



**ACMTS**

# Programme commun d'évaluation des médicaments

## Sommaire

Juillet 2015

<b>Médicament</b>	élosulfase alfa (Vimizim) (2 mg/kg)
<b>Indication</b>	Enzymothérapie substitutive à long terme dans le traitement de la mucopolysaccharidose de type IVA (syndrome de Morquio A) confirmée par diagnostic
<b>Demande d'inscription</b>	Conformément à l'indication
<b>Fabricant(s)</b>	BioMarin Pharmaceutical (Canada) inc.

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à [corporateservices@cadth.ca](mailto:corporateservices@cadth.ca).

## **SOMMAIRE**

### **Introduction**

La mucopolysaccharidose de type IVA (MPS IVA) ou syndrome de Morquio A est une maladie lysosomale héréditaire rare à transmission autosomique récessive causée par des mutations du gène codant la N-acétylgalactosamine-6-sulfate sulfatase (GALNS), enzyme responsable de la dégradation du sulfate de kératane et de la chondroïtine-6-sulfate, glycosaminoglycanes des tissus osseux et cartilagineux<sup>1</sup>. En raison du déficit enzymatique, les glycosaminoglycanes s'accumulent en quantité toxique dans les lysosomes, produisant une dysplasie squelettique étendue, se traduisant par une petite taille et diverses déformations squelettiques<sup>1,2</sup>. L'incidence de la MPS IVA au Canada est estimée à 0,38 à 0,5 par 100 000 naissances vivantes, et le pays compte en ce moment moins de 100 personnes atteintes de MPS IVA<sup>3</sup>. Les signes et symptômes et l'évolution clinique de la maladie sont très variés, les formes graves de progression rapide se manifestant en général avant l'âge d'un an, les formes modérées de l'âge d'un an à cinq ans et les formes légères étant habituellement diagnostiquées dans la vingtaine ou après<sup>4</sup>. À ce jour, plus de 275 mutations génétiques de l'enzyme ont été cernées<sup>2</sup>, ce qui fait de la MPS IVA une maladie caractérisée par une très grande hétérogénéité génotypique et phénotypique<sup>5</sup>. La maladie est évolutive, le décès survient en général dans la vingtaine ou la trentaine lorsque la maladie est grave, alors que l'espérance de vie va au-delà de 70 ans lorsque la maladie est légère<sup>1</sup>. L'insuffisance cardiorespiratoire ou des complications médullaires sont les causes de décès pour la majeure partie.

Le diagnostic de MPS IVA repose sur la mise en évidence du déficit enzymatique dans les leucocytes du sang périphérique<sup>6</sup>. En l'absence d'options thérapeutiques précisément indiquées dans la prise en charge de la MPS IVA, le traitement usuel, essentiellement symptomatique, est de nature palliative et englobe des interventions médicales et chirurgicales<sup>1,5</sup>. De multiples opérations orthopédiques sont nécessaires pour corriger les déformations osseuses<sup>2</sup>. Des médicaments, notamment des analgésiques et des bronchodilatateurs, viennent s'ajouter au traitement en tant que mesures auxiliaires.

L'élosulfase alfa (ÉSA) (Vimizim) est une forme recombinante de GALNS, enzyme déficitaire dans la MPS IVA. En venant se substituer à l'enzyme, l'ÉSA, pense-t-on, stimule la dégradation et l'élimination du sulfate de kératane accumulé<sup>5</sup>. L'ÉSA est la première enzymothérapie substitutive dans cette indication à faire son entrée sur le marché canadien. Le médicament s'administre par perfusion intraveineuse (IV) durant quatre heures à raison de 2,0 mg/kg /semaine. Santé Canada a autorisé la commercialisation de l'ÉSA comme enzymothérapie substitutive à long terme dans le traitement de la MPS IVA établie par un diagnostic. Le fabricant souhaite que son médicament soit remboursé conformément à cette indication.

Le présent sommaire reprend l'essentiel de l'examen entrepris pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes de l'ÉSA à la dose de 2 mg/kg en perfusion IV une fois par semaine en tant qu'enzymothérapie substitutive à long terme dans la prise en charge de la MPS IVA.

### **Résultats et interprétation**

#### **Études retenues**

Les preuves qui font l'objet de l'examen proviennent d'un essai clinique de phase 3 (MOR-004), à double insu, randomisé (1:1:1), comparatif avec placebo, comptant 176 participants âgés de 5 ans ou plus atteints de MPS IVA sur la foi d'un diagnostic. Les participants sont répartis au hasard dans les groupes de l'ÉSA à raison de 2,0 mg/kg toutes les semaines, de l'ÉSA à raison de 2,0 mg/kg toutes les deux

semaines et du placebo administrés de la même manière pendant 24 semaines. L'examen s'en tient au schéma posologique hebdomadaire, conformément à la posologie recommandée par Santé Canada.

La plupart des participants (> 70 %) sont des Européens (44 %) ou des Nord-Américains (26 %), ce qui laisse entrevoir que les données issues de l'essai sont applicables dans la pratique clinique au Canada. Les nombreuses mutations du gène codant GALNS décelées à ce jour, plus de 275<sup>2</sup>, font de la MPS IVA une maladie caractérisée par une très grande hétérogénéité génotypique et phénotypique<sup>5</sup> et une évolution clinique éminemment variable. Pour la plupart, les participants de l'essai MOR-004 sont atteints d'une forme intermédiaire ou modérée de la maladie, de sorte que la réponse thérapeutique dans les phénotypes moins graves ou plus graves demeure incertaine. Cependant, le clinicien expert consulté par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) est d'avis que la population à l'étude représente assez bien les personnes atteintes de la MPS IVA au Canada.

Les aspects d'importance aux yeux des patients ayant communiqué leurs observations sur le sujet dans le cadre de l'examen sont la stabilisation de la maladie ou le ralentissement de son évolution, l'amélioration de la tolérance à l'effort et la réduction de la morbidité osseuse et articulaire liée à la maladie. La variation de la distance franchie au test de marche de six minutes (TM6M) est le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans l'essai clinique MOR-004. S'étendant sur 24 semaines, cet essai clinique n'offre que des données sur l'efficacité à brève échéance ayant trait à un critère intermédiaire (le TM6M) axé principalement sur l'endurance, qui n'a pas été validé pour des patients présentant la MPS IVA (quoique la Food and Drug Administration [FDA] juge cet indicateur intermédiaire acceptable dans cette population). Les données sur d'autres paramètres cliniques importants, notamment l'évolution de la maladie, la survie, la croissance de l'enfant, les interventions chirurgicales nécessaires, le recours à une aide à la marche ou au fauteuil roulant et la qualité de vie, sont limitées ou inexistantes.

### **Efficacité**

Au terme de 24 semaines, on note une hausse statistiquement significative de la distance franchie au TM6M dans le groupe de l'ÉSA comparativement au groupe du placebo (différence moyenne ajustée par les moindres carrés [DM MC] de 22,5 m; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 4,0 m à 40,9 m). Toutefois, l'interprétation de ce résultat est difficile en raison de la validité incertaine de la mesure dans la MPS IVA et de l'absence d'écart minimal d'importance clinique dans les mucopolysaccharidoses. Les différences entre les groupes d'intervention quant à l'excrétion urinaire de sulfate de kératane, aux paramètres de la fonction pulmonaire — capacité vitale forcée, volume expiratoire maximal par seconde et ventilation maximale minute —, aux paramètres anthropométriques (stature, poids) et à l'état fonctionnel selon le questionnaire d'évaluation de la santé en présence de MPS (MPS HAQ), lorsqu'elles sont mesurées, ne sont pas statistiquement significatives. Les données sur l'évolution vers la dépendance au fauteuil roulant sont exclusivement descriptives et ne nous donnent que très peu d'information.

À la fin de l'essai MOR-004, la plupart des patients (98,9 %) conviennent de participer à la phase de prolongation en mode ouvert, toujours en cours, MOR-005, qui se poursuivra pendant un total de 240 semaines ou jusqu'à la cessation de l'étude. À la partie I de l'essai MOR-005, les patients traités par l'ÉSA pendant l'essai MOR-004 le sont encore selon le schéma posologique déterminé alors (toutes les semaines ou toutes les deux semaines), tandis que les patients sous placebo durant l'essai MOR-004 sont répartis de manière aléatoire dans les groupes de l'ÉSA toutes les semaines et de l'ÉSA toutes les deux semaines. À la partie II, tous les patients sont réunis dans le groupe de l'ÉSA toutes les semaines; cette phase est en cours et peu de données sont disponibles. La cohorte traitée par l'ÉSA toutes les semaines durant MOR-004 et en première partie de MOR-005 franchit toujours la même distance au

TM6M à la semaine 48 qu'à la semaine 24 de l'essai MOR-004. La prudence est de mise dans l'interprétation de ce résultat, car les données disponibles à la semaine 48 de l'essai MOR-005 ne portent que sur moins de 50 % des participants.

Au vu de l'hétérogénéité de la population de patients atteints de MPS IVA en raison de la multiplicité des mutations et de la diversité du tableau clinique, il est fort probable que la réponse à l'ÉSA varie d'un patient à un autre. De plus, il reste à déterminer la manière de distinguer les répondeurs des non-répondeurs en pratique clinique et les circonstances, le cas échéant, où l'ÉSA serait interrompue dans l'éventualité d'une réponse insuffisante au traitement. L'étude MOR-004 n'est pas instructive à cet égard.

### Effets néfastes

Dans l'ensemble, les incidents indésirables sont fréquents, mais de fréquence égale dans le groupe de l'ÉSA et dans le groupe du placebo (96,6 %). Les événements les plus courants (> 10 %) associés à l'ÉSA, et qui sont plus fréquents que dans le groupe sous placebo, sont surtout des réactions à la perfusion de l'avis du clinicien expert consulté par le PCEM (quoique les données disponibles ne permettent pas de déterminer l'aspect temporel des incidents indésirables liés à la perfusion) : vomissements, fièvre, céphalée, nausées, douleur abdominale, diarrhée, douleur oropharyngée, otite moyenne, étourdissements, dyspnée, gastroentérite et frissons. Le clinicien expert ajoute que les réactions à la perfusion sont aisément maîtrisées en milieu de soins et qu'elles devraient s'estomper au fil du traitement; cependant, la tolérabilité avec le temps n'est pas un aspect précisément étudié dans l'essai MOR-004. Les incidents indésirables graves sont plus fréquents avec l'ÉSA qu'avec le placebo (15,5 % contre 3,4 %), 8,6 % des patients du groupe de l'ÉSA étant aux prises avec une infection ou une infestation, considérées comme étant des événements indésirables graves, alors qu'aucun patient du groupe du placebo n'a subi de tels incidents. Aucun abandon pour cause d'effets indésirables ni aucun décès ne sont rapportés.

Le profil d'innocuité de l'ÉSA établi au cours de la première partie de l'essai MOR-005 est semblable au profil établi au cours de MOR-004 sur le plan de la tolérabilité et du type d'incidents indésirables. Aucun autre aspect n'a été soulevé dans cette première partie.

### Conclusion

Un essai clinique comparatif et randomisé (ECR) démontre que l'ÉSA administrée toutes les semaines fait mieux que le placebo dans la prise en charge de la MPS IVA chez des patients âgés de cinq ans ou plus sous l'angle du principal critère d'évaluation de l'efficacité qu'est la variation de la distance franchie au TM6M. Bien que le TM6M soit un paramètre jugé acceptable dans les essais sur la MPS IVA par les instances réglementaires, l'importance clinique du résultat est incertaine, car l'écart minimal d'importance clinique dans la MPS IVA n'a pas été établi et la pertinence du résultat eu égard à certains aspects d'importance pour les patients, dont la douleur, la fatigue, la mobilité, l'évolution de la maladie et la nécessité d'interventions chirurgicales, est incertaine aussi. Les résultats ne sont pas statistiquement significatifs ou la comparaison statistique entre des paramètres d'intérêt ici n'a pas été établie, notamment pour ce qui est du test d'escalier de trois minutes, de l'excrétion urinaire de sulfate de kératane, de la fonction pulmonaire, des caractéristiques anthropométriques (stature, par exemple), de la dépendance au fauteuil roulant et de la capacité fonctionnelle. Il n'y a pas de données sur la qualité de vie, la survie ou l'évolution de la maladie.

## SOMMAIRE DU PCEM SUR VIMIZIM

Les effets indésirables associés à l'ÉSA et plus fréquents qu'avec le placebo sont les vomissements, la fièvre, la céphalée, les nausées, la douleur abdominale, la diarrhée, la douleur oropharyngée, l'otite moyenne, les étourdissements, la dyspnée, la gastroentérite et les frissons. Les incidents indésirables graves sont plus fréquents également avec l'ÉSA qu'avec le placebo et il s'agit d'infections et d'infestations pour la plupart. L'essai clinique ne rapporte aucun abandon pour cause d'effet indésirable ni aucun décès. Aucune autre préoccupation en matière d'innocuité n'a été soulevée dans la phase de prolongation en mode ouvert MOR-005.

**TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS**

Paramètres	MOR-004	
<b>Principaux paramètres d'efficacité</b>		
<b>TM6M (m)</b>	<b>ÉSA toutes les semaines (n = 58)</b>	<b>Placebo (n = 59)</b>
N	57	59
Valeur initiale moyenne (ÉT)	203,9 (76,3)	211,9 (69,9)
Semaine 24 — variation moyenne (ÉT)	36,5 (58,5)	13,5 (50,6)
DM MC (IC à 95 %)	22,5 (4,0 à 40,9)	
Valeur $P^a$	0,0174	
<b>TE3M (MARCHES/MIN)</b>		
N	57	59
Valeur initiale moyenne (ÉT)	29,6 (16,4)	30,0 (14,1)
Semaine 24 — variation moyenne (ÉT)	4,8 (8,1)	3,6 (8,5)
DM MC (IC à 95 %)	1,1 (-2,1 à 4,4)	
Valeur $P^a$	0,4935	
<b>CVF (%)</b>		
N	55	53
Valeur initiale moyenne (ÉT)	0,9 (0,5)	1,2 (0,9)
Semaine 24 — variation moyenne en % (ÉT)	4,9 (12,0)	1,5 (14,2)
DM MC (IC à 95 %)	3,3 (-3,1 à 9,6)	
Valeur $P^a$	0,3041	
<b>VEMS (%)</b>		
N	58	59
Valeur initiale (ÉT)	0,8 (0,4)	1,0 (0,7)
Semaine 24 — variation moyenne en % (ÉT)	5,4 (11,5)	2,5 (16,8)
DM MC (IC à 95 %)	1,8 (-5,5 à 9,2)	
Valeur $P^a$	0,6129	
<b>VMM (%)</b>		
N	49	50
Valeur initiale (ÉT)	28,3 (16,6)	34,8 (27,3)
Semaine 24 — variation moyenne en % (ÉT)	10,8 (25,6)	2,4 (20,7)
DM MC (IC à 95 %)	10,3 (-1,8 à 22,4)	
Valeur $P^a$	0,0943	
<b>Paramètres d'innocuité</b>		
<b>II</b>		
n (%)	56 (96,6)	57 (96,6)

## SOMMAIRE DU PCEM SUR VIMIZIM

Paramètres	MOR-004	
<b>IIG</b>		
n (%)	9 (15,5)	2 (3,4)
<b>ACEI</b>		
n (%)	0	0

ACEI = abandon pour cause d'effet indésirable; AIT = analyse selon l'intention de traiter; CVF = capacité vitale forcée; DM MC = différence moyenne par les moindres carrés; ÉSA = élosulfase alfa; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; TE3M = test de l'escalier de trois minutes; TM6M = test de marche de six minutes; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde; VMM = ventilation maximale minute.

<sup>a</sup>Note en bas de page ici.

Note : L'ensemble des analyses selon l'intention de traiter utilisé pour modéliser la DM MC; les cas observés utilisés pour faire état des moyennes de groupe. Les covariables initiales qui font l'objet d'un ajustement dans la modélisation sont le groupe d'âge (tous les résultats présentés), la catégorie du TM6M (tous les résultats présentés), le TE3M en continu (pour le TE3M), la CVF (pour la CVF), le score composite principal — moyenne des éléments de variation dans le TM6M normalisé, le TE3M et la VMM à la semaine 24 (pour le VEMS) — et la VMM (pour la VMM).