



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### ÉLOSULFASE ALFA

(Vimizim — BioMarin Pharmaceutical [Canada] inc.)

**Indication : la mucopolysaccharidose de type IVA (syndrome de Morquio A)**

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas ajouter l'élosulfase alfa aux listes de médicaments couverts.

#### Motifs de la recommandation :

1. Bien qu'un essai clinique de phase 3, comparatif avec placebo, randomisé (ECR) et à double insu (MOR-004; N = 177) démontre que l'élosulfase alfa est statistiquement supérieure au placebo sous l'angle de l'amélioration de la distance franchie au test de marche de six minutes (différence moyenne ajustée par les moindres carrés [DM MC] de 22,5 m; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 4 à 41 m), la pertinence clinique de ce résultat est incertaine.
2. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'élosulfase alfa et le placebo quant à l'amélioration de la tolérance à l'effort des patients atteints de mucopolysaccharidose de type IVA (MPS IVA), mesurée au test d'escalier de trois minutes (DM MC de 1,1 marche/min; IC à 95 % de -2,1 à 4,4 marches/min).
3. Le traitement par l'élosulfase alfa n'a pas démontré d'amélioration d'autres paramètres cliniques, à savoir réduire la douleur ou la fatigue, freiner l'évolution de la maladie ou éliminer la nécessité de l'intervention chirurgicale.

#### Contexte :

L'élosulfase alfa est une forme recombinante de la N-acétylgalactosamine-6-sulfate sulfatase humaine; la MPS IVA est due au déficit de cette enzyme responsable de la dégradation des glycosaminoglycanes sulfate de kératane et chondroïtine-6-sulfate. Santé Canada a autorisé la commercialisation de l'élosulfase alfa comme enzymothérapie substitutive à long terme dans le traitement de la MPS IVA (syndrome de Morquio A) confirmée par diagnostic. L'élosulfase alfa est la première enzymothérapie substitutive dans cette indication à faire son entrée sur le marché canadien.

La posologie recommandée est de 2,0 mg/kg par semaine en perfusion intraveineuse pendant quatre heures. Le médicament se présente en solution stérile contenant 5 mg d'élosulfase alfa (teneur en protéines) dans 5 ml (volume de la solution).

### Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM — le 21 janvier 2015; réexamen du CCEM — le 17 mars 2015

Avis de recommandation finale — le 25 mars 2015

© ACMTS, 2015

page 1 sur 6  
SR0389

### Résumé des considérations du CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique d'ECR portant sur l'emploi de l'élosulfase alfa dans le traitement de la MPS IVA, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux.

### Observations de patients

Voici le résumé des observations transmises par deux groupes de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- La baisse de la tolérance à l'effort et la douleur osseuse et articulaire (colonne vertébrale, hanches et genoux, par exemple) ont d'énormes répercussions sur la qualité de vie des personnes aux prises avec la MPS IVA.
- Les patients souhaiteraient un traitement qui stabilise la maladie ou freine son évolution, qui améliorerait la mobilité et ainsi la qualité de vie, qui favoriserait la croissance verticale de l'enfant atteint de la maladie et réduirait le risque de compression de la moelle épinière cervicale. Pour les patients, l'amélioration du traitement se traduirait par un moins grand nombre d'interventions nécessaires et une diminution de l'absentéisme à l'école ou au travail.
- Les patients sont disposés à endurer des effets indésirables graves pour jouir des effets bénéfiques d'un traitement.
- La tâche des aidants est considérable; ils subissent un grand stress émotionnel et financier en raison des rénovations et des appareils coûteux, de grands besoins en soins et services médicaux du malade (rendez-vous fréquents avec des spécialistes, nombreuses interventions chirurgicales, longs séjours hospitaliers) et de l'aide qu'ils apportent au malade, dont la mobilité et la dextérité sont réduites, dans l'exécution des activités courantes.
- Grâce à l'enzymothérapie substitutive, patients et aidants ont un regain d'espoir quant au traitement de la maladie.

### Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM couvre un ECR de 24 semaines, comparatif avec placebo et à double insu, comptant trois groupes d'intervention (MOR-004; N = 177). À la randomisation (1:1:1), les participants sont répartis dans les groupes de l'élosulfase alfa à raison de 2,0 mg/kg toutes les semaines, de l'élosulfase alfa à la dose de 2,0 mg/kg toutes les deux semaines et du placebo administré de la même manière. Le PCEM dans son examen méthodique et le CCEM dans ses délibérations se concentrent sur l'emploi de l'élosulfase alfa conforme à la posologie approuvée par Santé Canada, soit l'administration hebdomadaire du médicament.

### Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a retenu les critères que voici :

- Le test de marche de six minutes (TM6M) — la variation de la distance franchie en six minutes.
- Le test d'escalier de trois minutes (TE3M) — la variation du nombre de marches grimpées par minute en trois minutes.

- L'évolution de la maladie — évaluée en fonction de la prévalence de la dépendance au fauteuil roulant et de la nécessité de l'assistance respiratoire ou d'interventions chirurgicales orthopédiques correctrices.
- Le Mucopolysaccharidosis Health Assessment Questionnaire (MPS HAQ) — évaluant la qualité de vie liée à la santé des personnes atteintes de MPS.
- La variation du poids et de la stature (distance vertex-sol).
- La fonction pulmonaire — la variation de la capacité vitale forcée (CVF), du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et de la ventilation maximale minute (VMM) par rapport aux valeurs initiales.
- Les évènements indésirables dans l'ensemble, les évènements indésirables graves et les abandons pour cause d'incidents indésirables.

La variation de la distance franchie au TM6M au terme de 24 semaines, par rapport à la valeur initiale, est le principal critère d'évaluation de l'étude MOR-004.

### **Effacité**

- Au terme de 24 semaines, on note une hausse statistiquement significative de la distance franchie au TM6M dans le groupe de l'élosulfase alfa comparativement au groupe du placebo (DM MC de 22,5 m; IC à 95 % de 4,0 m à 40,9 m).
- Au terme de 24 semaines, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'élosulfase alfa et le placebo au TE3M (DM MC de 1,1 marche/min; IC à 95 % de -2,1 à 4,4).
- Les différences entre les deux groupes d'intervention sur le plan de l'excrétion urinaire de sulfate de kératane, de la fonction pulmonaire (CVF, VEMS et VMM), des mesures anthropométriques (stature, poids) et de la capacité fonctionnelle mesurée par le questionnaire MPS HAQ, lorsque les deux groupes sont comparés sous ces angles, ne sont pas statistiquement significatives.
- L'évolution de la maladie, évaluée selon le délai de survenue des paramètres déterminés par le PCEM dans le protocole de son examen méthodique, soit la dépendance au fauteuil roulant, la nécessité de l'assistance respiratoire ou de la chirurgie orthopédique correctrice, n'est pas étudiée en tant que critère d'évaluation de l'efficacité du médicament.
- Au début de l'étude, 51,7 % des patients (30 sur 58) du groupe traité par l'élosulfase alfa et 37,3 % des patients (22 sur 59) du groupe du placebo étaient confinés au fauteuil roulant. Au terme de 24 semaines, la proportion de patients en fauteuil roulant est toujours la même dans le groupe de l'élosulfase alfa, mais elle a augmenté dans le groupe du placebo, passant de 22 à 27 patients.

### **Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)**

- La proportion de patients subissant un incident indésirable à tout le moins est pareille dans les deux groupes : 96,6 %. Les évènements indésirables les plus courants chez les patients traités par l'élosulfase alfa (et qui sont plus fréquents que dans le groupe du placebo) sont les vomissements (44,8 % contre 35,6 %), la pyrexie (43,1 % contre 28,8 %), la céphalée (41,4 % contre 35,6 %), les nausées (31,0 % contre 20,3 %), la douleur abdominale (24,1 % contre 8,5 %), la diarrhée (20,7 % contre 11,9 %), la douleur oropharyngée (20,7 % contre 11,9 %), la douleur abdominale haute (15,5 % contre 8,5 %), l'otite moyenne (15,5 % contre

6,8 %), les étourdissements (12,1 % contre 5,1 %), la dyspnée (12,1 % contre 5,1 %), la gastroentérite (12,1 % contre 6,8 %) et les frissons (10,3 % contre 1,7 %).

- La plupart des participants ont présenté une réaction indésirable à la perfusion (89,7 % du groupe de l'élosulfase alfa et 91,5 % du groupe du placebo). Ces réactions indésirables ont été constantes durant les 24 premières semaines de l'essai clinique. Presque toutes ont été d'intensité légère ou modérée; seuls deux patients (3,4 %) du groupe de l'élosulfase alfa et un patient (1,7 %) du groupe du placebo ont subi un incident grave. L'antihistaminique ou le corticostéroïde, administrés par la voie intraveineuse, sont venus à bout des réactions indésirables à la perfusion ayant nécessité une intervention médicale, et aucune n'a occasionné la cessation du traitement par le médicament à l'étude.
- La proportion de patients ayant connu un événement indésirable grave est de 15,5 % dans le groupe de l'élosulfase alfa et de 3,4 % dans le groupe du placebo. Dans le groupe de l'élosulfase alfa, 8,6 % des patients ont été aux prises avec une infection ou une infestation classée parmi les événements indésirables graves, mais aucun du groupe du placebo.
- Il n'y a pas d'abandon pour cause d'incidents indésirables au cours de l'essai clinique.

### **Cout et rentabilité**

L'analyse cout-utilité du fabricant compare l'élosulfase alfa aux soins de soutien optimaux (traitement symptomatique par des analgésiques, des antimicrobiens et des interventions chirurgicales) dans la prise en charge de la MPS IVA dans l'horizon temporel de la vie entière, c'est-à-dire pendant 35 ans. L'analyse du fabricant reprend des données des essais cliniques MOR-004 et MOR-005 et de l'étude de l'histoire naturelle de la maladie MOR-001 (MorCAP). Le modèle comprend six états de santé principaux définis selon l'usage du fauteuil roulant. Les patients de tous les états de santé, à l'exception de celui qui précède le décès, sont admissibles au traitement par l'élosulfase alfa. Le fabricant a établi des critères d'arrêt, déterminés en fonction de l'opinion de cliniciens, et a posé comme hypothèse qu'une proportion de patients dont l'état se détériore (comme en témoigne l'usage du fauteuil roulant) interromprait le traitement par l'élosulfase alfa après deux cycles de modélisation (deux ans) en raison de l'absence de réponse. Le fabricant indique que le rapport cout-utilité différentiel (RCUD) de l'élosulfase alfa, comparativement aux soins de soutien optimaux, s'élève à 1 502 641 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ).

Le PCEM a relevé des lacunes dans l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant :

- Les taux de probabilité de transition au-delà de 72 semaines sont incertains (extrapolation en fonction du TM6M et de la CVF).
- Le double comptage des bienfaits potentiels de l'élosulfase alfa dû aux coefficients d'utilité et aux taux de mortalité différents pour l'élosulfase alfa et les soins de soutien optimaux au même état de santé.
- Le postulat voulant que les patients ne prennent pas de poids avec le temps.
- La prise en compte de la désutilité subie par les aidants et des couts encourus par eux alors que la perspective est celle d'un ministère de la santé.
- L'imprécision au sujet des patients considérés comme étant des non-répondeurs au traitement par l'élosulfase alfa et de la règle d'arrêt qui s'applique alors.

La propre analyse du PCEM qui tient compte des limites mentionnées ci-dessus aboutit au RCUD de 2,96 millions de dollars l'AVAQ par comparaison avec les soins de soutien optimaux, et de 6,16 millions de dollars l'AVAQ en l'absence de règle d'arrêt. Selon l'analyse du PCEM dans laquelle les critères d'arrêt du fabricant sont maintenus, une baisse de 90 % du prix de l'élosulfase alfa déboucherait sur un RCUD de 308 995 \$ l'AVAQ, comparativement aux soins de soutien optimaux. Le prix de l'élosulfase alfa est de [REDACTED] \$ le flacon de 5 mg, et le cout du traitement varie selon le poids du patient. À la posologie recommandée de 2 mg/kg par semaine et à un poids de plus de 40 kg, le cout annuel du traitement par l'élosulfase alfa dépasse les [REDACTED] \$.

### Autres sujets de discussion :

Le CCEM note ce qui suit :

- La réponse à l'élosulfase alfa sera fort probablement hétérogène étant donné la disparité génotypique (275 mutations relevées au moment de l'examen du PCEM) et phénotypique de la maladie et son tableau clinique éminemment variable. Les preuves, insuffisantes, ne permettent pas de déterminer la manière de distinguer les répondeurs des non-répondeurs en pratique clinique et dans quelles circonstances, le cas échéant, le traitement par l'élosulfase alfa serait interrompu si la réponse était insuffisante.
- L'essai MOR-004 n'offre que des données sur l'efficacité à brève échéance (24 semaines) et s'attarde principalement au TM6M, instrument qui n'a pas été validé dans la mucopolysaccharidose.
- Les patients et les aidants ont fait remarquer que ce médicament leur procure « un regain d'espoir quant à un traitement efficace de la maladie ». Le Comité en a pris bonne note; cependant, les preuves ne démontrent pas l'obtention de résultats pertinents pour les patients d'une part et, d'autre part, les événements indésirables graves sont plus fréquents avec l'élosulfase alfa, des infections et des infestations pour la plupart, qu'avec le placebo.

### Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- Peu ou pas de données sur l'effet bénéfique clinique de l'élosulfase alfa des points de vue de l'évolution de la maladie, de la survie, de la croissance, de la douleur (diminution), de la nécessité de la chirurgie, de la nécessité d'aides à la marche ou de la qualité de vie.
- L'innocuité à long terme de l'élosulfase alfa qui devra être évaluée.
- L'efficacité et l'innocuité de l'élosulfase alfa chez l'enfant de moins de cinq ans atteint de MPS IVA.

### Membres du CCEM

Les D<sup>rs</sup> Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

### Réunion du 21 janvier 2015

#### Absences :

Aucune

#### Conflits d'intérêts :

Aucun

#### À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.