

## PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

(finale)

### **VORETIGÈNE NÉPARVOVEC (LUXTURNA — NOVARTIS PHARMA CANADA)**

Indication : perte de vision, dystrophie rétinienne héréditaire

#### **RECOMMANDATION**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du voretigène néparvec dans le traitement des patients qui ont une perte de vision due à une dystrophie rétinienne héréditaire (DRH) causée par des mutations bialléliques du gène codant pour la protéine de 65 kDa de l'épithélium pigmentaire rétinien (RPE65), seulement si les conditions suivantes sont remplies :

#### **Conditions de remboursement**

##### **Critère d'instauration**

1. Chez le patient qui répond à tous les critères ci-dessous :
  - 1.1. Mutations bialléliques du gène *RPE65*, confirmées par un laboratoire autorisé qui utilise des méthodes d'analyse validées.
  - 1.2. Nombre suffisant de cellules rétinienne viables, établi par un spécialiste des maladies héréditaires de la rétine.
  - 1.3. Âge : quatre ans ou plus.
  - 1.4. Acuité visuelle inférieure à 20/60 (pour les deux yeux) ou champ visuel inférieur à 20 degrés sur quelque méridien (pour les deux yeux), mesuré par l'isoptère III-4e ou l'équivalent.

##### **Conditions de prescription**

1. Un seul traitement par œil au cours de la vie du patient.
2. La sélection des patients et les évaluations avant et après les injections doivent être effectuées par un spécialiste du traitement des maladies rétinienne héréditaires.
3. Le traitement par le voretigène néparvec devrait être administré par un chirurgien spécialiste de la rétine ayant de l'expérience dans l'administration d'injections sous-maculaires et la prise en charge des complications associées.

##### **Condition relative au prix**

1. Une baisse de prix.

|                       |  |
|-----------------------|--|
| Gamme de produits :   | Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament |
| Version :             | 1.0  |
| Date de publication : | Novembre 2020  |
| Longueur du rapport : | 10 pages   |

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

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

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

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

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

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

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

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

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

**L'ACMTS** : L'ACMTS est un organisme indépendant sans but lucratif dont le mandat est de fournir aux décideurs du système de santé canadien des preuves objectives leur permettant de prendre des décisions éclairées concernant l'usage optimal des médicaments, des dispositifs médicaux et des procédures cliniques au sein de notre système de santé.

**Financement** : L'ACMTS est subventionnée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

# VORETIGÈNE NÉPARVOVEC (LUXTURNA — NOVARTIS PHARMA CANADA)

Indication : perte de vision, dystrophie rétinienne héréditaire

## Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du voretigène néparovec dans le traitement des patients qui ont une perte de vision due à une dystrophie rétinienne héréditaire (DRH) causée par des mutations bialléliques du gène codant pour la protéine de 65 kDa de l'épithélium pigmentaire rétinien (RPE65), seulement si les conditions suivantes sont remplies :

### Conditions de remboursement

#### Critère d'instauration

1. Chez le patient qui répond à tous les critères ci-dessous :
  - 1.1. Mutations bialléliques du gène *RPE65*, confirmées par un laboratoire autorisé qui utilise des méthodes d'analyse validées.
  - 1.2. Nombre suffisant de cellules rétinienne viables, établi par un spécialiste des maladies héréditaires de la rétine.
  - 1.3. Âge : quatre ans ou plus.
  - 1.4. Acuité visuelle inférieure à 20/60 (pour les deux yeux) ou champ visuel inférieur à 20 degrés sur quelque méridien (pour les deux yeux), mesuré par l'isoptère III-4e ou l'équivalent.

#### Conditions de prescription

1. Un seul traitement par œil au cours de la vie du patient.
2. La sélection des patients et les évaluations avant et après les injections doivent être effectuées par un spécialiste du traitement des maladies rétinienne héréditaires.
3. Le traitement par le voretigène néparovec devrait être administré par un chirurgien spécialiste de la rétine ayant de l'expérience dans l'administration d'injections sous-maculaires et la prise en charge des complications associées.

#### Condition relative au prix

1. Une baisse de prix.

## Motifs de la recommandation

1. Un essai clinique randomisé (ECR) de phase III, à devis ouvert (étude 301, N = 31), a évalué l'efficacité et l'innocuité d'injections séquentielles sous-rétiniennes de voretigène néparovec dans chaque œil, chez des patients ayant reçu un diagnostic d'amaurose congénitale de Leber (ACL) due à des mutations du gène *RPE65*. Le voretigène néparovec a entraîné une amélioration statistiquement significative de la vision fonctionnelle dans des conditions de faible luminosité, mesurée par le test de mobilité en ambiance lumineuse variable (en anglais, *multi-luminance mobility testing* – MLMT) un an après le traitement, comparativement au traitement symptomatique optimal (TSO) (différence entre les groupes quant aux changements du score obtenu au test MLMT en vision binoculaire par rapport aux valeurs de départ : 1,6 [IC à 95 % de 0,72 à 2,41;  $p = 0,001$ ]). Cette amélioration de la vision fonctionnelle devrait être considérée comme importante par les patients. Le voretigène néparovec a également entraîné une amélioration statistiquement significative du seuil de sensibilité à la lumière plein champ (en anglais, *full-field sensitivity threshold* – FST) un an après le traitement (différence moyenne entre les groupes : -2,11 unités log, IC à 95 % de -3,19 à -1,04;  $p < 0,001$ ).
2. Le CCEM note qu'il existe un besoin non comblé pour un traitement pharmaceutique ou chirurgical de la perte de vision due à la DRH provoquée par des mutations bialléliques confirmées du gène *RPE65*, et le voretigène néparovec est le premier traitement approuvé au Canada qui cible le mécanisme sous-jacent de la maladie.
3. À la lumière de la nouvelle analyse du modèle économique présenté par le fabricant, réalisée par l'ACMTS, le voretigène néparovec est associé à un rapport cout/efficacité différentiel (RCED) de 200 477 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée, par rapport au TSO. Toutefois, cette estimation comporte une incertitude importante puisque la majorité des avantages modélisés surviennent après la période pour laquelle les données cliniques sont disponibles. Les estimations cliniques de l'évolution naturelle de la maladie et de l'efficacité du traitement sont incertaines et le modèle est sensible à la durée prévue des effets thérapeutiques. D'après la nouvelle analyse de l'ACMTS, il faudrait réduire le prix de plus de 74 % pour obtenir des RCED inférieurs à 50 000 \$ par AVAQ.

## Considérations sur la mise en œuvre

- Les tests génétiques nécessaires pour confirmer la présence de mutations bialléliques du gène *RPE65* pourraient ne pas être offerts dans l'ensemble des provinces et des territoires. Comme on ne sait pas dans quelle mesure ces analyses sont offertes et pour éviter d'accroître la charge financière du système public de soins de santé, le CCEM propose que le promoteur veille à l'offre et au financement des tests afin de favoriser la mise en œuvre du remboursement du voretigène néparovec.
- La mesure des cellules rétinienne viables n'est pas facile à réaliser, et il n'existe ni étalon de référence ni seuil de cellules rétinienne viables qui permettent de définir objectivement le critère déterminant le nombre suffisant de cellules rétinienne viables. Compte tenu de la variabilité et de la subjectivité inhérente du nombre suffisant de cellules rétinienne viables, le CCEM recommande que la présence d'un nombre suffisant de cellules rétinienne viables soit confirmée, chaque fois que possible, par au moins deux ophtalmologistes spécialisés dans la prise en charge des maladies rétinienne héréditaires. Le nombre de spécialistes permettant de mettre en œuvre cette recommandation pouvant être insuffisant dans certains territoires de compétence, les régimes publics d'assurance médicaments devraient envisager la faisabilité d'une approche pancanadienne. On pourrait ainsi tabler sur l'expérience clinique concentrée dans des régions administratives plus vastes en mettant sur pied un groupe d'experts ou un comité centralisé, formés de spécialistes des maladies de la rétine, qui pourraient évaluer le nombre suffisant de cellules rétinienne viables.
- L'analyse économique relève une importante incertitude concernant le rapport cout/efficacité du voretigène néparovec, due surtout à l'efficacité à long terme incertaine du traitement, comme le confirme l'observation selon laquelle les résultats pharmacoéconomiques sont extrêmement sensibles aux hypothèses relatives à la durée prévue de l'effet thérapeutique du voretigène néparovec. Étant donné l'ampleur de l'incertitude qui entoure le rapport cout/efficacité de ce produit et le cout extrêmement élevé de ce traitement, les autorités sanitaires pourraient envisager d'établir des ententes quant au remboursement de ce produit pour atténuer le risque financier à long terme encouru par les payeurs publics.

## Points de discussion

- Les patients plus jeunes pourraient mieux répondre au traitement que les patients adultes, probablement à cause de l'atteinte oculaire plus étendue observée habituellement chez les adultes atteints de DRH; cependant, les cliniciens experts consultés par l'ACMTS sont d'avis que ce n'est pas l'âge, mais plutôt la présence d'un nombre suffisant de cellules rétinienne viables, qui constitue un critère approprié pour déterminer si le traitement par le voretigène néparovec peut convenir à certains patients.
- Il n'existe ni étalon de mesure ni seuil sur lesquels s'appuyer pour définir objectivement le critère relatif au nombre suffisant de cellules rétinienne viables. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS indiquent qu'on ne peut appliquer de seuil numérique universel pour toutes les technologies et les générations de tomographie par cohérence optique (TCO). Dans la pratique clinique, la présence d'un nombre suffisant de cellules rétinienne viables sera déterminée par le médecin traitant à l'aide d'examen de TCO qui mesurent la zone de photorécepteurs viables restants, auxquels s'ajoutent des tests de l'acuité et de la fonction visuelle. Puisqu'il n'existe pas de définition universellement acceptée du nombre suffisant de cellules rétinienne viables, le CCEM recommande qu'on demande à au moins deux spécialistes des maladies rétinienne héréditaires de confirmer la présence d'un nombre suffisant de cellules rétinienne viables.
- Le CCEM s'est demandé si l'incertitude concernant l'amplitude de la différence du score obtenu au MLMT entre le groupe sous voretigène néparovec et le groupe témoin de l'étude 301 peut être considérée comme cliniquement significative. Le promoteur a indiqué que le changement moyen d'un seul niveau de luminosité a été considéré comme cliniquement significatif. Toutefois, selon l'Agence européenne des médicaments, tout changement cliniquement significatif du score obtenu au MLMT avec le voretigène néparovec devrait être supérieur à un seul niveau de luminosité, alors que pour la FDA, un changement cliniquement significatif de ce score devait être d'au moins deux niveaux. De plus, les scores au MLMT pourraient sous-estimer l'effet du traitement par le voretigène néparovec à cause d'un éventuel effet de plafonnement. En effet, les patients qui, au départ, ont passé le test au second niveau de luminosité le plus bas ne pouvaient atteindre qu'une amélioration d'une unité au maximum.
- La durée de l'effet du traitement par le voretigène néparovec est également incertaine. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS indiquent qu'il est prévu que la réponse au traitement diminue au fil du temps. Les améliorations observées avec le voretigène néparovec après un an ont semblé se maintenir pendant un laps de temps allant jusqu'à quatre ans; cependant, la portée de ces données est limitée par le devis ouvert de l'essai, l'absence d'un comparateur et le manque d'analyse statistique un an après la randomisation.
- Les tests génétiques et la consultation génétique pourraient ne pas être offerts dans certains territoires de compétence, ce dont il faut tenir compte dans le cas d'une maladie qui exige un diagnostic moléculaire, et à la lumière de l'incertitude concernant l'accessibilité de ces tests partout au Canada.

- Bien que le profil risques-avantages semble acceptable, des événements indésirables graves (EIG) liés au mode d'administration du voretigène néparvovec pourraient survenir chez certains patients.
- Étant donné la nature évolutive de la DRH, qui entraîne une perte de vision permanente et l'apparition fréquente de symptômes pendant l'enfance, l'absence d'autres options de traitement, la rareté de la maladie et les bienfaits sociétaux possibles du traitement par le voretigène néparvovec, le CCEM se demande si les autorités sanitaires ne devraient pas tenir compte de ces aspects lors de décisions relatives au remboursement et à la mise en œuvre. Il indique également que ces aspects devraient faire l'objet d'un examen plus approfondi à la lumière du fort degré d'incertitude qui entoure l'efficacité à long terme du voretigène néparvovec.

## Contexte

Santé Canada a approuvé l'indication du voretigène néparvovec dans le traitement de la perte visuelle provoquée par la DRH due à des mutations bialléliques confirmées du gène *RPE65* chez les adultes et les enfants qui présentent un nombre suffisant de cellules rétinienne viables. Le voretigène néparvovec est une thérapie génique vectorielle visant à introduire une copie normale du gène codant pour la protéine RPE65 humaine dans les cellules rétinienne de personnes présentant un taux de protéine RPE65 biologiquement active réduit ou nul. Il est offert sous la forme d'un concentré de vecteurs génomiques par ml de solution destinée à des injections sous-rétiniennes. Santé Canada a approuvé la dose de  $1,5 \times 10^{11}$  vecteurs génomiques (vg) pour chaque œil.

## Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le CCEM a pris en considération l'information suivante préparée par l'ACMTS : une revue systématique d'un seul ECR sur le voretigène néparvovec et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du promoteur. Il a également pris en compte l'opinion de cliniciens experts spécialistes du traitement de la DRH et les commentaires de groupes de défense des intérêts des patients à propos des résultats du traitement et d'aspects importants pour les patients.

### Résumé des observations de patients

Dans le cadre de cette revue, on a reçu une présentation rédigée conjointement par Vaincre la cécité Canada (VCC), le Conseil canadien des aveugles, la Fondation INCA et Réadaptation en déficience visuelle Canada. La présentation porte principalement sur une enquête (N = 537); l'analyse a été effectuée par VCC et la présentation a été élaborée collectivement par toutes les organisations participantes. Voici les grandes lignes des commentaires recueillis :

- Les patients affirment que leur vue interfère dans une certaine mesure avec la plupart de leurs activités quotidiennes, notamment la mobilité et la capacité de se déplacer, les loisirs et les passe-temps, les relations sociales et les interactions avec autrui, les soins de son apparence, la lecture de livres ou de journaux et l'utilisation du téléphone ou de la tablette.
- Les patients se soucient de l'aggravation de leur trouble et doivent surmonter les défis posés par leurs activités quotidiennes, notamment l'éducation de leurs enfants, les longs délais nécessaires pour obtenir un rendez-vous, l'anxiété et l'incertitude concernant l'avenir et les répercussions de leur maladie sur leur famille et, parfois, l'incidence négative du manque d'un travail ayant un sens, d'instruction ou de vie sociale.
- Aucun traitement pharmacologique ou chirurgical n'est décrit dans le compte rendu collectif transmis par les patients. Cependant, ceux-ci disposent pour leurs activités quotidiennes d'un large éventail de modifications ou d'aides, comme des cannes, des loupes et des ordinateurs spécialisés.
- Les patients ont exprimé leur souhait d'obtenir un traitement qui puisse les guérir complètement, leur procurer de meilleures vision et mobilité nocturnes ou des moyens leur permettant d'améliorer leurs activités quotidiennes, comme les interactions sociales, le maintien de relations personnelles, le travail et les études. La plupart des patients interrogés indiquent que si les traitements pouvaient juste améliorer leur vision et leur mobilité nocturnes, leur qualité de vie globale serait améliorée. De nombreux répondants affirment aussi que si un traitement pouvait au moins arrêter la progression de la perte de vision, il leur serait utile.

### Essais cliniques

La revue systématique effectuée par l'ACMTS porte sur l'étude 301 (N = 31), un ECR de phase III à devis ouvert, conçu pour évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une injection sous-rétinienne bilatérale séquentielle de voretigène néparvovec, chez des patients ayant

reçu un diagnostic d'ACL due à des mutations du gène *RPE65*. La randomisation a été effectuée dans un rapport de deux à un de l'intervention (voretigène néparvovec) contre témoin, et s'est appuyée sur une méthodologie en groupes stratifiés selon l'âge (> 10 ans contre < 10 ans) et le niveau de passage d'un test de mobilité (passage à > 125 lux contre < 125 lux), effectué au moment de la sélection. Au total, 31 patients de deux centres des États-Unis (des patients étrangers, dont un Canadien, ont également été admis) ont été répartis au hasard dans deux groupes : un groupe a reçu le voretigène néparvovec (n = 21) et l'autre était le groupe témoin (n = 10). Les patients répartis dans le groupe sous voretigène néparvovec ont reçu une dose de  $1,5 \times 10^{11}$  vg de voretigène néparvovec dans chaque œil; les injections sous-rétiniennes non simultanées ont été administrées à 18 jours ou moins (12 jours  $\pm$  6 jours) d'intervalle. Les patients répartis dans le groupe témoin n'ont pas reçu de voretigène néparvovec, d'injection simulée ou de corticostéroïdes pendant au moins un an à partir des évaluations de départ. À la suite d'analyses répétées de la fonction visuelle et rétinienne, notamment des tests de mobilité, à un mois, trois mois, six mois et un an, des patients du groupe témoin sont passés au groupe de traitement et ont reçu des injections non simultanées de  $1,5 \times 10^{11}$  vg de voretigène néparvovec dans chaque œil (en l'espace de 18 jours), un an après la randomisation, dans la mesure où ils remplissaient encore les critères d'admission. Deux patients ont été retirés prématurément de l'étude : l'un d'entre eux, qui avait été assigné au groupe sous voretigène néparvovec, a été retiré par le chercheur avant de recevoir le médicament à l'étude alors que l'autre, assigné au groupe témoin, a retiré son consentement. Tous les autres patients ont mené l'étude à terme tout au long de la première année.

Les principales limites de l'étude 301 sont son devis ouvert et un déséquilibre entre les caractéristiques des patients du groupe sous voretigène néparvovec et celles des patients du groupe témoin, notamment l'âge et l'acuité visuelle. Les scores obtenus au MLMT pourraient sous-estimer l'effet du traitement par le voretigène néparvovec à cause d'un effet de plafonnement possible chez les patients qui, ayant passé initialement le test au second niveau de luminosité le plus bas, n'ont pu atteindre qu'une amélioration d'une unité au maximum. En outre, le MLMT a été mis au point par le promoteur et il reste une certaine incertitude quant à la définition acceptée d'une amélioration pertinente sur le plan clinique.

## Critères d'évaluation

L'ACMTS établit les critères d'évaluation a priori dans le protocole de sa revue systématique. Parmi ces critères, le CCEM a porté son attention sur la vision fonctionnelle, la fonction visuelle et le questionnaire sur la fonction visuelle.

- Vision fonctionnelle
  - MLMT — Le MLMT mesure la capacité du patient de se déplacer sur un parcours d'obstacles sous divers niveaux de luminosité ambiante, dont des luminosités très faibles. Une personne ayant une vision de 20/20 réalisera le parcours à 1 lux sans commettre d'erreur ou avec un nombre minimal d'erreurs. Ce niveau correspond à la quantité de lumière émise lors d'une nuit d'été sans lune ou à l'intérieur, par une veilleuse. À l'autre extrémité de l'échelle, on a une intensité lumineuse de 400 lux, ce qui équivaut au niveau de luminosité qu'on trouverait dans une pièce bien éclairée. Pour passer le MLMT, il fallait réaliser le parcours à un niveau de luminosité donné en moins de trois minutes, en faisant moins de quatre erreurs. Le test présentait 12 configurations de parcours afin de réduire les effets de l'apprentissage. La précision et la vitesse de réalisation du test ont été évaluées à sept niveaux de luminosité standardisés (1, 4, 10, 50, 125, 250 et 400 lux). On a assigné pour chaque niveau un score discret allant de -1 à 6, les niveaux de luminosité les plus bas correspondant aux scores les plus élevés (un score de -1 correspondait à plus de 400 lux et un score de 6 à 1 lux). Le test de départ servait à établir le plus faible niveau de luminosité auquel chacun des patients pouvait passer le MLMT; l'évolution du score est ensuite mesurée par rapport aux valeurs initiales. Un changement positif du score indiquait que le test avait été passé à un niveau de luminosité plus faible. Selon le promoteur, un changement moyen d'un niveau était considéré comme cliniquement significatif. Toutefois, selon la FDA des É.-U., un changement de score de 1 au MLMT pourrait représenter une fluctuation de fond qu'on observerait autant dans le groupe traité que dans le groupe témoin, et, pour qu'un changement de score puisse être considéré comme cliniquement significatif, il doit être de deux ou plus.
- Fonction visuelle
  - FST — Le FST mesure la sensibilité à la lumière de tout le champ visuel et il vise à établir le plus faible niveau de brillance d'un signal lumineux décelé par le patient. Lors de ce test, on présente à la personne des signaux lumineux de divers niveaux de luminosité (bande couvrant environ 80 décibels [dB]) et on lui demande d'appuyer sur un bouton lorsqu'elle voit le stimulus lumineux. Les résultats du FST sont exprimés en dB, qu'on convertit ensuite en  $\log_{10}$  (cd.s/m<sup>2</sup>) pour adapter les diverses tables de conversion des dB. Des valeurs faibles de dB et de cd.s/m<sup>2</sup> indiquent une meilleure sensibilité, tout comme des valeurs  $\log_{10}$  (cd.s/m<sup>2</sup>) négatives. Aucune donnée probante dans la revue de la documentation ne confirme la



validité des résultats ni la réactivité nécessaire chez les patients ayant un diagnostic de DRH ou d'autres troubles. Pour le FST, le promoteur signale une différence minimale importante (DMI) de 10 dB ou un changement de 1 log.

- Acuité visuelle (AV) — Le test d'AV mesure la capacité de l'œil à distinguer les formes et les détails des objets, appelés optotypes (lettres de tailles et de contrastes standardisés, présentées à la personne qui passe le test d'AV), affichés à une distance établie. Dans l'étude 301, l'AV a été mesurée à l'aide d'une carte oculaire ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*). Les cartes ETDRS permettent d'établir un score LogMAR (logarithme de l'angle minimum de résolution), adapté à l'analyse statistique, chaque lettre correspondant à une valeur de score de 0,02 unité log. Selon les renseignements présentés par le promoteur, une amélioration de 0,1 en LogMAR correspond à l'amélioration de cinq lettres (ou l'équivalent d'une ligne) sur une carte ETDRS. Notamment, une baisse du score LogMAR représente une amélioration de l'AV. Pour les patients ayant participé à l'étude 301, qui n'ont pas réussi à déchiffrer correctement les lettres de la ligne contenant les lettres les plus grosses de la carte ETDRS, on a effectué les mesures de l'AV sans carte, en leur demandant de compter les doigts et en évaluant la perception des mouvements de la main, la perception de la lumière et la perception de l'absence de lumière. Pour les mesures de l'AV sans carte, on a assigné des valeurs LogMAR à l'aide de l'échelle adaptée de Holladay et coll. On n'a pas trouvé dans la documentation de DMI adaptée à l'échelle ETDRS. Une étude portant sur des patients atteints d'œdème maculaire a estimé qu'un changement significatif sur l'échelle ETDRS doit habituellement être supérieur au déchiffrement correct de trois lignes (15 lettres, ou l'équivalent de 0,3 LogMAR). Lors de son analyse médicale du voretigène néparovec, la FDA a considéré qu'une amélioration de 0,3 LogMAR (soit  $\leq -0,3$  LogMAR) était cliniquement significative.
- Questionnaire sur la fonction visuelle
  - Questionnaire sur la fonction visuelle-25 (VFQ-25) — Le VFQ-25 est la version à 25 items du questionnaire original à 51 items du National Eye Institute. Il est offert dans un format pouvant être autoadministré ou administré par un intervieweur. Les réponses au questionnaire fournies par les patients permettent de mesurer les effets de la déficience visuelle et des symptômes visuels sur des domaines de l'état général de santé, tels que le bien-être émotionnel et le fonctionnement social, en plus des activités de la vie quotidienne. Le VFQ utilisé lors de l'étude 301 a été modifié par l'équipe de chercheurs pour évaluer les activités de la vie quotidienne qui dépendaient de la vision, ou qui contenaient un élément visuel, en excluant les items relatifs à la qualité de vie liée à la santé (QVLS). Ces modifications ont été effectuées pour adapter le questionnaire à la déficience visuelle associée à la DRH et pour permettre l'admission des enfants à l'étude. Le système de pointage a également été modifié à cause de la difficulté perçue d'évaluer ces activités sur une échelle numérique de 0 à 10 (0 correspondant à l'activité la plus difficile), avant de prendre en ligne de compte la moyenne des réponses visant à déterminer le score numérique de chaque personne. La version modifiée du VFQ n'a pas fait l'objet d'une évaluation psychométrique. La DMI n'a pas été évaluée avec la version modifiée de l'échelle ni n'a pu être retrouvée par une recherche dans la documentation. Compte tenu des modifications apportées au VFQ d'origine, on a considéré que les DMI trouvées dans la documentation pour cette mesure ne pouvaient être directement généralisables à la version utilisée lors de l'étude 301.

Le critère d'évaluation principal de l'étude 301 était le changement de l'acuité visuelle mesurée par le MLMT après un an, par rapport aux valeurs de départ. Les critères d'évaluation secondaires étaient le changement du FST après un an par rapport aux valeurs de départ, le changement du score au MLMT pour le premier œil assigné après un an par rapport aux valeurs de départ et le changement moyen du score d'AV mesuré pour les deux yeux par rapport aux valeurs de départ.

## Efficacité

Le changement moyen (écart-type) du score au MLMT en vision binoculaire après un an a été de 1,8 (1,1) pour le groupe sous voretigène néparovec et de 0,2 (1,0) pour le groupe témoin. La différence quant au changement par rapport aux valeurs de départ pour le MLMT en vision binoculaire entre le groupe sous voretigène néparovec et le groupe témoin après un an a été de 1,6 (IC à 95 % de 0,72 à 2,41;  $p = 0,001$ ), ce qui est une différence statistiquement significative en faveur du voretigène néparovec; toutefois, la différence entre les deux groupes n'a pas dépassé 2 points. Du groupe sous voretigène néparovec, 11 patients (52 %) ont présenté un changement de score de 2 ou plus au MLMT (différence considérée comme significative par la FDA). Par comparaison, un seul patient (10 %) du groupe témoin a connu un changement de score de 2, et aucun patient du groupe témoin n'a présenté un changement de score supérieur à 2. Alors que 62 % des patients du groupe sous voretigène néparovec ont obtenu un score de 6 au MLMT (le plus haut score possible) après l'administration du voretigène néparovec, aucun des patients du groupe témoin n'a présenté un tel score. L'augmentation moyenne du score au MLMT observée dans le groupe sous voretigène néparovec, soit de 1,8, pourrait être une sous-estimation de l'ampleur du changement au sein de ce groupe en raison d'un effet de plafonnement possible. Les améliorations du score au MLMT observées après un an semblent s'être maintenues jusqu'au suivi à quatre ans.

Les patients traités par le voretigène néparvovec ont connu une amélioration moyenne du FST > 2 unités log, alors que le FST moyen n'a pas changé dans le groupe témoin (changement moyen [erreur type] à 1 an comparativement aux valeurs de départ de -2,08 [0,29] log<sub>10</sub> [cd.s/m<sup>2</sup>] pour le groupe sous voretigène néparvovec et de 0,04 [0,44] log<sub>10</sub> [cd.s/m<sup>2</sup>] pour le groupe témoin). On a noté des améliorations statistiquement significatives pour ce qui est de la sensibilité à la lumière plein champ dans le groupe sous voretigène néparvovec (différence moyenne comparativement au groupe témoin de -2,11 unités log; IC à 95 % de -3,19 à -1,04;  $p < 0,001$ ) à 1 an. Cette différence entre les groupes a été supérieure au seuil de signification clinique défini par le promoteur de 10 dB ou 1 unité log. Les améliorations se sont maintenues après les quatre années qui ont suivi l'injection dans le deuxième œil, alors que chez tous les patients ayant été soumis au traitement par le voretigène néparvovec, le changement moyen entre les valeurs de départ au moment de l'injection et celles quatre ans après l'injection dans le deuxième œil a été de -2,00 [1,35] log<sub>10</sub> (cd.s/m<sup>2</sup>). Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont expliqué que ces changements seraient cliniquement importants sur le plan de l'amélioration de la fonction visuelle.

Le changement moyen (erreur type) entre les valeurs de départ et celles obtenues 1 an plus tard sur le plan de l'AV mesurée à l'aide de l'échelle Holladay a été de -0,16 (0,07) LogMAR pour le groupe sous voretigène néparvovec et de 0,01 (0,10) LogMAR pour le groupe témoin, donnant lieu à une différence moyenne entre les effets du traitement de -0,16 LogMAR (IC à 95 % de -0,41 à 0,08;  $p = 0,17$ ), soit une amélioration de huit lettres. Cette différence n'est ni statistiquement significative ni cliniquement importante. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont aussi noté que même en l'absence d'une amélioration, la prévention d'une détérioration de la vue aurait un effet important sur la qualité de vie du patient.

Pour ce qui est des réponses des patients aux questionnaires VFQ, le changement moyen (écart-type) à 1 an comparativement aux valeurs de départ a été de 2,6 (1,8) dans le groupe sous voretigène néparvovec et de 0,1 (1,4) dans le groupe témoin, pour une différence moyenne entre les deux groupes de 2,4 (IC à 95 % de 1,0 à 3,8; valeur  $p$  nominale égale à 0,001). Pour ce qui est des questionnaires remplis par les parents, le changement moyen (écart-type) à 1 an comparativement aux valeurs de départ a été de 3,9 (1,9) dans le groupe sous voretigène néparvovec et de -0,2 (1,3) dans le groupe témoin, pour une différence moyenne entre les deux groupes de 4,0 (IC à 95 % de 2,1 à 6,0; valeur  $p$  nominale égale à 0,002). Bien que le VFQ évalue la capacité de mener à bien les activités quotidiennes des patients ayant reçu le voretigène néparvovec, ce questionnaire ne contient aucun item évaluant la QVLS. De plus, le VFQ utilisé dans l'étude 301 n'a pas été évalué sur le plan psychométrique et, compte tenu des modifications apportées au VFQ d'origine, les DMI trouvées dans la documentation pour cette mesure ne pouvaient être considérées comme étant directement généralisables à la version utilisée lors de l'étude 301.

## Effets néfastes (innocuité)

Tous les patients ayant participé à l'étude 301 ont subi au moins un évènement indésirable apparu au traitement (EIAT). La plupart des évènements indésirables ont été légers et aucun d'entre eux n'a conduit à l'abandon de l'étude ou au décès.

Les EIAT le plus souvent signalés par les patients du groupe sous voretigène néparvovec ont été la leucocytose chez 45 % d'entre eux, les vomissements chez 40 %, la rhinopharyngite, les céphalées et la pyrexie, chez 35 % pour chacun de ces effets, la douleur oropharyngée, la toux et les nausées, chez 30 % des patients pour chacun de ces effets, une élévation de la pression oculaire chez 20 % des patients, et la cataracte et l'hématurie chez 15 % des patients pour chacun de ces effets.

Au total, 13 patients (65 %) du groupe sous voretigène néparvovec ont présenté au moins un EIAT qui a été considéré comme lié à la méthode d'administration du médicament à l'étude. Les EIAT étant le plus souvent considérés comme probablement liés à la méthode d'administration ont été la cataracte et l'élévation de la pression intraoculaire ( $n = 3$  [15 %] patients pour chacun de ces effets).

Pendant la période de contrôle, deux patients (10 %) du groupe sous voretigène néparvovec ont présenté trois EIG à des moments éloignés dans le temps de l'administration du vecteur. Un patient a fait une crise probable d'épilepsie nécessitant l'hospitalisation et un autre, une réaction indésirable aux médicaments administrés pendant une chirurgie buccale nécessitant également son hospitalisation.

À la date de la collecte des données destinées au rapport sur l'étude clinique 301, qui présentait les résultats mis à jour concernant l'innocuité jusqu'au 2 juillet 2018, y compris ceux sur le suivi qui s'était déroulé pendant une période allant jusqu'à cinq ans après la deuxième injection chez certains patients, six EIG ont été signalés chez cinq patients : convulsion (un cas), réactions indésirables au



médicament (deux cas), trouble rétinien (un cas d'amincissement fovéal et de perte de la vision), décollement de la rétine (un cas), pneumonie (un cas) et ménorragie (un cas).

Un EIG oculaire s'est produit pendant l'étude 301 : un patient ayant reçu du voretigène néparavec a présenté un trouble rétinien, soit un amincissement fovéal et une perte de la vision centrale. L'évènement a été associé à l'injection sous-rétinienne administrée à ce patient atteint d'une atrophie préexistante de la rétine.

Pendant la première année qui a suivi la période de randomisation, dans le groupe sous voretigène néparavec, trois patients ont présenté une cataracte, deux ont présenté un déchirement de la rétine et un a présenté un trou maculaire de pleine épaisseur asymptomatique. Pendant le suivi, un patient qui se trouvait au départ dans le groupe témoin, et qui est passé dans le groupe sous voretigène néparavec, a présenté un trouble rétinien caractérisé par un amincissement fovéal et une perte de la vision centrale. Un autre patient a subi un EIG qui a pris la forme d'un décollement de rétine.

## Comparaisons de traitements indirectes

Le promoteur n'a pas fourni de comparaison de traitements indirecte. Une recherche indépendante menée par l'ACMTS n'a relevé aucune donnée probante indirecte publiée répondant aux critères d'inclusion du protocole de la revue systématique de l'ACMTS.

## Coût et rapport coût/efficacité

Au prix proposé de 515 750 \$ par injection de voretigène néparavec (une injection par œil), le coût à vie est de 1 031 500 \$ par patient, en supposant que le traitement est administré dans les deux yeux.

Le promoteur a présenté une analyse coût/utilité comparant le voretigène néparavec au TSO (comportant des aides pour malvoyants et des services de soutien liés aux soins médicaux de la vue) dans le traitement de la perte de la vision chez des patients atteints de DRH liée à des mutations du gène *RPE65* qui possèdent suffisamment de cellules rétiniennes viables. L'analyse adopte la perspective d'un système public de soins de la santé au Canada dans un horizon temporel à vie. Un modèle de Markov a permis d'inclure des états de santé basés sur la santé de la vision ainsi que la mortalité. La cohorte de patients atteints de DRH due à des mutations du gène *RPE65* ayant participé à l'étude 301 a été incorporée dans le modèle à différents états de santé de la vision. On a considéré qu'après la phase initiale (d'une durée de 1 an), la vision d'une personne peut s'améliorer, rester la même ou se détériorer. Après la phase initiale, les personnes traitées par le voretigène néparavec sont passées à une phase de stabilisation de 40 ans, pendant laquelle leur vision ne s'était pas détériorée, alors que celles bénéficiant du TSO ou recevant le voretigène néparavec après la phase de stabilisation sont entrées dans une phase à long terme pendant laquelle leur vision pouvait se détériorer. Les patients pouvaient passer de n'importe quel état de santé à l'état du décès, sans retour. Pendant la phase initiale, les probabilités de passage d'un état à l'autre dans le groupe sous voretigène néparavec ainsi que dans celui recevant le TSO sont basées sur les résultats obtenus au suivi à un an de l'étude 301. L'évolution de la maladie durant la phase à long terme est basée sur les données issues de l'étude RPE65 NHx, une analyse rétrospective des dossiers médicaux commandée par le promoteur, dans laquelle les données sur l'histoire naturelle ont été adaptées à un modèle paramétrique multiétats. Les utilités attachées aux états de santé provenaient d'une étude d'utilité commandée par le promoteur, dans laquelle six spécialistes de la rétine ont évalué une série de vignettes portant sur des états de santé et l'incidence sur la QVLS à l'aide du questionnaire EQ-5D-5L (EuroQol 5-Dimensions 5-Levels). Dans le scénario de référence du promoteur, le RCED du voretigène néparavec était de 103 075 \$ par AVAQ comparativement au TSO.

L'ACMTS a relevé plusieurs limites importantes dans l'analyse soumise :

- Il existe peu de données probantes sur la durée de l'effet du traitement. Le fabricant a supposé que cet effet dure 40 ans, ce que les cliniciens experts consultés par l'ACMTS considèrent comme très optimiste.
- L'étude RPE65 NHx contient un pourcentage élevé d'observations manquantes (environ 80 %), les données imputées se fondant sur le report en aval de la dernière observation. Cette méthode est inappropriée à cause de la nature évolutive de la maladie. Pour décrire l'évolution de la maladie, on s'est servi d'un modèle paramétrique multiétats qui a étayé la progression en éliminant toutes les données contradictoires (par exemple, les améliorations au fil du temps); cette façon de faire sous-estime la chance et les erreurs de mesure.

- Les effets comparatifs du traitement ont été tirés de l'étude 301 portant sur un petit échantillon de participants dont les caractéristiques initiales n'étaient pas réparties de manière équilibrée. De ce fait, il existe un risque élevé de biais et les estimations sont moins robustes.
- On s'est servi d'utilités liées à la santé obtenues de la part d'un petit nombre de cliniciens consultés par le promoteur plutôt que provenant de la population générale ou de la population de patients évaluée dans le cadre des études pivots. Des études antérieures menées dans des milieux cliniques différents montrent que l'évaluation des états de santé par des variables de substitution sous-estime généralement le poids de l'utilité en cas d'états de santé invalidants chroniques.
- La modélisation de la dépendance temporelle dans le modèle multiétats ajusté est peu susceptible de représenter la dépendance temporelle de l'histoire naturelle à long terme des patients dans le modèle de Markov.

Dans la nouvelle analyse de l'ACMTS, la durée de l'effet du traitement a été établie à 10 ans; le groupe des patients de l'étude 301 qui ont changé de traitement a été utilisé pour renseigner sur les probabilités de transition au cours de la phase initiale. Les valeurs d'utilité ont été revues afin d'inclure les renseignements complémentaires transmis par les cliniciens experts consultés par l'ACMTS. Dans le scénario de référence de l'ACMTS, le RCED du voretigène néparavec est de 200 477 \$ par AVAQ supplémentaire, par rapport au TSO. Pour atteindre un RCED de 50 000 \$ par AVAQ par rapport au TSO, il faudrait réduire le prix du voretigène néparavec de plus de 74 %.

Le prix indiqué du voretigène néparavec est l'un des éléments déterminants des coûts globaux et des RCED. Alors que le coût du voretigène néparavec est connu et qu'il a été défrayé au début du modèle d'horizon temporel, pour leur majorité, les bienfaits cliniques (96 %) se sont manifestés après la période d'évaluation observée (étude 301). L'extrapolation de l'efficacité du traitement et de son histoire naturelle est associée à d'importantes incertitudes paramétriques et structurelles, pour lesquelles plusieurs hypothèses n'ont pas pu être vérifiées. La durée prévue de l'effet du traitement par le voretigène néparavec et les estimations de l'utilité ont également été des éléments essentiels du modèle, comme il en est ressorti des analyses du scénario de référence effectuées par l'ACMTS. Ces limites, prises ensemble, indiquent que les résultats relatifs au rapport coût/efficacité doivent être interprétés avec prudence.

## Membres du CCEM

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

## Réunion du 16 septembre 2020

### Absences

Aucune

### Conflits d'intérêts

Aucun