de 24 mois [cohorte 2]. Les coparamètres secondaires pour la cohorte 1 sont la survie sans assistance respiratoire permanente, telle que définie dans l'étude STR1VE-US, à l'âge de 14 mois, et la proportion de nourrissons qui maintiennent un poids corporel supérieur ou égal au 3^e percentile sans avoir recours à une assistance nutritionnelle non orale ou mécanique jusqu'à l'âge de 18 mois. Le paramètre d'évaluation secondaire de la cohorte 2 est la proportion de nourrissons ayant acquis la capacité fonctionnelle de marcher sans aide, telle que définie par l'enchaînement de cinq pas démontrant équilibre et coordination, à l'âge de 24 mois. Une analyse statistique hiérarchique est appliquée aux paramètres d'évaluation secondaires. Les patients peuvent ensuite participer à une étude de prolongation d'une durée de 15 ans. En raison du court suivi de l'étude SPR1NT, soit ■ à ■ mois en moyenne, seuls les principaux résultats concernant l'OA et la cohorte PNCR sont présentés, les résultats des analyses statistiques n'étant pas encore disponibles.

Les éléments clés relevés durant l'évaluation méthodologique de cette étude sont les suivants :

- Le devis de phase III multicentrique est jugé acceptable malgré l'absence d'un bras comparateur. Une comparaison avec le nusinersen aurait cependant été d'intérêt. La qualité méthodologique est également jugée acceptable malgré le faible nombre de patients, lequel peut être justifié en contexte de maladie rare. De plus, puisque cette thérapie génique s'accompagne d'incertitudes sur les effets à plus long terme; une durée de suivi plus longue aurait été souhaitable. La révision des vidéos du développement moteur par un évaluateur indépendant réduit le biais d'évaluation.
- Les caractéristiques de base des patients sont assez bien détaillées; leur âge moyen au moment du traitement était de 20,6 jours pour la cohorte 1 et de 28,7 jours pour la cohorte 2, alors que leur poids moyen au départ était de 3,6 kg pour la cohorte 1 et de 4,1 kg pour la cohorte 2. À la dernière visite médicale, les patients de la cohorte 1 étaient âgés en moyenne de 11,2 mois et ceux de la cohorte 2, de 9,7 mois.
- Les critères d'admissibilité, tels que la valeur de CMAP au niveau de base, sont stricts, ce qui favorise l'inclusion des enfants qui sont les plus susceptibles de bénéficier de l'effet du traitement.
- Les paramètres d'évaluation sont reconnus et validés pour l'AS. Le choix des paramètres principaux et secondaires est approprié. L'approche en intention de traiter des analyses de données cliniques a été jugée adéquate.
- En plus des limites déjà soulevées par rapport à la comparabilité des cohortes historiques, le plan statistique pourrait mener à une surestimation de l'efficacité de l'OA par l'utilisation de valeurs

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

comparatives faibles pour certaines hypothèses nulles. De fait, la différence requise pour conclure à une amélioration statistiquement significative entre les groupes est plus facilement atteignable, d'autant plus que chacune des cohortes de l'étude SPR1NT risque d'inclure une proportion de patients qui développeront des symptômes moins sévères.

- La validité externe semble adéquate. Cependant, le test de CMAP, qui a mené à l'exclusion de plusieurs patients, n'est pas effectué au Québec. De tels patients, qui sont à un stade plus avancé de la maladie, ne seraient pas discriminés au Québec. De plus, il est possible que les délais requis en pratique par les tests diagnostiques et immunologiques nécessaires avant l'administration de l'OA soient plus longs que ceux de l'étude clinique.

Position assise \geq 30 secondes à 18 mois et position debout \geq 3 secondes à 24 mois (Bayley-III)

En date du 31 décembre 2019, 57 % des patients de la cohorte 1 avaient réussi à s'asseoir sans aide pendant 30 secondes ou plus avant d'atteindre l'âge de 18 mois. Ces patients avaient atteint ce jalon entre l'âge de 5,7 et 11,8 mois. Il est trop tôt pour apprécier l'effet de l'OA chez les autres patients puisqu'ils sont encore trop jeunes. À titre comparatif, aucun patient présentant deux copies du gène *SMN2* dans les cohortes PNCR et NeuroNEXT n'aurait atteint ce jalon moteur.

En ce qui concerne la cohorte 2, 27 % des patients sont parvenus à se tenir debout sans aide pendant trois secondes ou plus avant d'atteindre l'âge de 24 mois. En effet, ces enfants ont atteint ce jalon entre l'âge de 9,5 et 12,4 mois. Les données concernant les autres enfants ne sont pas disponibles puisqu'ils n'ont pas encore atteint l'âge de 24 mois. Dans la cohorte PNCR, 23,5 % des patients présentant trois copies du gène *SMN2* sont parvenus à atteindre ce jalon. Ces données sont encore trop immatures pour statuer sur un effet cliniquement ou statistiquement significatif.

Survie sans événement, maintien du poids corporel et marche sans aide (Bayley-III)

En date du 31 décembre 2019, tous les patients de la cohorte 1 survivaient sans assistance respiratoire permanente. Toutefois, seulement ■ % de ceux-ci avaient atteint l'âge de 14 mois. De plus, 93 % des patients de la cohorte 1 sont parvenus à maintenir un poids corporel au-delà du 3^e percentile des normes de croissance de l'OMS (2020), et ce, sans recourir à une assistance nutritionnelle, alors qu'aucun patient présentant deux copies du gène *SMN2* ne devrait y parvenir. Cependant, près de la moitié des patients était encore âgée de moins de six mois à la plus récente date de collecte de données. Finalement, ■ % patients de la cohorte 2 ont acquis la capacité de marcher sans aide, selon la définition de l'outil Bayley-III, c'est-à-dire la capacité d'enchaîner cinq pas en démontrant équilibre et coordination, contre 21 % des patients de la cohorte PNCR. Les autres patients étaient encore trop jeunes pour statuer sur l'efficacité de l'OA dans l'atteinte de ce paramètre.

Échelle du CHOP-INTEND

Tous les patients de la cohorte 1 ont obtenu un score de 50 points ou plus lors d'au moins une visite médicale avant l'âge de six mois, tandis qu'un score de 58 points ou plus a été obtenu par 93 % des patients avant l'âge de neuf mois. Ces scores se sont maintenus dans le temps, mais il faut noter que très peu de patients ont été évalués après l'âge de six mois.

Bien que ces résultats soient très préliminaires, ils appuient ceux obtenus dans d'autres études sur l'OA. Plusieurs patients avec deux copies ont déjà atteint des jalons moteurs importants et, malgré la courte

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

durée de suivi, la plupart des patients avec trois copies de *SMN2* semblent se développer au même rythme que les enfants non atteints d'AS.

Perspective des experts :

Cette population est la plus susceptible de bénéficier du traitement par l'OA, parce que l'administration serait faite à un stade plus précoce de la maladie et permettrait de limiter les dommages irréversibles subis par les motoneurons. Les résultats intermédiaires semblent encourageants, atteignent même les valeurs maximales de certains outils et se maintiennent durant le court suivi. Malheureusement, les données sont encore très peu matures.

L'étude **START** est un essai ouvert de phase 1, à dose croissante en bras parallèle et mené dans un seul centre américain. Les objectifs sont l'évaluation de l'innocuité et la recherche de la dose efficace de l'OA chez les enfants atteints d'AS et présentant une délétion biallélique du gène *SMN1* avec deux copies du gène *SMN2*. Les résultats principaux de cette étude de 24 mois sont comparés aux données provenant de 23 patients aux caractéristiques similaires de la cohorte historique PNCR. Les participants devaient être âgés de six mois ou moins au moment du traitement par l'OA, et symptomatiques. Ceux ayant reçu du nusinersen récemment étaient exclus. L'OA a été administré par perfusion intraveineuse à raison de $6,7 \times 10^{13}$ vg/kg pour les trois patients de la cohorte 1 et de $2,0 \times 10^{14}$ vg/kg pour les 12 patients de la cohorte 2. Cette dernière dose a été réestimée à $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg et correspond à la dose thérapeutique. Par conséquent, seules les données de cette deuxième cohorte sont rapportées ici puisqu'il s'agit de la dose homologuée par Santé Canada. Un traitement à la prednisolone a été administré suivant la posologie décrite précédemment.

Le paramètre d'évaluation principal est l'innocuité, constituée notamment des événements indésirables, des tests de laboratoire et de l'hépatotoxicité. Les paramètres d'évaluation secondaires sont la survie sans assistance respiratoire permanente, à l'âge de 13,6 et 20 mois, ainsi qu'à 24 mois post perfusion, le changement de score CHOP-INTEND et la capacité fonctionnelle d'effectuer certains gestes moteurs tels que soulever la tête sans aide pendant au moins 3 secondes, se retourner et s'asseoir pendant au moins 30 secondes, avec ou sans aide. Les comparaisons étaient descriptives et les temps d'analyse ont été sélectionnés aux fins de comparaison avec la cohorte historique. Ces patients pouvaient ensuite participer à une étude de prolongation (LT-001), se terminant à l'âge de 15 ans.

Les éléments clés relevés durant l'évaluation de cette étude sont les suivants :

- La qualité méthodologique de cette étude est jugée faible, mais acceptable en raison des objectifs de recherche de dose efficace et d'évaluation de l'innocuité.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées; leur âge moyen au moment du traitement était de 3,4 mois et leur poids moyen au départ, de 5,7 kg. Une assistance respiratoire et nutritionnelle était requise chez 17 et 42 % des participants, respectivement.
- Bien que des différences importantes aient été notées au sein de cette cohorte par rapport à l'âge au moment du traitement, soit 0,9 à 7,9 mois, et du score CHOP-INTEND, soit 12 à 50 points, l'évaluation de l'innocuité est relativement peu susceptible d'être affectée par ces différences.
- La population à l'étude reflète mieux celle qui serait traitée au Québec que celle de l'étude STR1VE-US. En effet, une plus grande proportion de patients nécessitait une assistance respiratoire et nutritionnelle et davantage de patients éprouaient des difficultés à tolérer les

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

liquides clairs. Cependant, aucun patient des études cliniques n'a préalablement reçu de nusinersen, alors que la plupart des patients québécois en auront possiblement déjà reçu.

L'innocuité, paramètre principal de l'étude, est traitée dans une section subséquente. Les résultats des paramètres secondaires d'efficacité sont les suivants :

Survie sans événement

La totalité des patients de la cohorte 2 ont survécu sans ventilation permanente jusqu'à 24 mois suivant la dose d'OA. En comparaison, seulement 25 % des patients de la cohorte PNCR ont survécu jusqu'à l'âge de 13,6 mois, proportion qui diminue à 8 % à l'âge de 20 mois. Bien que les patients de la cohorte historique aient été inclus dans l'étude d'évolution naturelle à un stade plus avancé de la maladie, ces résultats sont considérés comme cliniquement significatifs.

Fonctions motrices

La cohorte 2 de l'étude START a eu une amélioration continue de son score moyen CHOP-INTEND, passant de 28 points au niveau de base à 57 points à l'âge de 24 mois. Tous les patients ont une amélioration considérée comme cliniquement significative d'au moins 4 points, et 92 % des patients ont atteint un score d'au moins 40 points. Par ailleurs, 75 % des patients ont acquis la capacité motrice de s'asseoir pendant au moins 30 secondes. Un seul patient de la cohorte PNCR a obtenu de façon transitoire un score CHOP-INTEND de plus de 40 points au-delà de l'âge de six mois; aucun n'est parvenu à atteindre quelque jalon moteur que ce soit.

Fonctions bulbaires

Au commencement de l'étude, 83 % des patients ne recevaient pas d'assistance respiratoire non invasive et 58 % avaient la capacité de s'alimenter oralement sans nécessiter d'assistance nutritionnelle. Lors de la dernière visite à 24 mois post perfusion, 58 % des patients sont parvenus à compléter l'étude sans recourir à l'assistance respiratoire et 50 % continuaient de s'alimenter uniquement de manière orale. Des améliorations ont été observées quant à la proportion de patients capables d'avaler des liquides clairs, passant de 33 % à 83 %, tandis que 92 % des patients ont développé la capacité de parler. Ces résultats montrent que le traitement permet de ralentir la détérioration de certaines fonctions bulbaires et entraîne même des gains significatifs pour d'autres. Ces résultats sont jugés cliniquement significatifs.

En conclusion, malgré les limitations inhérentes à la comparaison avec la cohorte d'évolution naturelle de la maladie, les résultats d'efficacité, notamment ceux concernant le score CHOP-INTEND et l'atteinte des jalons moteurs, sont importants et considérés comme cliniquement significatifs. Ils appuient les résultats des autres études cliniques concernant le rôle de l'OA dans la stabilisation ou le ralentissement de la progression de l'AS et de l'amélioration des certaines fonctions musculaires.

Perspective des experts :

Les limites méthodologiques sont mitigées par l'ampleur de la réponse observée. Une surestimation de l'efficacité du traitement est possible par l'inclusion de patients traités très tôt et dont le score CHOP-INTEND suivrait encore une courbe de progression normale. Il est donc critique de moduler les attentes en fonction de l'atteinte initiale de la maladie au moment du traitement. Finalement,

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

l'augmentation du recours à l'assistance respiratoire en cours d'étude rappelle que, bien que l'OA permette en partie de ralentir l'évolution de la maladie et d'améliorer certaines capacités neuromusculaires, il ne permet pas d'en guérir complètement.

La **prolongation de l'étude START** est un essai clinique réalisé sur 3 enfants de la cohorte 1 et 10 enfants de la cohorte 2 qui ont complété l'étude START. Seuls les résultats de la deuxième cohorte, qui a reçu la dose homologuée par Santé Canada, sont rapportés ici. Le but de ce suivi est d'évaluer l'innocuité pendant une période maximale de 15 ans. Le maintien des étapes motrices franchies lors de l'étude START ainsi que l'accomplissement de nouvelles étapes sont également évalués. Les patients inclus dans la phase de prolongation avaient reçu l'unique dose de l'OA lors de leur inclusion dans l'étude START à l'âge moyen de 2,9 mois. Quatre d'entre eux ont également commencé à recevoir du nusinersen au cours de la prolongation. Les résultats d'une analyse intermédiaire en date du 31 décembre 2019, soit 4,5 ans en moyenne après l'administration de l'OA, sont présentés.

À la date limite de collecte de données, tous les patients sont en vie et aucun ne requiert de ventilation permanente. Le patient le plus longuement suivi a reçu l'OA il y a 5,2 ans. La moitié des patients n'ont pas eu recours à l'assistance respiratoire. De plus, tous les patients ont soit maintenu leurs acquis, soit franchi de nouvelles étapes motrices. Il est toutefois difficile de tirer des conclusions de cette étude, puisque 4 des 10 patients ont reçu du nusinersen au cours de la prolongation de l'étude START. Parmi les six patients n'en ayant pas reçu, quatre n'ont pas développé de nouvelles capacités motrices tandis que deux auraient réussi à se tenir debout avec soutien. Aucun n'est parvenu à ramper. Selon le fabricant, l'introduction du nusinersen chez les quatre autres patients ne serait pas attribuable à une détérioration clinique de l'état de santé, ni à une perte d'efficacité du traitement par l'OA. Pour l'instant, aucune donnée ne permet de connaître l'effet du nusinersen après une perfusion de l'OA.

Il est important de prendre en compte que la durée de l'efficacité de l'OA est tributaire de la réaction individuelle des patients au vecteur et au transgène qu'il transporte. Les patients peuvent notamment avoir été exposés au virus naturel et présenter des anticorps anti-VAA9 avant l'injection de l'OA, ce qui risque de diminuer l'efficacité d'infection dans les cellules du patient (Nidetz 2020). Cette réponse peut notamment entraîner des variations quant à l'expression du transgène *SMN1* et le maintien de celui-ci à long terme, ce qui peut avoir un effet sur les bénéfices pour les patients (Domenger 2019).

Perspective des experts :

Des données cliniques nous indiquent présentement que l'OA est efficace pendant au moins cinq ans. En théorie, il est possible que l'efficacité se maintienne pendant 15 ans, étant donné que les motoneurons ne se divisent pas et ont une durée de vie très longue. Pour l'instant, cette information n'est pas appuyée par des données publiées. Toutefois, le besoin physiologique en protéine SMN est appelé à décroître avec le temps, ce qui pourrait retarder davantage les conséquences d'une perte éventuelle du transgène SMN1.

Perspective des citoyens :

Les citoyens consultés soulignent les incertitudes que comportent les études cliniques, le manque de comparaison de la nouvelle thérapie au traitement existant ainsi que l'absence de données sur leur synergie possible. Face à ces incertitudes, surtout à plus

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

long terme et à cause du nombre limité de patients dans les études, certains appellent à rester prudent et à bien encadrer son introduction le cas échéant.

Les éléments d'**innocuité** à court et moyen termes considérés dans le cadre de l'évaluation de l'OA ont été recueillis lors des quatre études cliniques principales, soit START (n=12), STR1VE-US (n=22), STR1VE-EU (n=33) et SPR1NT (n=29), à partir d'un nombre total de 96 patients. Les patients recrutés dans les deux études complétées START et STR1VE-US ont été suivis pendant approximativement 24 et 15 mois, respectivement. Les suivis moyens de SPR1NT sont de 10,8 à 12,3 mois, et de 10,6 mois pour STR1VE-EU. Par conséquent, les proportions de patients affectés par des effets indésirables pourraient encore varier.

Deux décès sont survenus à la suite de l'administration de l'OA. Le premier est survenu plus de cinq mois après le traitement, au cours de l'étude STR1VE-US, et a été attribué à une détresse respiratoire. Le second est survenu 52 jours suivant le traitement, des suites d'une détresse respiratoire ayant débuté au jour 12, et d'une encéphalopathie hypoxique-ischémique provoquée par une infection aiguë des voies respiratoires. De plus, un retrait de l'étude, lié à un effet indésirable, a été rapporté dans STR1VE-US et consistait en une détresse respiratoire de grade 3 survenue environ 15,5 mois post-traitement. Aucun de ces événements n'a été attribué à l'OA par les investigateurs.

Les effets indésirables graves ont été rapportés par 47 % des patients. Les plus fréquemment signalés sont la pneumonie (■ %), la détresse respiratoire (■ %), l'infection des voies respiratoires supérieures (■ %), la bronchiolite (■ %), la bronchiolite à virus respiratoire syncytial (■ %) et l'infection des voies respiratoires (■ %). Parmi ceux possiblement liés au traitement, notons des niveaux élevés de transaminases hépatiques (■ %), une infection virale (■ %), une pyrexie (■ %), une hydrocéphalie, un test anormal de coagulation, une hypernatrémie, une difficulté d'alimentation, une gastroentérite et une thrombocytopenie (■ % chacun).

Des effets indésirables d'intérêt particulier, qui regroupent l'hépatotoxicité, la thrombocytopenie, les événements cardiovasculaires et l'inflammation des ganglions de la racine dorsale (GRD), ont affecté respectivement ■, ■, ■ et ■ % des patients. Les niveaux élevés d'enzymes hépatiques représentent la presque totalité des effets indésirables liés à l'hépatotoxicité. Ces élévations étaient asymptomatiques et la majorité d'entre elles ont été efficacement traitées par des ajustements de la prednisolone. Plusieurs patients ont eu une baisse du compte plaquettaire dans la semaine suivant la perfusion de l'OA, suivie d'un retour spontané à des comptes normaux autour du 14^e jour. Quelques patients ont eu une thrombocytopenie, mais ces dernières se sont résolues sans séquelle clinique. Les effets indésirables liés au système cardiovasculaire comprennent principalement la tachycardie et les niveaux élevés de créatine kinase ou de troponine I. Aucun n'a été associé à des anomalies cliniquement significatives. Finalement, parmi les effets indésirables neurologiques rapportés, qui incluent la contraction musculaire involontaire, l'hypotonie, la léthargie ou le tremblement, aucun n'était évocateur d'anomalies au niveau des ganglions de la racine dorsale.

Les résultats d'innocuité à plus long terme proviennent seulement de l'étude de prolongation de START. Après un suivi moyen de 4,5 ans, des effets indésirables graves ont été rapportés par ■ % des patients. La totalité de ces événements, qui comprennent notamment l'insuffisance et la détresse respiratoire, la pneumonie, la déshydratation et la bronchiolite, ont été considérés comme non liés au traitement.

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

Aucun effet indésirable d'intérêt particulier n'a été signalé. Il convient de rappeler que quatre des dix patients ont également reçu du nusinersen lors de la prolongation de l'étude START, ce qui complexifie l'évaluation de l'innocuité à plus long terme.

Les personnes qui reçoivent la thérapie peuvent développer une réaction immunitaire contre le vecteur viral, qui peut parfois être forte (Kaemmerer 2018, Nidetz 2020). Des corticostéroïdes sont administrés pour diminuer cette réaction et en limiter la portée. Selon la documentation scientifique, cette réaction immunitaire peut influencer la capacité du vecteur et de son transgène à infecter les cellules pour en permettre l'expression (Kaemmerer, Nidetz). Il n'est pas clair si les réactions immunitaires peuvent influencer la réponse des patients lors de l'administration ultérieure d'une autre thérapie utilisant le même vecteur, ce qui contribue aux incertitudes quant aux effets à long terme de l'OA. De plus, le vecteur peut induire une expression non ciblée du transgène dans certaines cellules dont l'effet est inconnu (Domenger 2019).

Les éléments clés liés à l'innocuité relevés dans le cadre de l'évaluation de l'OA sont les suivants :

- Les cohortes historiques ne rapportent pas les événements résultant de la progression naturelle de la maladie, ce qui empêche l'évaluation de l'innocuité de l'OA. Cette limitation importante est d'autant plus problématique dans le contexte de l'AS, où les effets indésirables liés au traitement peuvent être difficiles à dissocier du cours naturel de la maladie, par exemple en ce qui a trait aux infections respiratoires.
- La prise en charge des événements indésirables est possible par un dépistage des patients pour toute insuffisance hépatique sous-jacente avant le traitement, suivi d'une surveillance étroite de leurs réponses en ajustant au besoin la dose de prednisolone. De même, la numération plaquettaire doit être surveillée avant et après la perfusion de l'OA. Bien qu'aucune pathologie cardiaque n'ait été signalée, les patients doivent être surveillés conformément aux recommandations de la monographie.
- Le profil d'innocuité à court terme est relativement comparable d'une étude à l'autre. Une hépatotoxicité, attribuable en partie à une réponse immunitaire dirigée contre la thérapie génique, est observée chez certains patients et serait responsable de l'élévation des enzymes hépatiques. L'administration de corticostéroïdes vise à minimiser cette réponse immunitaire contre le foie et possiblement contre d'autres organes, mais s'accompagne toutefois d'une susceptibilité accrue aux infections et à un plus grand risque d'aggravation de ces dernières.
- Le profil d'innocuité à long terme est très peu documenté, bien que la fréquence des événements indésirables graves semble diminuer avec le temps. À l'heure actuelle, on ne dispose pas des données préliminaires d'une deuxième étude de prolongation qui recrute des volontaires parmi les patients traités par l'OA, dans le cadre, notamment, des études STR1VE-US, STR1VE-EU et SPRINT. En raison de la longue durée d'action de cette thérapie génique, des données cliniques à long terme seront nécessaires avant de pouvoir véritablement statuer sur son innocuité.

Perspective des experts :

Parmi les inquiétudes concernant l'innocuité associée à l'administration de l'OA, les experts ont soulevé la prise de prednisolone pour réduire la réponse inflammatoire et l'hépatotoxicité, typiquement observées à la suite de l'administration d'une forte charge virale. En conséquence de cette immunosuppression, et particulièrement dans le premier mois après la perfusion, un risque accru d'infection potentiellement grave,

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

et même de décès, est appréhendé chez certains enfants. Bien que jugés non liés au traitement par les investigateurs, des décès ont été rapportés dans les essais, ce qui avait préoccupé un des experts. Ils ont soulevé l'importance de limiter l'exposition des enfants traités à d'autres personnes qui pourraient leur transmettre une infection virale ou bactérienne. De plus, il est attendu que leur carnet de vaccination soit à jour avant la perfusion.

Les experts ont également souligné que le profil d'innocuité observé dans les études cliniques s'avère acceptable lorsque l'administration du médicament est faite avant l'âge de six mois. Ils craignent que l'utilisation de l'OA chez des patients plus âgés, qui nécessiterait l'administration d'une dose plus élevée, car proportionnelle à leur poids, puisse exposer les patients à un profil d'effets indésirables potentiellement défavorable. À cet égard, un consensus européen recommande que l'administration de l'OA aux patients pesant plus de 13,5 kg ne soit effectuée que dans le cadre d'un protocole médical très strict, avec un suivi serré de l'innocuité et de l'efficacité (Kirschner 2020).

Le devis des études ne permet pas de rapporter adéquatement la toxicité de l'OA sur les ganglions de la racine dorsale. Cet effet indésirable avait fait l'objet d'une mention lors d'essais sur les animaux. Un doute demeure également quant à la détection de problèmes cardiaques par la mesure de troponine I ou de créatine kinase.

Étant donné que les données sur l'OA sont limitées à cinq ans, le profil d'innocuité à long terme reste à préciser. Par ailleurs, puisque 4 enfants sur 10 ont reçu du nusinersen lors de l'étude de prolongation, il est possible que certains effets indésirables soient liés au nusinersen. Toutefois, il est rassurant de voir que les enfants ont bien toléré le traitement et qu'aucun d'entre eux n'a été retiré de l'étude. La nature irréversible d'une administration virale par voie intraveineuse soulève également des enjeux quant à la possibilité de recevoir des traitements subséquents.

Perspective des parents :

Considérant la sévérité des symptômes de l'AS, les parents consultés se disent prêts à accepter plus d'effets indésirables si le traitement offre une meilleure efficacité. De plus, même s'il y a la possibilité de bloquer de futurs traitements en raison de l'immunité acquise contre le véhicule viral, étant donné que les symptômes de l'AS sont bien réels et que cette possibilité demeure hypothétique, celle-ci ne pèse pas très lourd dans le choix de traiter ou non, selon eux.

Comparaison entre l'OA et le nusinersen, et séquences des traitements

Le fabricant a soumis une analyse indirecte ajustée par appariement (MAIC), non publiée. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'OA à celles du nusinersen pour le traitement des enfants atteints d'AS symptomatiques présentant une ou deux copies du gène SMN2. Les patients inclus proviennent de la cohorte 2 de l'étude START et de l'étude STR1VE-US, alors que ceux traités au nusinersen proviennent de l'étude ENDEAR (Finkel 2017) et de sa prolongation, SHINE (Finkel 2018). Le nombre de patients à traiter et le risque relatif ont été calculés pour chacun des résultats sélectionnés

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

en utilisant une approche fréquentiste et une méthode bayésienne pour comparer les effets de l'OA à ceux du nusinersen. Les comparaisons ont été ajustées en appariant différents facteurs pronostiques et modificateurs de l'effet. Les paramètres d'efficacité analysés sont ceux ayant trait à la survie sans événement, à la survie globale, à la réalisation des jalons moteurs de la position assise et de la marche sans aide, ainsi que les effets indésirables liés au traitement.

L'appréciation de l'INESSS concernant cette comparaison indirecte est la suivante :

- Les principales études évaluant l'efficacité des deux traitements ont été considérées pour cette comparaison, puisque les résultats de l'étude STRIVE-EU étaient trop préliminaires.
- Plusieurs sources d'hétérogénéité ont été relevées entre les études. Les principales sont liées aux caractéristiques de base des populations et aux durées de suivi. Ainsi, le recours à une assistance respiratoire et nutritionnelle, ainsi que la perte de la fonction motrice sont plus fréquents chez les enfants traités au nusinersen. Ces différences montrent que ces enfants étaient plus affectés par la maladie, ce qui est un facteur de mauvais pronostic.
- N'étant pas ancrée par un comparateur commun, cette comparaison indirecte repose sur l'hypothèse selon laquelle tous les facteurs pronostiques et les modificateurs d'effet sont pris en compte, ce qui n'est pas le cas. En effet, certains facteurs pronostiques considérés comme essentiels, notamment la différence d'âge lors de l'administration du traitement, n'ont pas été ajustés, ce qui introduit un biais majeur dans les estimations.
- En raison de la petite taille de l'échantillon, même dans la population combinée START/STRIVE-US, l'appariement n'était possible que sur les scores CHOP-INTEND au niveau de base et le besoin d'une assistance nutritionnelle au départ.
- Les enfants traités au nusinersen l'ont été plus tardivement, soit vers l'âge de 5,5 mois dans ENDEAR, tandis que ceux traités par l'OA l'ont été à l'âge de 3,7 et 3,4 mois, respectivement dans STRIVE-US et START. Les experts considèrent qu'un écart de deux mois entre les traitements chez des enfants de cet âge, qui sont en phase de développement rapide, est majeur et peut influencer grandement les résultats.

Les résultats indiquent que plus de ■ % des patients traités par l'OA ont présenté un effet indésirable lié au traitement, comparativement à aucun enfant traité par le nusinersen. Toutefois, ces chiffres ne tiennent pas compte des enjeux liés à l'administration des traitements, en particulier pour le nusinersen. En effet, bien que rare, une atteinte du système nerveux ainsi qu'une perte de liquide céphalorachidien peuvent survenir.

Cette analyse comporte plusieurs limites méthodologiques, notamment l'absence d'appariement pour des variables jugées essentielles afin de procéder à l'appréciation des résultats. L'absence d'un comparateur commun engendre de nombreux biais. En effet, une comparaison non ancrée suppose que tous les facteurs pronostiques et les modificateurs d'effet doivent être répartis de façon similaire entre les traitements. Lorsque cela n'est pas le cas, ils doivent être pris en compte et ajustés. Un échec à une telle supposition de similarité introduit des biais dans les estimations. Il existe donc une trop grande incertitude quant aux résultats issus de cette comparaison indirecte pour que ses conclusions soient retenues.

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

Perspective des experts :

Les experts consultés sont d'avis que la méthodologie utilisée dans cette MAIC semble être une approche acceptable en l'absence d'un comparateur commun. Toutefois, bien que les populations des études START et STRIVE-US, et celles des études ENDEAR et SHINE, aient été appariées au départ pour les paramètres CHOP-INTEND et l'assistance nutritionnelle, une différence importante demeure quant à l'âge auquel leur traitement respectif a été administré. Les enfants traités au nusinersen ont commencé leur traitement vers l'âge moyen de 5,5 mois, alors que ceux traités par l'OA ont reçu leur perfusion à l'âge moyen de 3,7 mois. À cet âge, un retard de traitement de seulement quelques jours peut avoir des répercussions importantes sur l'apparition de séquelles neuromotrices irréversibles.

Les experts croient qu'il est possible que le nusinersen présente une efficacité plus limitée pour les symptômes respiratoires et de déglutition représentant une atteinte bulbaire, particulièrement chez les patients avec une forme plus sévère de la maladie. Il convient de noter que, bien que la thérapie génique doive être donnée en première intention, il n'y a pas de bonnes données d'efficacité et d'innocuité à long terme, seulement des données de suivi des patients jusqu'à 4,5 ans.

Les experts de la consultation pancanadienne considèrent que l'OA pourrait être une thérapie de première intention. Les patients qui en bénéficieraient le plus sont les patients présymptomatiques traités dans les six premières semaines de vie. Ils ont également mentionné que, chez les enfants atteints d'AS de type I et âgés de moins de deux ans, le nombre de neurones moteurs diminue rapidement, et l'efficacité d'un traitement utilisé après un autre pourrait être inférieure. En effet, il est possible qu'un patient symptomatique à la naissance et ne répondant pas au nusinersen ne réponde pas non plus à un traitement par l'OA administré ultérieurement, par exemple à l'âge de huit mois. Toutefois, cela n'est pas soutenu par des données probantes. Par ailleurs, si la maladie est présente depuis plus longtemps, les enfants auront peut-être un poids plus élevé et le risque lié à l'administration de l'OA sera plus grand en raison d'une dose plus élevée.

Selon les experts, il y a plus d'effets indésirables liés à l'utilisation de l'OA qu'à celle du nusinersen, mais plusieurs de ces effets semblent acceptables et peu évolutifs dans un contexte où seulement cinq ans de recul ont permis de documenter ces effets. L'usage de la prednisolone peut nécessiter un suivi, en plus d'augmenter le risque d'infections. Ces infections peuvent être très graves et pourraient même entraîner le décès.

La voie d'administration des traitements de l'AS favorise l'OA. En effet, son administration présente de nombreux avantages, dont une administration unique, sans risque de perte de liquide céphalo-rachidien ou d'atteinte d'un nerf, même si ces problèmes sont rares avec le nusinersen. Quant à ce dernier, il exige quatre injections intrathécales au cours des deux premiers mois, suivies d'injections intrathécales récurrentes tous les quatre mois, sur une période indéterminée. Ces dernières se révèlent très invasives et génératrices d'anxiété pour le patient.

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

En l'absence de données probantes, il n'y a pas eu de consensus sur la séquence des traitements, c'est-à-dire sur la pertinence de traiter les enfants atteints du type I avec l'OA avant ou après un traitement au nusinersen. Les experts consultés s'attendent à ce que les parents demandent la reprise ou le commencement d'un autre traitement, tel le nusinersen, dans la quasi-totalité des cas où l'OA aurait été commencé à un stade symptomatique, considérant que ces patients devraient continuer de présenter des symptômes de la maladie malgré son administration. Certains cliniciens pensent qu'il faut attendre des données probantes avant de tenter le nusinersen, ou d'autres traitements, après l'OA, alors que d'autres croient qu'il faut l'administrer, particulièrement chez les patients l'ayant déjà reçu et y ayant répondu.

*En raison des progrès très récents de la prise en charge de cette maladie, la notion de « non-répondant » au traitement, qui permettrait de déterminer les patients qui devraient recevoir une autre thérapie, est encore très imprécise. De plus, comme il est difficile de départager les bénéfices cliniques réels de l'OA lorsque l'on combine son administration au nusinersen, il serait important d'attendre les résultats d'études cliniques afin de déterminer la justesse de combiner des traitements pour ces enfants et en évaluer la pertinence. Les résultats d'une toute nouvelle étude clinique qui débutera bientôt ([RESPOND](#)) permettront peut-être de clarifier cet enjeu, puisqu'elle a pour but ~~de comparer les deux traitements entre eux~~ **d'évaluer les effets cliniques de l'administration du nusinersen chez des patients atteints d'AS ayant préalablement été traités par l'OA** (correction apportée le 22 janvier 2021).*

Perspective des parents :

Les parents consultés, dont les enfants reçoivent le nusinersen, se disent satisfaits de son efficacité, surtout en l'absence d'autres options. Ils soulignent cependant quelques limites, notamment le fait que l'efficacité semble s'estomper graduellement vers la fin de l'intervalle entre les doses et que les effets sur certains symptômes semblent modestes et restreints dans le temps. En effet, certains symptômes de la maladie semblent progresser malgré l'utilisation du nusinersen.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

Contexte

- L'AS est une maladie héréditaire neurodégénérative rare au cours de laquelle une dégénérescence des motoneurones cause une atrophie musculaire progressive. Chez les patients les plus sévèrement atteints, ces troubles peuvent rapidement mener à une insuffisance respiratoire et au décès.
- L'AS présente une variabilité clinique importante, allant de la forme létale à la naissance à une grande autonomie pour la forme adulte. Le nombre de copies du gène *SMN2* constitue un facteur

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

pronostique important; moins le patient possède de copies, plus il risque d'être atteint d'une forme grave de la maladie.

- Plus les traitements par l'AS sont administrés précocement, plus les gains observés chez les enfants possédant deux ou trois copies du gène *SMN2* sont importants. Ainsi, la vitesse d'apparition des symptômes et le délai du diagnostic peuvent être source d'inégalités dans la prise en charge des patients et dans leur réponse au traitement.
- Il n'y a pas de test de dépistage génétique de la délétion du gène *SMN1* dans le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin; par conséquent, les patients sont pris en charge lorsque la maladie a déjà causé des lésions irréversibles, sauf s'il y a des antécédents familiaux.
- L'OA est une thérapie à dose unique conçue pour fournir une copie normale et fonctionnelle du gène *SMN1*. Le transgène est encapsidé dans des particules virales de type VAA9 qui sont ensuite injectées par voie intraveineuse. La voie d'administration et la dose unique sont des avantages importants de l'OA par rapport au nusinersen.
- L'OA est le deuxième traitement modificateur de la maladie depuis la commercialisation récente du nusinersen. Bien que ce dernier ait modifié le cours de la maladie, des besoins persistent quant à l'accès à un traitement dont l'administration serait moins invasive et qui permettrait d'éviter toute détérioration des fonctions bulbaires et motrices.
- Le test permettant de titrer les anticorps anti-VAA9 doit être effectué préalablement chez tous les enfants, car des titres d'anticorps trop élevés les rendent inadmissibles à l'OA. Le risque d'être séropositif aux anticorps anti-VAA9, faible à la naissance, augmente avec le temps.
- Une incertitude demeure quant au risque de forcer l'expression du gène *SMN1* à des niveaux non physiologiques et dans des cellules non ciblées.

Population âgée de moins de 6 mois

- Les données cliniques chez les enfants traités avant l'âge de 6 mois et qui ont deux ou trois copies du gène *SMN2* montrent que l'OA est efficace à court et moyen terme pour prolonger la survie, diminuer le recours à une assistance respiratoire et nutritionnelle et améliorer les fonctions motrices.
- Une surveillance étroite de la fonction hépatique doit être effectuée avant et après le traitement par l'OA. La prednisolone est administrée en association pendant quelques semaines, pour contrer l'élévation des transaminases. Cependant, un risque accru d'infection potentiellement grave ou même de décès est appréhendé, surtout dans le premier mois. Le profil d'innocuité à court terme de l'OA est acceptable considérant la gravité des symptômes de la maladie.
- À ce jour, une petite cohorte de 10 enfants a été suivie pendant environ cinq ans, période pendant laquelle 4 d'entre eux ont commencé un traitement au nusinersen. Il est difficile de départager l'effet de l'un ou de l'autre des traitements dans ce sous-groupe. Davantage de données cliniques sont essentielles pour évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'OA chez les patients atteints d'AS.
- Advenant l'inscription de l'OA sur la *Liste des médicaments – Établissements*, la majorité des patients québécois susceptibles de le recevoir pourraient déjà avoir été préalablement traités au nusinersen, alors que seulement quatre patients en ayant reçu ont été suivis dans une étude clinique (prolongation de l'étude START). Des incertitudes demeurent quant à l'efficacité de l'OA chez cette population et aux risques liés à l'innocuité au moment de cette transition.

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

Population âgée de 6 mois ou plus

- Il n'y a pas d'essai clinique disponible dont le but est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'OA chez les patients traités après l'âge de 6 mois. Or, il est démontré que l'efficacité de l'OA est plus grande lorsqu'il est administré précocement. De plus, les patients plus âgés devraient recevoir une dose virale plus élevée, proportionnelle à leur poids, dont les risques sont inconnus. Le rapport bénéfices/risques d'un traitement par l'OA chez cette population demeure inconnu.
- La possibilité qu'un patient atteint d'AS en voie de développer d'importants symptômes soit diagnostiqué après l'âge de six mois est bien réelle; ne pas rembourser le traitement à ces enfants soulève un enjeu de justice et d'équité très important.

Autres considérations

- Aucune donnée de bonne qualité comparant l'OA au nusinersen, ni permettant de statuer sur leur utilisation en séquence, n'est disponible.
- La définition de « non-répondant », qui permettrait d'identifier les enfants pour qui un traitement ne serait pas efficace, n'est pas établie.
- Il est possible que l'OA puisse être bénéfique aux patients qui présentent des symptômes bulbaires de la maladie malgré l'utilisation du nusinersen. Cette hypothèse n'est appuyée d'aucune donnée probante. Les patients pour qui l'administration du nusinersen est difficile, entre autres en raison d'une scoliose importante, pourraient bénéficier de l'OA.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Enfants âgés de moins de 6 mois

En tenant compte des principaux constats et incertitudes précédemment mentionnés, les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) sont majoritairement d'avis que l'onasemnogène abéparvovec (OA) satisfait la valeur thérapeutique pour le traitement des enfants âgés de moins de 6 mois atteints d'amyotrophie spinale 5q (AS), confirmée par un test génétique montrant une mutation ou une délétion bi-allélique du gène *SMN1*, et qui présentent deux ou trois copies du gène *SMN2*.

Motifs de la position majoritaire

- Le niveau de preuve de l'ensemble des données disponibles a été jugé de très faible à modéré. Toutefois, les principales données évaluées chez les enfants symptomatiques proviennent de deux études de phase III, STR1VE-US et STR1VE-EU, dont le devis a été jugé adéquat dans le contexte d'une condition rare.
- L'OA procure une amélioration cliniquement significative de la capacité motrice et de la survie sans événement jusqu'à l'âge de 14 mois, en comparaison des témoins des cohortes historiques. D'autres gains neuromoteurs, telle que la capacité à déglutir et à respirer sans assistance, sont observés.
- Les résultats préliminaires obtenus chez les enfants présymptomatiques présentant deux copies du gène *SMN2* de l'étude SPR1NT concordent avec ceux obtenus d'autres études sur l'OA. Ils montrent, chez une proportion importante des patients, un développement des capacités motrices cliniquement significatives, le maintien de leur poids corporel à des niveaux standards et une prolongation de la survie sans événement. Les patients présentant trois copies du gène *SMN2* semblent se développer à un rythme similaire aux enfants non

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

atteints d'AS, bien qu'ils soient encore très jeunes et que la période de suivi soit très courte.

- Les effets indésirables rapportés à court terme sont principalement liés à la réponse immunitaire dirigée contre la thérapie génique et les organes affectés, de même qu'aux corticostéroïdes administrés pour en minimiser l'ampleur. Le profil d'innocuité est jugé acceptable, bien que le risque d'infections graves et de décès soit appréhendé.
- Des données préliminaires suggèrent que l'efficacité et l'innocuité de l'OA se maintiennent au moins jusqu'à 4,5 ans, bien qu'elles soient empreintes d'incertitude, car peu d'enfants en font partie et certains ont reçu du nusinersen. Comme il est difficile de départager les bénéfices cliniques réels de l'OA lorsque l'on combine son administration au nusinersen, il serait important d'attendre les résultats d'études cliniques afin de déterminer la pertinence de combiner ces traitements.
- La voie et la fréquence d'administration moins contraignantes de l'OA par rapport à celles du nusinersen sont susceptibles d'améliorer la qualité de vie des enfants et de leurs familles.
- Il n'y a pas de données probantes sur les bénéfices d'une administration concomitante ou séquentielle de l'OA et du nusinersen.
- Une seule administration de l'OA à vie est actuellement recommandée, car, d'une part, l'efficacité d'une deuxième dose n'est pas démontrée et, d'autre part, elle pourrait provoquer une réaction immunitaire forte contre le vecteur viral.
- L'OA représente une option thérapeutique supplémentaire pour le traitement de l'AS. Comparativement au nusinersen, de meilleures données documentent son effet sur la fonction bulbaire et son administration est moins invasive.

Motifs de la position minoritaire

- Le niveau global de la preuve est jugé insuffisant et les incertitudes quant à son innocuité, trop élevées. Quelques doutes demeurent quant au lien possible entre l'OA et les décès survenus lors des études STR1VE-US et STR1VE-EU.
- Compte tenu du statut préliminaire de plusieurs des études clés du programme clinique de l'OA, il aurait été important d'avoir accès à une mise à jour des données cliniques.

Enfants âgés de 6 mois ou plus

En tenant compte des principaux constats et incertitudes précédemment mentionnés, les membres du CSEMI sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'OA pour le traitement des enfants atteints d'AS et âgés de 6 mois ou plus n'est pas reconnue.

Motifs de la position unanime

- Il n'y a pas de données probantes évaluant l'efficacité de l'OA chez des enfants âgés de 6 mois ou plus, qu'ils soient symptomatiques ou présymptomatiques. Bien que l'OA soit un traitement prometteur et soutenu par une forte plausibilité biologique, il revêt encore un caractère expérimental chez cette population. En l'absence de données, d'importantes préoccupations relatives à l'efficacité et l'innocuité demeurent.
- Il n'y a aucune donnée concernant l'innocuité du traitement chez ces enfants plus âgés. Étant donné que la dose est proportionnelle au poids corporel des enfants, il y a une crainte d'exposer les patients à une charge virale plus grande pouvant entraîner un profil d'effets indésirables potentiellement défavorable.

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

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix soumis d'une dose unique d'OA est de ■ \$. L'OA se présente en fioles de 5,5 ou 8,3 ml à une concentration de 2×10^{13} vg par ml. La posologie recommandée est dépendante du poids des enfants, soit $1,1 \times 10^{14}$ vg par kg administrés en une seule fois par voie intraveineuse. Le coût du nusinersen est quant à lui de 708 000 \$ la première année (en considérant une dose d'attaque aux jours 0, 14, 28 et 63 puis une dose d'entretien tous les 4 mois) et de 354 000 \$ les années suivantes (une dose d'entretien tous les 4 mois).

Perspective des parents :

Selon certains, le prix du médicament est comparable aux estimations des coûts pour la prise en charge, jusqu'à l'âge de 5 à 6 ans, d'un enfant atteint d'AS qui n'est pas traité à temps. En effet, ils rappellent que ces enfants nécessitent de nombreuses chirurgies et hospitalisations aux soins intensifs.

Ils ajoutent aussi que les familles doivent assumer beaucoup de frais, notamment pour l'adaptation du domicile, l'achat de matériel médical, ainsi que pour le transport adapté. En outre, ils mentionnent que la maladie affecte l'autonomie, l'épanouissement social et professionnel à long terme des enfants ainsi que celui des parents.

Perspective des citoyens :

Certains citoyens consultés soulignent que le coût de renonciation pour les sommes qui seraient investies pour le remboursement de l'OA est important.

La majorité semble d'avis que le remboursement de l'OA serait socialement acceptable malgré un coût de traitement élevé. En effet, certains évoquent l'existence au Québec d'un consensus social de solidarité envers les enfants atteints de maladies dégénératives rares qui engagent des dépenses élevées, surtout lorsque la thérapie proposée semble encourageante.

Néanmoins, l'acceptabilité sociale de l'inscription de l'OA serait moins claire advenant que les patients puissent recevoir un autre traitement par la suite. Effectivement, il n'y a pas de données qui montrent l'efficacité d'administrer un autre traitement comme le nusinersen après avoir reçu l'OA. En outre, donner un autre traitement par la suite augmenterait beaucoup les coûts. Finalement, advenant le recours à une combinaison avec le nusinersen, celle-ci annulerait le seul avantage avéré de l'OA, c'est-à-dire son injection intraveineuse unique considérant que les patients continueraient de recevoir des injections intrathécales répétées malgré tout.

Dans tous les cas, les citoyens consultés sont d'avis que le prix demandé par le fabricant est trop élevé. Certains craignent que le remboursement d'un médicament aussi cher ouvre la voie aux fabricants pour réclamer toujours des montants de plus en plus exorbitants. Une réduction du prix serait souhaitable.

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

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'OA par rapport au nusinersen ou à la prise en charge usuelle des patients âgés de moins de deux ans atteints d'AS causée par une mutation ou délétion bi-allélique du gène *SMN1*. Étant donné que tous ces patients reçoivent le nusinersen au Québec, seule la comparaison avec le traitement qu'il vise à remplacer est retenue. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov à six états de santé, dont quatre sont liés aux jalons moteurs suivants :
 - État D (ne pas pouvoir s'asseoir sans assistance);
 - État C (s'asseoir sans assistance);
 - État B (marcher sans assistance);
 - État A (développement moteur normal).Tous les patients entrent dans le modèle à l'état D. En réponse au traitement, leur état de motricité peut s'améliorer ou demeurer stable. L'état de ventilation permanente n'est accessible que pour les patients n'ayant eu aucun gain moteur. Finalement, l'état de décès est également retenu;
- est modélisée en deux phases. La phase initiale simule l'évolution des patients dans les différents états de santé, sur la base des données cliniques des études STRIVE-US et START pour l'OA et des études ENDEAR et SHINE pour le nusinersen. La phase d'extrapolation à long terme suppose pour les deux traitements un maintien à vie des capacités motrices acquises par les patients. C'est-à-dire qu'à l'issue de la période de suivi des études cliniques (30 mois pour l'OA et 42 mois pour le nusinersen), ils demeurent dans le même état pour le reste de l'horizon temporel (80 ans). Toutefois, pour les patients recevant le nusinersen, un taux d'arrêt de traitement annuel est retenu, appuyé par les données cliniques de l'étude ENDEAR; pour ces patients cessant le traitement, une probabilité élevée de perdre leur gain moteur est supposée. Par ailleurs, la survie des patients dépend de l'état de santé dans lequel ils se trouvent. Ainsi, pour les états A et B, la survie est considérée comme identique à celle de la population générale, alors que celle des états C et D est considérée comme similaire à celle des patients atteints d'AS de type II (Zerres 1997) et type I (Kolb 2017), respectivement. Les résultats de Gregoretti (2013) ont été utilisés pour dériver la survie des patients sous aide permanente à la ventilation;
- inclut des valeurs d'utilité provenant de la documentation scientifique ou reposant sur certaines hypothèses. Les coûts considérés sont ceux selon une perspective sociétale et incluent notamment des coûts indirects exprimés en perte de productivité pour les parents ou proches aidants.

Selon l'INESSS, cette analyse pharmacoéconomique présente plusieurs limites importantes et ses conclusions ne peuvent pas être retenues. Notons que seules les limites motivant le rejet de l'analyse sont présentées :

- Comparaison avec le nusinersen : Pour les patients recevant l'OA, les probabilités de passer d'un état de motricité à un autre proviennent des résultats de la MAIC non ancrée précitée. Comme cela a été souligné, les conclusions de cette comparaison indirecte ne peuvent être retenues, notamment parce qu'il n'a pas été possible d'ajuster pour les différences entre les études en termes du pourcentage de patients nécessitant une assistance à la fonction respiratoire à l'entrée dans l'étude (6 % pour l'OA et 26 % pour le nusinersen) et d'âge au moment de commencer le traitement (109 jours et 163 jours). Selon les cliniciens consultés, celles-ci pourraient expliquer en

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

partie ou en totalité l'effet différentiel observé entre ces deux thérapies, à l'avantage de l'OA. Devant ce niveau d'incertitude, il n'est pas possible de se prononcer sur le niveau d'efficacité d'un traitement par rapport à l'autre.

- Conceptualisation de la maladie : Le fabricant considère que seuls les patients n'ayant aucun gain moteur, à la suite ou au cours de l'administration des traitements, peuvent passer à l'état nécessitant une assistance permanente à la fonction respiratoire. Cette hypothèse se base notamment sur ce qui était observé dans les cohortes de suivi des patients atteints d'AS (cohorte NeuroNEXT et celle de Zerres). Ces dernières ont également été utilisées pour approximer la survie des patients lorsque ceux-ci ne peuvent pas s'asseoir ou le peuvent sans assistance. Selon les cliniciens consultés, la validité externe de ces études plus anciennes est complètement remise en question aujourd'hui. En effet, l'évolution de la prise en charge des patients, notamment en assistance nutritionnelle et respiratoire, a grandement amélioré leur pronostic vital. Sur la base de ce constat, les différentes méthodes d'extrapolation de la survie présentées dans la modélisation apparaissent très pessimistes et ne refléteraient pas la réalité des patients au Québec, ce qui avantagerait vraisemblablement l'OA. Également, toujours selon les experts consultés, il apparaît que le besoin en ventilation permanente peut survenir chez des patients qui acquièrent certaines capacités motrices.
- Efficacité à long terme de l'OA : Une incertitude importante réside dans le maintien des capacités motrices acquises par les patients au-delà des données cliniques disponibles. L'hypothèse du fabricant voulant qu'après deux ans, les patients se maintiennent dans leur état de santé jusqu'à leur décès apparaît hautement hypothétique et difficilement vérifiable. De plus, la phase de prolongation de l'étude START, sur laquelle le fabricant s'appuie pour justifier cette hypothèse, présente plusieurs limites : d'une part, une certaine proportion des patients ont reçu du nusinersen après l'administration de l'OA, ce qui peut remettre en cause les raisons du maintien des capacités motrices observées et, d'autre part, la durée de suivi maximale est d'environ cinq ans, par rapport à un horizon temporel de 80 ans. Ainsi, s'il est difficile de définir des plateaux temporels d'efficacité de l'OA, il en est de même pour estimer comment l'effet du traitement s'atténuerait dans le temps.
- Efficacité à long terme du nusinersen : À partir des données cliniques de l'étude ENDEAR, le fabricant retient qu'annuellement environ 3 % des patients recevant le nusinersen le cesseraient. Parmi ceux-ci, il est estimé qu'environ 90 % verraient leur maladie s'aggraver à la suite de cet arrêt, c'est-à-dire qu'ils perdraient graduellement les capacités motrices acquises. Cette hypothèse ne s'appuie toutefois pas sur des données cliniques de suivi des patients ayant reçu le nusinersen, mais plutôt sur la demi-vie du produit ainsi que sur les résultats des tests CMAP réalisés chez des patients n'ayant jamais été traités. Si la notion de perte d'effet suivant l'arrêt du nusinersen semble adéquate selon les experts consultés, avec un retour progressif à une évolution naturelle de la maladie, le taux de régression constant dans le temps utilisé dans le modèle pharmacoéconomique semble peu plausible. Il est possible que l'âge des patients influence les besoins en protéine SMN pour assurer, entre autres, un développement moteur normal, avec des besoins plus importants durant les premières années de vie. Ainsi, dans les premières années de vie, l'ampleur de la réduction des capacités motrices utilisée par le fabricant semble crédible. Toutefois, à plus long terme, il est peu probable que les pertes de capacité motrices se maintiennent à un niveau aussi élevé, compte tenu d'un besoin plus faible en protéine SMN.

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

Considérant l'ensemble de ces limites, l'INESSS a réalisé une analyse coût-conséquences qui a comme objectif de mettre en relation, de manière naïve, les différences cliniques et économiques de l'OA comparativement au nusinersen. Elle est réalisée chez des patients âgés de moins de 6 mois et porteurs de mutation ou de délétion bi-allélique du gène *SMN1*, soit la population pour laquelle la valeur thérapeutique de l'OA a été reconnue.

Résultats de l'analyse coût-conséquences comparant l'onasemnogène abéparavec au nusinersen pour le traitement des patients atteints de l'AS, âgés de moins de 6 mois et porteurs d'une mutation ou d'une délétion bi-allélique du gène *SMN1* et ayant deux ou trois copies du gène *SMN2* (INESSS)

	Onasemnogène abéparavec	Nusinersen
DONNÉES CLINIQUES		
Efficacité	Il n'est pas possible de statuer sur l'efficacité comparative, à court comme à long terme. Toutefois, il est attendu que les bénéfices cliniques les plus importants seraient obtenus chez les patients traités avant ou dès les premières manifestations de la maladie.	
Profil d'innocuité	<p>En général bien toléré, avec certains effets au niveau hépatique pouvant être prévenus à l'aide de la prednisolone, avant et après l'administration de l'OA</p> <p>Dans le premier mois suivant l'administration de l'OA, un risque accru d'infection potentiellement grave ou de décès est appréhendé chez les enfants présentant une réaction inflammatoire</p> <p>Incertitude à long terme sur les effets associés à l'utilisation d'un vecteur viral</p>	<p>En général bien toléré, avec certains effets incommodes, mais transitoires, davantage causés par la voie d'administration</p>
AUTRES DONNÉES		
Modalité d'administration	Intraveineuse	Intrathécale
Fréquence d'administration	Une seule administration	Première année : 6 administrations Années suivantes : 3 administrations
Impact sur la qualité de vie	L'impact psychologique d'une anesthésie générale, lorsque nécessaire, suivie d'injections répétées de nusinersen dans la colonne vertébrale de jeunes enfants est important pour les proches aidants et génère également beaucoup d'anxiété chez les patients	
Utilisation des ressources lors de chaque administration	<p>Bilan hépatique et dosage d'anticorps anti-VAA9 avant l'administration de l'OA</p> <p>Prémédication (prednisolone) démarrant un jour avant l'injection et se poursuivant jusqu'à 30 jours après, suivi d'un sevrage progressif</p> <p>Suivi régulier du compte des plaquettes</p> <p>La manipulation d'un vecteur viral, pour la préparation de l'injection, nécessite une</p>	<p>Nécessite l'usage d'un plateau technique pour la ponction lombaire (avec anesthésie générale pour les jeunes enfants), l'allocation de temps sur la disponibilité de différentes spécialités (intensiviste, inhalothérapeute, infirmière, neurologue, anesthésiste) et un suivi de plusieurs heures des patients en consultation externe</p>

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

	Onasemnogène abéparovéc	Nusinersen
	hotte verticale à flux laminaire (hotte biologique de classe II)	
DONNÉES ÉCONOMIQUES		
Coût de traitement ^a	■ \$ une seule fois	Première année : 708 000 \$ Chacune des années suivantes : 354 000 \$
	Le traitement au nusinersen devrait être maintenu pendant une période de ■ ans pour égaler le coût d'une dose d'OA ^a	
Coûts indirects	Une réduction des pertes de productivité (temps de déplacement et d'accompagnement des patients) est attendue avec l'OA, considérant sa voie d'administration moins invasive et sa fréquence d'administration unique	

AS : Amyotrophie spinale; OA : Onasemnogène abéparovéc; SMN : Survie du moto neurone; VAA9 : Virus adénoassocié de sérotype 9.

a Selon des données intermédiaires non publiées soumises par le fabricant, provenant de l'étude de prolongation SHINE, la survie des patients recevant le nusinersen serait de ■ % à ■ mois (dernières données de suivi disponibles).

Il ressort de cette analyse qu'il n'est pas possible d'évaluer l'efficacité comparative de ces traitements, tant à court qu'à long terme. Néanmoins, il est attendu que plus tôt les traitements débutent, meilleurs sont les bénéfices cliniques observés chez les patients. Du point de vue de l'innocuité, de nombreuses incertitudes demeurent. Elles découlent, d'une part, de l'absence de données quant aux effets indésirables à long terme d'une exposition prolongée à un vecteur viral et, d'autre part, du risque accru d'infection potentiellement grave ou même de décès qui est appréhendé dans le premier mois suivant l'injection de l'OA chez les enfants présentant une réaction inflammatoire. L'administration de l'OA par voie intraveineuse en une seule dose et l'absence d'anesthésie générale réduisent notamment l'anxiété pour les parents et proches aidants et les enfants. Les impacts organisationnels sont également importants, alors que l'administration du nusinersen est connue pour nécessiter d'importantes ressources dans les établissements, avec, notamment, l'utilisation d'un plateau technique à chaque administration et la mobilisation de nombreuses expertises médicales. Toutefois, pour les incertitudes soulevées précédemment, un suivi plus serré des patients recevant l'OA s'avérerait nécessaire, principalement dans les premiers mois suivant l'injection. Sur le plan économique, au coût de ■ \$ la dose d'OA, il faudrait approximativement ■ ans de traitement ininterrompu au nusinersen (708 000 \$ la première année et 354 000\$ les suivantes) pour l'égaliser. Les données de survie globale de l'étude SHINE étant encore immatures, il n'est pas possible de savoir si la survie médiane des patients ayant reçu le nusinersen atteindrait ce seuil.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Analyses biomédicales

Test génétique

Le test compagnon de l'OA consiste en un test génétique réalisé par MLPA (de l'anglais, *multiplex ligation-dependent probe amplification*, variante de la PCR (de l'anglais, *polymerase chain reaction*) multiplexe utilisée notamment pour dénombrer les copies d'un gène). Il permet de confirmer la présence d'une délétion de l'exon 7 du gène *SMN1*, ainsi que le nombre de copies du gène *SMN2* chez les patients atteints d'AS. Ce test génétique figure dans le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*, ci-après nommé Répertoire, et réalisé depuis de nombreuses

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

années au Laboratoire de diagnostic moléculaire du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine. Il faut considérer un délai maximal de trois semaines pour obtenir les résultats. Le Laboratoire de diagnostic moléculaire de Sainte-Justine offre également une analyse pour le diagnostic prénatal de l'AS pour des patients ayant des antécédents familiaux d'AS.

Le diagnostic des enfants atteints d'AS devrait se faire le plus précocement possible afin de maximiser les bénéfices du traitement. Or, des disparités peuvent survenir quant à la vitesse à laquelle la maladie est diagnostiquée. En effet, les enfants de familles qui habitent dans des régions moins bien desservies en expertise requise et ceux nés de parents ne soupçonnant pas l'existence de la maladie dans leur famille peuvent être désavantagés en ce sens, ce qui risque d'entraîner des iniquités dans l'établissement de leur diagnostic et dans leur prise en charge. Cette situation plaide en faveur d'un dépistage plus étendu de la maladie.

Perspective des experts :

Les experts cliniciens consultés jugent qu'un dépistage néonatal systématique permettrait la prise en charge rapide de tous patients atteints d'AS. Un dépistage précoce serait la clé pour intervenir avant l'apparition des symptômes et optimiser l'efficacité des traitements, dont l'OA.

Perspective des parents :

Face à une maladie progressive irréversible pour laquelle des traitements commencent à être disponibles, les parents consultés soulignent l'importance d'offrir un dépistage néonatal systématique de la maladie, afin d'assurer une prise en charge rapide et équitable pour tous.

Perspective des citoyens :

Les citoyens sont conscients qu'en l'absence de traitement, les capacités motrices des enfants déclinent rapidement. Ainsi, il est important d'assurer un diagnostic rapide et une prise en charge juste et équitable à travers les différentes régions de la province.

Immunogénicité

Un test visant à détecter la présence d'anticorps anti-VAA9 doit être effectué avant l'administration de l'OA. Ce test ne figure actuellement pas dans le Répertoire. Selon les experts consultés, les échantillons (prélèvement sanguin de 2,5 ml) destinés au titrage des anticorps anti-VAA9 sont transmis au laboratoire Viroclinics Biosciences (Pays-Bas) et l'analyse est effectuée par ELISA (de l'anglais, *enzyme-linked immunosorbent assay*, méthode qui consiste en un dosage d'immunoabsorption par enzyme liée) aux frais du fabricant. Or, l'expérience et l'expertise nécessaires pour réaliser ce test existent au Québec et l'implantation d'une telle analyse dans le laboratoire d'immunologie du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine pourrait satisfaire les besoins à l'échelle provinciale.

Contexte organisationnel

L'OA étant une thérapie de remplacement s'administrant une seule fois par voie intraveineuse, les ressources actuellement mobilisées pour l'administration du nusinersen, concentrées dans quelques centres hospitaliers, pourront être réallouées à d'autres prestations de services qui y sont offerts. Les ressources impliquées dans le traitement du nusinersen sont considérables, puisqu'elles incluent notamment l'usage d'un plateau technique et une allocation du temps sur la disponibilité de différents

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

spécialistes qualifiés lors de l'administration de chaque dose intrathécale. La périodicité de ces administrations et le nombre de patients les recevant exercent une pression importante sur les prestations de services nécessitant ces ressources. Malgré une réduction apparente de la mobilisation des capacités du réseau de la santé, l'introduction de l'OA devrait tout de même s'accompagner de la mise en place de modalités de surveillance et de suivi des patients, particulièrement durant le premier mois suivant son administration, pour des raisons d'innocuité. Du temps infirmier et différents tests de laboratoires, avant la perfusion du produit et régulièrement après, seraient ainsi nécessaires. Un programme de formation obligatoire devra être suivi par le personnel dédié à l'administration du traitement, afin d'assurer une utilisation appropriée de l'OA et de réduire les risques associés à son administration et à la procédure. La dose d'OA doit être notamment préparée sous une hotte biologique de classe II par un pharmacien. Il est attendu que seul un nombre restreint de centres hospitaliers au Québec puissent l'administrer, comme c'est le cas actuellement pour le nusinersen. Néanmoins, la fréquence des injections étant réduite, cette option peut permettre de réduire les coûts de déplacements pour les familles et améliorer l'accès au traitement de l'AS.

Perspective des experts :

Des précautions doivent être appliquées lors de la préparation de l'OA sous hotte stérile pour veiller à éliminer ou éviter les contaminations croisées avec d'autres thérapies.

Perspective des parents :

Au-delà de l'impact direct de la maladie sur l'enfant, les parents soulignent la nécessité d'adapter leur domicile, leur moyen de transport, et leur vie professionnelle, ainsi que d'acheter de l'équipement médical spécialisé. Tous ces coûts et dépenses peuvent exposer la famille à une précarité financière.

Perspective des citoyens :

Les citoyens consultés soulignent l'importance d'alléger le plus possible le fardeau de la maladie pour les familles, en leur libérant notamment du temps. Ils sont conscients que, par définition, une maladie rare concerne peu de personnes et que de nombreux obstacles se dressent à l'implantation de services d'assistance spécifiques à ces familles. Néanmoins, ils suggèrent la création d'un guichet unique regroupant plusieurs maladies rares similaires, afin d'offrir des services intégrés, tant pour guider les familles vers les bonnes ressources que pour les aider avec les demandes de subventions et les programmes d'aide ainsi que pour faciliter l'accès à une équipe multidisciplinaire. Il est crucial que les patients aient accès aux bonnes ressources au bon moment.

De plus, certains citoyens insistent sur le fait qu'il ne faut pas négliger le soutien psychosocial à offrir aux familles. Celles-ci sont déjà confrontées à une tragédie, et les parents ont la responsabilité de prendre des décisions complexes ayant un impact majeur sur la vie de leur famille, dont le choix du traitement. Par conséquent, ils suggèrent d'éviter d'exposer les parents à des messages confus et contradictoires.

En outre, ils sont conscients que la manipulation et l'administration d'une thérapie génique comme l'OA nécessitent certaines contraintes et qu'il est raisonnable que des centres soient désignés pour son administration. Néanmoins, les citoyens insistent sur

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

le fait qu'il faut assurer un accès juste et équitable aux soins à travers les différentes régions de la province.

Prise de décision libre et éclairée

Le contexte de besoin de santé important dans lequel est proposé le traitement va généralement de pair avec une grande vulnérabilité des patients et de leurs proches. Il apparaît ainsi que la transparence, en ce qui a trait aux incertitudes et aux risques associés à l'administration de l'OA, peut contribuer à éclairer davantage la prise de décision au sujet de cette thérapie par les cliniciens et les familles des patients (Delhove 2020). Considérant l'âge des patients, une attention particulière devra être portée au consentement libre et éclairé de leurs parents ou tuteurs qui choisiront cette thérapie génique, et qui, ce faisant, ne pourront plus avoir accès au nusinersen ni à une éventuelle thérapie utilisant le même vecteur viral. Le respect du choix des parents ou tuteurs a d'ailleurs été reconnu comme étant un élément important pour l'acceptabilité des thérapies géniques dans la société (Hoffman-Andrews 2019). En ce sens, une telle transparence peut contribuer à augmenter la confiance des patients à leur égard. Elle peut également permettre d'éviter de créer des attentes trop grandes au sein de la société (Kaemmerer 2018, White 2019).

Par ailleurs, la présentation des résultats par le fabricant contribue à augmenter les attentes des parents à l'égard de l'OA, ce qui peut entraîner un phénomène de méprise thérapeutique pour les parents d'enfants atteints d'AS pris en charge après l'apparition des symptômes. Le choix du recours à une stratégie de loterie pour donner accès à la thérapie peut également avoir contribué à hausser leurs attentes. Une plus grande transparence sur les bénéfices réels auxquels ils peuvent aspirer pour leurs enfants en fonction de l'évolution de la maladie au moment de l'administration de l'OA et de ses possibles effets indésirables permettrait aux parents de faire un choix plus éclairé en ce qui concerne le traitement pour leur enfant.

Perspective des citoyens :

Certains expriment leur malaise important face à une campagne marketing incluant la loterie, qu'ils jugent inappropriée. En effet, certains citoyens ont mentionné que cette loterie fait des gagnants, mais aussi beaucoup de perdants. Ainsi, cette stratégie induit une pression supplémentaire sur le gouvernement pour rembourser le médicament.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'OA pour le traitement des enfants de moins de 2 ans atteints d'AS et porteurs d'une mutation ou d'une délétion biallélique du gène *SMN1*. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts.

Il convient de noter que, bien que la valeur thérapeutique soit reconnue pour les enfants âgés de moins de 6 mois, l'INESSS appréhende des refus d'administration de la thérapie à certains patients, en raison du contexte organisationnel du diagnostic précoce des enfants atteints d'AS. Cela s'appuie notamment sur le fait que des disparités régionales peuvent exister quant aux délais de consultation, et sur l'absence de dépistage génétique de la délétion du gène *SMN1* dans le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin. Ces éléments pourraient retarder le diagnostic et la prise en charge des enfants au-delà de leurs 6 premiers mois de vie, à moins d'antécédents familiaux, malgré la déclaration

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

préalable des premiers signes de développement de la maladie. Sur cette base, ainsi que dans un souci de cohérence et d'équité, l'INESSS est d'avis qu'une flexibilité doit être apportée à l'indication reconnue afin de permettre à des enfants âgés de 6 mois ou plus d'avoir accès à l'OA. Cette approche ne devrait être offerte à cette population que dans un contexte d'analyse au cas par cas des risques et des bénéfices, par un comité multidisciplinaire tel que le comité de convenance des établissements de santé, et avec l'obtention d'un consentement éclairé des parents. C'est pourquoi la présente analyse d'impact budgétaire réalisée par l'INESSS ne se limite pas seulement aux enfants âgés de moins de 6 mois, mais explore également l'impact financier de son administration chez les enfants âgés de 6 mois ou plus. Les principales hypothèses qu'il a retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous, conjointement à celles du fabricant.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel de cas incidents d'AS au Québec < 6 mois ≥ 6 mois Total	s. o.	b
	s. o.	b
	a	b
Proportion d'AS Type I Type II	%	s. o.
	%	
Nombre de personnes de moins de 2 ans atteintes d'AS au Québec (prévalence)	c	d
Nombre de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans) < 6 mois ≥ 6 mois Total	s. o.	et
	s. o.	et
	et	et
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'OA (sur 3 ans)	%	95 % ^e
Provenance des parts de marché	Nusinersen	Nusinersen
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Intégration des nouveaux patients dans l'analyse	Début d'année	Mi-année
Test de dépistage néonatal	Inclus	Non inclus
Arrêt du traitement par le nusinersen	Non	Oui (3 % annuellement) ^e
Coût de traitement par patient	Nusinersen	Première année : 708 000 \$ Années suivantes : 354 000 \$
	OA	\$ \$ \$

AS : Amyotrophie spinale; OA : Onasemnogène abéparvovec; s. o. : Sans objet.

- a Selon un taux d'incidence de ■ cas par 10 000 naissances vivantes et en considérant qu'il y a eu, selon Statistiques Canada, 83 049 naissances vivantes au Québec en 2016-2017.
- b Ce nombre correspond à la moyenne annuelle de 2009 à 2019 du nombre de nouveaux patients âgés de moins de 2 ans avec un diagnostic d'AS qui ont été hospitalisés au Québec, obtenu à partir de la banque de Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ÉCHO).
- c Cette estimation tient compte du fait que ■ % des patients de type I et ■ % de type II nés un an avant l'inscription de l'OA seraient admissibles à le recevoir.
- d Ce nombre correspond à celui des personnes âgées de moins de 2 ans (en date de novembre 2020), en vie, avec un diagnostic d'AS et qui ont été hospitalisées au Québec (■ patients), duquel a été retiré ■ patients ayant remporté la loterie de Novartis. Il convient de noter que tous ces patients ■.
- e En tenant compte du petit nombre de patients sur lequel est appliqué ce pourcentage, il a été considéré qu'un seul patient sur trois ans ne recevrait pas l'OA. Le constat est similaire pour l'arrêt de traitement par le nusinersen.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients, un impact budgétaire net de ■ \$ est estimé sur le budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'OA. Environ ■ de ces coûts surviendrait au cours de la première année.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Ainsi, l'approche épidémiologique employée, les références retenues, de même que les différentes hypothèses, ont été jugées bien documentées et plausibles dans le contexte d'une demande de

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

remboursement au Québec. Toutefois, il a apporté des modifications sur un ensemble de valeurs et celles présentées ci-après ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre annuel de cas incidents d'AS au Québec : Afin de circonscrire le nombre annuel de nouveaux cas, le fabricant a pris une approche épidémiologique avec laquelle il estime qu'il y aurait ■ cas d'amyotrophie spinale par 10 000 naissances vivantes. Il applique ensuite une proportion pour exclure les patients chez lesquels les symptômes surviendraient après l'âge de 2 ans. L'INESSS s'est plutôt appuyé sur la banque MED-ÉCHO. Il retient ainsi la moyenne annuelle observée de 2009 à 2019 du nombre de nouveaux patients âgés de moins de 2 ans avec un diagnostic d'AS qui ont été hospitalisés au Québec durant ces années, moyenne qu'il a ensuite ventilée selon que la première hospitalisation a eu lieu avant 6 mois d'âge ou après. Ce seuil de 2 ans a été retenu, car, compte tenu de la progression rapide de la maladie, un certain consensus s'appuyant sur la documentation scientifique et l'opinion d'experts existe autour du fait que les enfants atteints d'AS qui présentent deux copies du gène *SMN2* ont habituellement tous été hospitalisés au moins une fois avant l'âge de 2 ans. En ce qui concerne les enfants porteurs de trois copies du gène, il est toutefois possible que certains d'entre eux développent des symptômes au-delà des deux premières années de vie. Néanmoins, en raison des risques d'innocuité liés au poids plus élevé de ces enfants et de l'immaturation des données cliniques, il est jugé peu probable qu'à la suite de l'analyse des risques et des bénéfices par les comités multidisciplinaires, ces enfants puissent avoir accès à l'OA. De plus, étant donné l'évolution plus favorable de l'AS généralement observée chez les porteurs de plus de trois copies du gène *SMN2*, il est peu probable que ceux-ci aient été hospitalisés avant ce seuil. Finalement, il est important de noter qu'en catégorisant les enfants en fonction de l'âge au moment de la première hospitalisation, il est possible que le nombre appartenant aux moins de 6 mois soit surestimé. En effet, les difficultés d'établir un diagnostic précoce pourraient mener à des situations où un patient hospitalisé avant 6 mois serait diagnostiqué après ce seuil d'admissibilité à l'OA. Cette modification diminue les coûts estimés.
- Nombre de personnes de moins de 2 ans atteintes d'AS au Québec (prévalence) : Le fabricant considère que, parmi les patients nouvellement diagnostiqués d'AS de type I ou de type II dans l'année précédant le remboursement anticipé de l'OA, ■ et ■ %, respectivement, seraient admissibles à le recevoir au moment de son inscription (pour un total de ■ patients). L'INESSS s'est plutôt appuyé sur les données provenant de la banque MED-ÉCHO pour déterminer le nombre de patients âgés de moins de 2 ans ayant un diagnostic d'AS en date de novembre 2020, lequel s'établit à ■. Parmi ces patients, ■, ■ n'ont pas été considérés dans l'analyse puisqu'ils font partie des gagnants de la loterie de Novartis. Cette modification diminue les coûts estimés.
- Parts de marché de l'OA : Le fabricant considère qu'environ ■ % des patients ne se verraient pas administrer l'OA. La présence d'anticorps anti-VAA9 étant une contre-indication à l'administration de l'OA, l'INESSS s'est plutôt appuyé sur ce paramètre pour établir les parts de marché. Le taux d'anticorps anti-VAA9 a été établi à 5 %. Cette valeur provient des différentes études ayant évalué l'OA et dans lesquelles le taux varie de 0 à 15 %. De plus, vu le mécanisme d'action de l'OA, son administration intraveineuse, sa fréquence unique d'injection ainsi que la pression des familles, les cliniciens ont souligné qu'il serait proposé à tous les patients admissibles. Cette modification augmente les coûts estimés.

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

- Intégration des nouveaux patients dans l'analyse : Par convention, l'INESSS considère qu'un nouveau patient amorçant un traitement chronique commencerait son traitement en milieu d'année. Cela n'a pas d'incidence sur l'OA, qui s'administre en une seule dose, mais cela diminue la durée de traitement de la première année chez les patients qui reçoivent de façon continue le nusinersen qu'il remplace. Ainsi, cette modification, appliquée seulement aux personnes nouvellement diagnostiquées, augmente les coûts estimés.

Deux limites à l'analyse ont de plus été relevées. Elles reposent sur l'absence actuelle de test de dépistage néonatal systématique. Si le coût lié à son déploiement était non différentiel, puisque celui-ci serait totalement indépendant de la décision de rembourser ou non l'OA, le nombre de nouveaux patients estimés au moyen des banques de données médico-administratives pourrait toutefois être sous-estimé. En effet, le dépistage dès la naissance pourrait conduire, sur la base du génotype, des patients présymptomatiques porteurs de trois copies du gène *SMN2* à être diagnostiqués et traités avant l'apparition des premiers symptômes et, donc, sans même avoir été hospitalisés dans les deux premières années de vie. Cependant, puisqu'une mutation ou une délétion biallélique du gène *SMN1* s'accompagne de symptômes manifestes qui surviennent généralement très tôt chez l'enfant, la sous-estimation du nombre de patients est vraisemblablement faible. Il convient de noter qu'en raison du coût très élevé de traitement par patient, la sous-estimation des coûts pourrait quant à elle être significative. La seconde limite relevée concerne les patients dont la première hospitalisation a lieu alors qu'ils sont âgés de 6 mois ou plus : alors que la date du diagnostic des 10 patients attendus n'est pas clairement établie, il est probable que tous n'auront pas accès à l'OA à la suite de l'analyse des risques et des bénéfices par les comités multidisciplinaires. Il est donc possible que l'analyse d'impact budgétaire soit surestimée chez ces patients.

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

Impacts budgétaires de l'inscription de Zolgensma^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement des enfants atteints d'AS causée par une mutation ou une délétion bi-allélique confirmée du gène *SMN1* et porteurs de deux ou trois copies du gène *SMN2* (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Enfants < 6 mois ^a	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Enfants ≥ 6 mois ^a	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Nombre de personnes	■	■	■	18
Enfants < 6 mois ^a	■	■	■	8
Enfants ≥ 6 mois ^a	■	■	■	10
IMPACT NET				
Établissements	■ \$	■ \$	■ \$	37 167 000 \$
Enfants < 6 mois ^a	■ \$	■ \$	■ \$	16 735 000 \$
Enfants ≥ 6 mois ^a	■ \$	■ \$	■ \$	20 432 000 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les moins élevés ^b			30 481 000 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^b			45 524 500 \$

AS : Amyotrophie spinale; SMN : Survie du moto neurone.

- a La répartition entre les catégories moins de 6 mois et 6 mois ou plus a été réalisée à partir de l'âge des cas connus au moment de leur hospitalisation, comme rapporté dans la base de données médico-administratives Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ÉCHO) de 2009 à 2019.
- b Les estimations les moins élevées et les plus élevées, respectivement, sont réalisées en tenant d'un nombre incident différent de nouveaux cas dans la première année uniquement, correspondant au nombre minimal (1 cas) et maximal (10 cas) des cas observés en une année dans les bases de données MED-ÉCHO de 2009 à 2019.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts en médicaments d'environ 37 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements au cours des trois premières années suivant l'inscription de l'OA. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 8 enfants âgés de moins de 6 mois et 10 enfants âgés de 6 mois ou plus seraient traités au cours de ces années. Il convient de préciser qu'environ ■ % de ces coûts surviendraient au cours de la première année et que ■ % de ces coûts concerneraient des enfants âgés de 6 mois ou plus.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'inscription de l'OA, dont le coût de traitement individuel est extrêmement élevé, représente un coût d'opportunité important pour le système de santé québécois. Au cours des trois premières années suivant son inscription, des coûts nets d'environ 37 M\$ sont attendus pour le traitement de 18 patients atteints de cette condition rare. Afin de mettre en perspective ces coûts déboursés et ce qu'ils représentent sur ces trois années, pour un très faible nombre d'établissements de santé, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription de l'OA. De plus, les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de thérapies spécialisées onéreuses sur la Liste des médicaments – Établissements leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

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

Coût d'opportunité lié à l'inscription de Zolgensma^{MC} – exemples comparatifs pour des coûts de 37 167 000 \$ au cours des trois premières années

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement des enfants atteints d'AS causée par une mutation ou délétion bi-allélique du gène <i>SMN1</i> et porteurs de deux ou trois copies du gène <i>SMN2</i>	2 064 833 \$ en coût additionnel moyen par patient	18 enfants
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 \$/heure	447 795 heures
Équivalent en nombre d'heures de prestation de services de réadaptation pour enfants – déficience motrice	95 \$/heure ^a	391 232 heures
Équivalent en nombre de jour-traitement à domicile pour nutrition parentérale	186 \$/jour ^b	199 823 jours
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 \$/place	497 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	496 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 \$/jour	154 220 jours

AS : Amyotrophie spinale; SMN1 : Survie du moto neurone 1; SMN2 : Survie du moto neurone 2.

a Selon les coûts unitaires moyens rapportés dans les rapports financiers annuels AS-471 des établissements de santé du Québec (2019-2020), pour le centre d'activités 6250 – Nutrition parentérale totale à domicile.

b Selon les coûts unitaires moyens rapportés dans les rapports financiers annuels AS-471 des établissements de santé du Québec (2019-2020), pour le centre d'activités 8030 – Réadaptation pour enfants – déficience motrice.

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

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

- L'AS est une maladie héréditaire neurodégénérative rare au cours de laquelle une dégénérescence des motoneurones cause une atrophie musculaire progressive. Chez les patients les plus sévèrement atteints, ces troubles peuvent mener à une insuffisance respiratoire et au décès.
- Plus les traitements pour l'AS sont administrés précocement, plus les gains observés chez les enfants possédant deux ou trois copies du gène *SMN2* sont importants.
- Il n'y a pas de test de dépistage génétique de la délétion du gène *SMN1* dans le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin; par conséquent, et à moins d'antécédents familiaux, les patients sont pris en charge lorsque la maladie a déjà causé des lésions irréversibles. L'introduction de ce test dans un tel programme pourrait entraîner une dépense en médicaments plus grande, notamment par la détection et la prise en charge de cas présymptomatiques, en plus d'augmenter l'usage de ressources en génétique (médicale et conseil).
- L'OA est le deuxième traitement modificateur de la maladie depuis l'ajout récent du nusinersen. Bien que ce dernier ait modifié le cours de la maladie, des besoins persistent quant à l'accès à un traitement dont l'administration serait moins invasive et qui permettrait d'éviter toute détérioration des fonctions bulbaires et motrices.

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

- L'OA est une thérapie qui permet de prolonger la survie, diminuer le recours à une assistance respiratoire et nutritionnelle et améliorer les fonctions motrices des enfants traités avant l'âge de 6 mois présentant deux ou trois copies du gène *SMN2*. La voie intraveineuse et la dose unique sont des avantages importants de l'OA par rapport au nusinersen.
- Aucune donnée de bonne qualité ne compare l'OA au nusinersen, ni ne permet de statuer sur leur utilisation en séquence.
- Une surveillance étroite de la fonction hépatique est requise. La prednisolone est administrée en association avec l'OA pendant quelques semaines, pour contrer l'élévation des transaminases. Ainsi, un risque accru d'infection potentiellement grave ou même de décès est appréhendé, surtout dans le premier mois.
- Davantage de données cliniques sont essentielles pour évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'OA chez les patients atteints d'AS.
- Il n'y a pas d'étude dont le but est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'OA chez les patients âgés de 6 mois ou plus. Toutefois, la possibilité qu'un patient atteint d'AS en voie de développer d'importants symptômes soit diagnostiqué après l'âge de 6 mois est bien réelle. Ainsi, l'accès au traitement pour ces enfants soulève un enjeu de justice et d'équité très important.
- Le coût d'une dose unique d'OA est d'environ █ \$.
- Bien qu'il ne soit pas possible d'évaluer adéquatement l'efficacité de l'OA comparativement au nusinersen, une comparaison des éléments cliniques et économiques propres à chacun fait notamment état de l'innocuité, qui est à l'avantage du nusinersen, puis des modalités d'administration et de ses répercussions sur l'utilisation des ressources, qui favorise l'OA.
- Il est attendu que parmi les patients ciblés (ayant moins de 2 ans, en vie et avec une hospitalisation), environ 95 % de ceux qui auraient reçu le nusinersen se verraient administrer l'OA. Ainsi, lors de la première année suivant son remboursement, █ patients recevant actuellement le nusinersen transféreraient à la thérapie génique. De ce nombre, █ seraient retirés de l'analyse du fait d'avoir gagné la loterie. L'incidence annuelle de l'AS est évaluée à █ patients au Québec.
- Il est attendu que 18 patients seraient traités par l'OA au cours des 3 premières années suivant son inscription, ce qui entraînerait une incidence budgétaire nette d'environ 37 M\$. Bien que cet impact puisse être sous-estimé advenant la mise en place d'un programme de dépistage néonatal, il pourrait également être surestimé si la balance des bénéfices et des risques était jugée défavorable par les comités multidisciplinaires pour certains patients âgés de 6 mois ou plus.
- Seul un très faible nombre d'établissements de santé serait impacté par l'inscription de l'OA.
- L'accès à l'OA aurait un impact favorable sur le système de santé en raison de son administration unique par voie intraveineuse, car il remplacerait, dans bien des cas, le nusinersen qui mobilise des ressources spécialisées et l'usage d'un plateau technique pour son administration intrathécale.
- L'évaluation de la pertinence d'un programme de dépistage néonatal est en cours.
- L'emballement médiatique sur la thérapie accroît les attentes des parents et met de la pression sur les cliniciens et le système de santé à offrir la thérapie. Cette situation est susceptible d'engendrer une méprise thérapeutique chez les parents d'enfants atteints, qui exigent une plus grande transparence à cet égard afin de mieux être informés.

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

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire l'onasemnogène abéparvovec (OA) sur la *Liste des médicaments - Établissements*, pour le traitement des enfants atteints de l'amyotrophie spinale 5q (AS).

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

Motifs de la position unanime

- L'OA procure des bénéfices neuromusculaires aux enfants atteints d'AS avec ou sans symptômes, âgés de moins de 6 mois au moment du traitement et présentant deux ou trois copies du gène *SMN2*.
- Son profil d'innocuité est acceptable chez les patients de moins de 6 mois, considérant le fardeau que représente cette maladie pour les patients et leurs familles.
- Des données préliminaires suggèrent que l'efficacité et l'innocuité de l'OA se maintiennent au moins jusqu'à 4,5 ans, bien qu'elles soient empreintes d'incertitude.
- Faute de données démontrant le bénéfice de l'administration du nusinersen après l'OA, il est raisonnable de ne pas la permettre. Toutefois, il ne serait pas équitable de bloquer l'accès à l'OA aux patients ayant déjà reçu du nusinersen.
- L'OA représente une option thérapeutique supplémentaire pour le traitement de l'AS. Comparativement au nusinersen, de meilleures données documentent son effet sur la fonction bulbaire et son administration est moins invasive.
- La pertinence de la mise en place d'un test de dépistage génétique de la mutation du gène *SMN1* au Québec est actuellement en évaluation.
- Un accès rapide au test de détection des anticorps anti-VAA9 est essentiel afin de maximiser les bénéfices de l'OA en maintenant des délais aussi courts que possible.
- Bien que la valeur thérapeutique de l'OA chez les enfants âgés de 6 mois ou plus ne soit pas satisfaite, l'absence d'un programme de dépistage néonatal au Québec retarde le diagnostic de l'AS et certains enfants ne sont pris en charge qu'après l'âge de 6 mois. Il est donc jugé éthiquement raisonnable de donner accès à l'OA à ces enfants, pour autant que ce soit dans un contexte d'analyse des risques et des bénéfices, au cas par cas, par un comité multidisciplinaire.
- Bien qu'une seule administration soit requise, l'OA est un médicament jugé extrêmement coûteux. En raison de l'absence de données d'efficacité et d'innocuité comparatives robustes, l'efficacité de l'OA comparativement au nusinersen n'a pas pu être évaluée adéquatement.
- L'OA étant une thérapie de remplacement, les ressources actuellement mobilisées en établissements de santé pour l'administration du nusinersen, considérables notamment avec l'usage d'un plateau technique et concentrées dans quelques centres hospitaliers, pourront être réallouées à d'autres prestations de services qui y sont offerts.
- L'incidence budgétaire sur trois ans de 37 M\$ est jugée élevée pour un si faible nombre de patients (18). La majorité de ces coûts (■ \$) surviendrait au cours de la première année suivant son inscription.

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

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'INESSS considère que le remboursement de l'OA pour le traitement des patients atteints d'AS avec mutation ou délétion biallélique du gène *SMN1* constituerait une décision responsable, juste et équitable, s'il était inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* avec une indication reconnue encadrant son utilisation, si un suivi clinique était réalisé et si le fabricant contribuait à réduire le fardeau économique pour le système de santé.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir des analyses, chaque réduction de 1 % du prix de l'OA diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$.
- Une fois les analyses complétées, de l'information additionnelle est parvenue à l'INESSS de la part du réseau. Elle fait état d'un enfant supplémentaire, âgé de plus de 6 mois, qui a reçu un traitement par l'OA. Lorsque le retrait de ce patient est considéré dans les estimations de l'analyse d'impact budgétaire, il apparaît que les coûts nets attendus au cours des 3 prochaines années seraient plutôt de ■ \$, et ce, pour le traitement de 17 patients.
- Les données cliniques ne portant que chez les enfants âgés de moins de 6 mois, l'INESSS est d'avis que pour ceux de 6 mois ou plus, le développement de la preuve relative à la valeur thérapeutique doit se poursuivre et incombe au fabricant. Il doit donc produire des données afin de démontrer l'efficacité et l'innocuité de l'OA chez ce sous-groupe d'enfants. Les données collectées dans le cadre d'un essai clinique ou en contexte de vie réelle (*real world data*) devraient minimalement porter sur l'effet du médicament sur la survie sans événement, les fonctions motrices et bulbaires, ainsi que sur les effets indésirables, notamment ceux liés à la réaction immunitaire et à l'utilisation des corticostéroïdes.
- Comme relevé dans l'état des connaissances portant sur l'implantation des technologies innovantes ([INESSS 2020](#)), il existe un coût d'opportunité irrévocable lorsque les coûts initiaux d'un traitement ne sont compensés que par des avantages de santé observables à long terme, ce qui constitue le cas présent. Des modèles de paiement alternatifs pourraient être considérés afin de distribuer le risque financier dans le temps. Le modèle de paiement retenu pourrait ne pas exiger du payeur de prendre la totalité du risque dès l'administration du traitement, pour tous les patients, indépendamment de l'évolution future de leur réponse au traitement et de l'effet escompté sur leur qualité de vie. Si ce constat est vrai pour les patients âgés de moins de 6 mois, cela l'est encore plus pour ceux âgés de 6 à 24 mois, représentant 55 % de l'impact budgétaire net et pour lesquels il n'y a aujourd'hui aucune donnée probante. L'INESSS n'ayant pas été en mesure de réaliser une analyse d'efficience à partir des données disponibles, des méthodes de mitigation du risque autre que l'estimation du juste prix à l'administration ou d'un rabais associé au volume de patients traités devraient donc être explorées. Il pourrait s'agir, par exemple, de lisser le prix sur plusieurs années jusqu'à un montant maximal ou d'assumer, dans l'attente de données probantes, le risque financier seulement pour la population satisfaisant la valeur thérapeutique. D'autres pistes visant à réduire l'incertitude économique existent, telles que transformer le prix d'un produit en montants périodiques similaires à son comparateur (Ten Ham 2020) ou s'inspirer de diverses options de tarification proposées par le Institute for Clinical and Economic Review (ICER) dans sa réflexion sur la valorisation de l'innovation en santé (ICER 2020) ou par l'INESSS ([INESSS 2020](#)). Ces diverses options ne sont pas mutuellement exclusives entre elles et peuvent être combinées en séquence. Parmi les options listées, la tarification en fonction de l'atteinte d'objectifs et la tarification basée sur la récupération des coûts réels de recherche et développement pourraient être applicables,

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

considérant l'ampleur des incertitudes touchant tant l'efficacité de l'OA, que son innocuité à long terme.

Spinraza^{MC}

Advenant l'inscription de Zolgensma^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des enfants atteints d'AS, l'INESSS recommande au ministre de modifier les indications reconnues de Spinraza^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* en raison de l'absence de données de bonne qualité démontrant les bénéfices d'administrer le nusinersen aux enfants ayant été traités par l'OA. Les indications reconnues deviendraient les suivantes :

- ◆ pour le traitement de l'amyotrophie spinale 5q confirmée par un test génétique montrant une mutation ou une délétion du gène *SMN1* chez les enfants présymptomatiques, soit ceux qui ne présentent pas de symptômes et qui sont susceptibles de développer le type I, II ou III de la maladie.

Les autorisations sont données pour une dose maximale de 12 mg par injection à raison de 4 doses au cours des 2 premiers mois du traitement, puis d'une dose d'entretien tous les 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement par l'absence de ventilation invasive permanente pendant 16 heures ou plus par jour et pendant plus de 21 jours consécutifs, en dehors d'un épisode aigu réversible.

La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

Il est à noter que le nusinersen n'est pas autorisé pour les personnes ayant déjà été traitées par l'onasemnogène abéparavec.

- ◆ pour le traitement de l'amyotrophie spinale 5q de type I, II ou III confirmée par un test génétique montrant une mutation ou une délétion du gène *SMN1*.

Lors de l'instauration du traitement, la personne doit :

- présenter des symptômes de la maladie;
et
- ne pas dépendre d'une ventilation invasive permanente pendant 16 heures ou plus par jour et pendant plus de 21 jours consécutifs, sauf si elle est liée à un épisode aigu réversible.

Les autorisations sont données pour une dose maximale de 12 mg par injection à raison de 4 doses au cours des 2 premiers mois du traitement, puis d'une dose d'entretien tous les 4 mois.

La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois. Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer l'absence de ventilation invasive permanente pendant 16 heures ou plus par jour et pendant plus de 21 jours consécutifs, en dehors d'un épisode aigu réversible.

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

Il est à noter que le nusinersen n'est pas autorisé pour les personnes ayant déjà été traitées par l'onasemnogène abéparvec.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, et coll.** AVXS-101 (onasemnogene abeparvec) for SMA1: Comparative study with a prospective natural history cohort. *J Neuromuscul Dis* 2019;6(3):307-17.
- **Ara R, Brazier JE.** Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health* 2010;13(5):509-18.
- **ClinicalTrials.** A study of nusinersen among participants with spinal muscular atrophy who received onasemnogene abeparvec. Disponible à <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04488133>.
- **Dabbous O, Maru B, Jansen JP, et coll.** Survival, motor Function, and motor milestones: Comparison of AVXS-101 relative to nusinersen for the treatment of infants with spinal muscular atrophy type 1. *Adv Ther* 2019;36:1164-76.
- **Day JW, Chiriboga CA, Crawford TO, et coll.** Onasemnogene abeparvec gene therapy for spinal muscular atrophy type 1: Completed phase 3 US study (STR1VE) efficacy and safety. Muscular dystrophy association (MDA) clinical and scientific conference, virtual poster session. 2020.
- **Delhove J, Osenk I, Prichard I, et coll.** Public acceptability of gene therapy and gene editing for human use: A systematic review. *Human Gene Therapy* 2020;31(1 and 2).
- **Domenger C, Grimm D.** Next-generation AAV vectors—do not judge a virus (only) by its cover. *Hum Mol Genet* 2019;28(R1):R3-14.
- **Finkel R, Castro D, Farrar M, et coll.** Longer-term assessment of nusinersen safety/efficacy in infantile-onset spinal muscular atrophy: interim analysis of SHINE. *J Neuromuscul Dis* 2018.S377.
- **Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, et coll.** Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical. *Neurology* 2014;83(9):810-7.
- **Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et coll.** Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy ENDEAR. *N Engl J Med* 2017;377(18):1723-32.
- **Gregoretto C, Ottonello G, Chiarini Testa MB, et coll.** Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. *Pediatrics* 2013;131(5):e1509-14.
- **Hoffman-Andrews L, Mazzoni R, Pacione M, et coll.** Attitudes of people with inherited retinal conditions toward gene editing technology. *Mol Genet Genomic Med* 2019;7:e803.
- **Institute for clinical and economic review (ICER).** Alternative Policies for Pricing Novel Vaccines and Drug Therapies for COVID-19. White Paper. 2020.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Spinraza^{MC}- Amyotrophie spinale 5q. Québec, Qc: INESSS;2018. Disponible à https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Janvier_2019/Spinraza_2018_12.pdf.
- **Kaemmerer WF.** How will the field of gene therapy survive its success? *Bioeng Transl Med* 2018;3:166–77.
- **Kirschner J, Butoianu N, Goemans, N et coll.** European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 2020; 28: 38–43s
- **Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et coll.** Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3(2):132–45.
- **Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et coll.** Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 2017;82(6):883-91.
- **Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et coll.** Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377(18):1713–22.
- **Mendell JR, Shell R, Lehman KJ, et coll.** Gene therapy in spinal muscular atrophy type 1: Long-term follow-up from the onasemnogene abeparvec phase 1 clinical trial. Muscular dystrophy association (MDA) clinical and scientific conference, online. 2020.

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

- **Mercuri E, Baranello G, Servais L, et coll.** Onasemnogene Apeparvovec Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy Type 1: Phase III Study Update (STR1VE-EU). 2020 International annual congress of the world muscle society, virtual poster session.
- **Nidetz NF, McGee MC, Tse LV, et coll.** Adeno-associated viral vector-mediated immune responses: Understanding barriers to gene delivery. *Pharmacol Ther* 2020;207: 107453.
- **Organisation mondiale de la santé (OMS).** Les graphiques de croissance de l'OMS. [En ligne. Page consultée : le 3 septembre 2020]. https://www.cdc.gov/growthcharts/who_charts.htm#The%20WHO%20Growth%20Charts.
- **Ten Ham RMT, Klungel OH, Leufkens HGM, et coll.** A Review of Methodological Considerations for Economic Evaluations of Gene Therapies and Their Application in Literature. *Value Health* 2020;23(9):1268-80.
- **Strauss KA, Farrar MA, Swoboda KJ, et coll.** Onasemnogene Apeparvovec in presymptomatic spinal muscular atrophy: SPR1NT study update as of 31 Dec 2019. Muscular dystrophy association (MDA) clinical and scientific conference, virtual poster session. 2020.
- **Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, et coll.** Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):124-38.
- **White W.** A rare disease patient/caregiver perspective on fair pricing and access to gene-based therapies. *Gene Therapy* 2019; Nov 13. <https://doi.org/10.1038/s41434-019-0110-7>.
- **Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Forrest E, et coll.** A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci* 1997;146(1):67-72.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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