



**ACMTS**

## Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Janvier 2018

<b>Médicament</b>	taliglucérase alpha (Elelyso) (30 à 60 U/kg en perfusion intraveineuse)
<b>Indication</b>	Le traitement enzymatique substitutif de longue durée de la maladie de Gaucher de type 1 chez l'enfant (2 à 17 ans) ou l'adulte et le traitement des manifestations hématologiques de la maladie de Gaucher de type 3 chez l'enfant.
<b>Demande d'inscription</b>	Conformément à l'indication
<b>Fabricant(s)</b>	Pfizer Canada inc.

**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, 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.

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

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

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

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

**L'ACMTS :** L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement :** L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

## **SOMMAIRE**

### **Introduction**

La maladie de Gaucher (MG) est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive due à un déficit de l'enzyme lysosomale glucocérébrosidase, qui provoque l'accumulation du substrat de l'enzyme, le glucocérébroside, dans les macrophages de la rate, du foie, de la moelle osseuse et des poumons. Les manifestations de la maladie sont multiples, mentionnons l'anémie, la thrombopénie, l'hépatosplénomégalie, le retard de croissance, l'atteinte osseuse et un risque accru de tumeurs malignes. La maladie se présente en trois sous-types selon la présence ou l'absence et la nature des lésions du système nerveux central<sup>1,2</sup>.

La forme prédominante (95 %) est la variante de type 1 non neurologique. Le type 2, forme neurologique aigüe, est caractérisé par une atteinte précoce, dans l'année de la naissance, et le décès qui survient de l'âge de deux à quatre ans<sup>3</sup>. Le type 3, subaigu neurologique, d'apparition plus tardive et d'évolution plus lente que le type 2, partage avec celui-ci les mêmes manifestations. La prévalence de la MG est d'environ un cas par 50 000 à 100 000 personnes dans le monde<sup>4</sup>, mais d'un cas par 400 à 600 personnes d'ascendance juive ashkénaze<sup>5</sup>.

Les lignes directrices ontariennes au sujet du traitement de la MG<sup>6</sup> recommandent deux modalités pharmacothérapeutiques dans la prévention de l'accumulation de glucocérébroside en cas de MG aux symptômes modérés ou graves<sup>7</sup>. Le traitement enzymatique substitutif (TES), soit le remplacement de l'enzyme lysosomale manquante ou déficiente par une enzyme fonctionnelle, représente le traitement de première intention de la MG de type 1 dans les 20 dernières années<sup>8</sup>. La perfusion intraveineuse (I.V.) est le mode d'administration de l'enzyme de remplacement. La dose initiale varie de 2,5 U/kg à trois reprises chaque semaine à 60 U/kg à la quinzaine<sup>9,10</sup>. De l'avis du clinicien expert consulté dans le cadre du présent examen méthodique, l'administration à la quinzaine a la préférence pour sa commodité et la dose habituelle est de 30 U/kg. Notons toutefois que la posologie peut être adaptée au cas en particulier<sup>6</sup>. Les médicaments d'usage autorisé au Canada dans le TES sont, outre la taliglucérase alpha (TALI), l'imiglucérase (Cerezyme)<sup>9</sup> et la vélaglucérase alpha (VPRIV)<sup>10</sup>. L'autre modalité, le traitement de réduction du substrat (TRS), a pour objectif de diminuer la production de glucocérébroside, plutôt que d'accélérer son élimination. Un seul médicament est d'usage autorisé dans le TRS au Canada : le miglustat (Zavesca), médicament oral indiqué dans le traitement de la MG de type 1 légère ou modérée chez l'adulte pour qui le TES est impensable (pour cause d'allergie, d'hypersensibilité ou d'inaccessibilité veineuse, par exemple)<sup>11</sup>. Des preuves révèlent que le miglustat à la dose de 100 mg 3 fois par jour est moins efficace et entraîne plus d'incidents indésirables que le TES, mais son administration par la voie orale est plus commode que la perfusion intraveineuse<sup>6</sup>.

La TALI est une forme recombinante de glucocérébrosidase humaine exprimée dans des cellules de carottes. Elle remplace l'enzyme déficiente dans la MG, principalement dans les macrophages. À l'instar des autres médicaments indiqués dans le TES, elle ne traverse pas la barrière hématoencéphalique, elle ne peut donc rien contre les symptômes neurologiques de la MG. Elle se présente sous la forme d'une poudre lyophilisée stérile dans un flacon à usage unique renfermant 200 U; après reconstitution, la solution est destinée à la perfusion intraveineuse. La dose initiale va de 30 U/kg à 60 U/kg en perfusion intraveineuse durant 1 à 2 heures toutes les 2 semaines. La posologie peut être adaptée par la suite.

Indication à l'étude
Le traitement enzymatique substitutif de longue durée de la maladie de Gaucher de type 1 chez l'enfant (2 à 17 ans) ou l'adulte et le traitement des manifestations hématologiques de la maladie de Gaucher de type 3 chez l'enfant.
Critères d'inscription demandés par le promoteur
Conformément à l'indication.

Le présent sommaire reprend l'essentiel de l'examen méthodique effectué pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes de la TALI dans le traitement de la MG de type 1 chez l'enfant (2 à 17 ans) ou l'adulte et dans le traitement des manifestations hématologiques de la MG de type 3 chez l'enfant.

### Résultats et interprétation

#### Études retenues

Les preuves examinées proviennent de 4 essais cliniques multicentriques de phase 3 évaluant l'efficacité et l'innocuité de la TALI en perfusion I.V. toutes les 2 semaines dans le traitement de la MG chez des adultes (N = 120) et des enfants (N = 16, dont 2 atteints de la MG de type 3). Les participants, jamais traités auparavant, des études PB-06-001 (étude 001) et PB-06-005 (étude 005) sont répartis de manière aléatoire dans deux groupes : TALI à la dose de 30 U/kg toutes les 2 semaines et TALI à la dose de 60 U/kg toutes les 2 semaines. Ni les patients ni les chercheurs de ces 2 essais cliniques ne connaissent la dose du médicament. L'étude 001 (N = 33) ne compte que des adultes et dure 9 mois. Son objectif principal consiste à comparer les deux doses de TALI sous l'angle de la variation en pourcentage de la taille de la rate chez des personnes jamais traitées encore. Elle est la seule à procéder à des analyses statistiques. L'étude 005 (N = 11) est menée auprès d'enfants sur une période de 12 mois. Son principal objectif consiste à comparer les deux doses de TALI sous l'angle de la variation médiane en pourcentage du taux d'hémoglobine. Les participants des études PB-06-002 (étude 002) et PB-06-004 (étude 004), traités jusque-là par l'imiglucérase, passent à la TALI à une dose d'enzyme équivalant à leur dose d'imiglucérase ou à la dose administrée avant la pénurie d'imiglucérase. Les participants de l'étude 002 (N = 33) sont des adultes et des enfants à l'état stable traités par l'imiglucérase; l'étude s'étend sur 9 mois. Son principal objectif consiste à évaluer la stabilité clinique des participants en vertu de la numération plaquettaire, du taux d'hémoglobine et de la taille de la rate et du foie. L'étude 004 (■■■■) prolonge l'accès à la TALI durant une période maximale de 33 mois. Son objectif principal consiste à évaluer l'innocuité de la TALI, déterminée selon les incidents indésirables, la formation d'anticorps dirigés contre la TALI et des paramètres cliniques en laboratoire.

La croissance de l'enfant, les biomarqueurs chitotriosidase et chimiokine CC ligand 18 (CC18) et la densité osseuse mesurée par absorptiométrie à rayons X en double énergie (DEXA) et par imagerie de déplacement chimique quantitative sont d'autres résultats d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité. La qualité de vie est évaluée chez quelques enfants à l'aide du questionnaire Child Health Questionnaire Parent Form 28 (CHQ-PF28). Les résultats d'intérêt sont mesurés le 9<sup>e</sup> mois et le 12<sup>e</sup> mois. Tous les essais cliniques évaluent l'efficacité selon le comportement de paramètres substitutifs d'usage courant en pratique clinique. La qualité de vie liée à la santé (QVLS) est évaluée seulement chez une minorité de patients, bien que la santé en général soit un objectif important du plan de traitement selon le clinicien expert consulté pour les besoins de l'examen méthodique. Aux yeux du groupe de défense des intérêts des patients et du clinicien expert ayant participé à l'examen méthodique, les crises osseuses sont l'une

des plus grandes préoccupations des patients atteints de la MG. La douleur osseuse, étudiée à titre d'incident indésirable, est le lot de 3,8 % des participants, mais l'on ne peut tirer de conclusion quant à l'effet de la TALI sur ce plan en raison de la petite taille des échantillons et de l'absence de groupes témoins.

Les quatre essais cliniques voient leur portée limitée par l'absence de groupes témoins, qui rend impossible la comparaison entre la TALI et les soins usuels ou traitement de référence (autres médicaments indiqués dans le TES au Canada). Les patients comme les chercheurs savent que la TALI est le médicament administré; il est donc fort probable que cette connaissance ait influé sur le compte rendu de paramètres subjectifs comme la QVLS. Dans les études 002, 004 et 005, la taille de l'échantillon n'est pas déterminée en fonction de la puissance nécessaire aux fins de calculs, l'on ne mentionne pas d'induction statistique et il n'y a pas d'imputation pour les données manquantes. Ces lacunes font probablement pencher les résultats du côté de l'efficacité du médicament à l'étude. Parce que l'échantillon de toutes les études est petit, il y a peu de chance qu'elles détectent des incidents indésirables rares et que leurs résultats puissent s'appliquer à la population atteinte de la MG en général. Les données sur les enfants (N = 16) et sur les personnes atteintes de la MG de type 3 (N = 2) sont limitées. Les abandons sont peu nombreux et la fidélité au traitement est bonne au cours des périodes de 9 et de 12 mois des études 001, 002 et 005, alors que les abandons sont plus nombreux dans l'étude 004 où il est plus probable que les participants répondent à la TALI et la tolèrent du fait qu'ils ont subi déjà un TES. D'après leurs caractéristiques initiales, les participants des essais cliniques sont apparemment représentatifs de la population canadienne atteinte de la MG, mais il se peut que les patients des études 002 et 004 traités par l'imiglucérase avant l'étude ne l'aient pas été de façon optimale en raison de la pénurie d'imiglucérase.

Outre les études conformes aux critères d'inclusion établis pour les besoins de l'examen méthodique, le PCEM a résumé et a évalué d'un œil critique les preuves issues d'une étude de prolongation (étude 003) présentée par le fabricant et celles provenant de trois examens méthodiques portant sur le TES dans la prise en charge de la MG. L'étude 003 compte 45 participants des études 001 et 002; elle rend compte des résultats d'intérêt au terme de 36 et de 39 mois de TES.

### **Efficacité**

Dans l'étude 001, dont les participants n'ont jamais été traités encore, le taux d'hémoglobine s'améliore dans une proportion statistiquement significative (par rapport à sa valeur initiale) dans les deux groupes de la taliglucérase alpha, à la dose de 30 U/kg et à la dose de 60 U/kg, en 9, 12 et 39 mois de traitement. Au moment de l'évaluation définitive, le taux d'hémoglobine des participants correspond à l'objectif thérapeutique<sup>6,12</sup>, mais il faut savoir que de nombreux patients des études 001 et 005 n'étaient que très légèrement anémiques au début de l'étude. Pour ce qui est des participants qui sont passés de l'imiglucérase à la TALI, leur taux d'hémoglobine demeure stable en 9 mois (études 002 [REDACTED]) et en 39 mois de traitement (étude 003).

La numération plaquettaire s'améliore par rapport à l'écart initial chez les patients jamais traités encore en 9 à 12 mois de traitement par la TALI, une amélioration numériquement plus grande en 39 mois. La hausse est numériquement plus élevée chez les enfants (30,9 % à 73,7 %) que chez les adultes (15,2 % à 63,8 %). Dans l'étude 001, la seule procédant à l'induction statistique, la hausse de la valeur initiale en 9 mois est statistiquement significative seulement chez les personnes traitées par la TALI à la dose de 60 U/kg, et il y a une différence statistiquement significative entre les deux doses du médicament sur ce plan. Les adultes dont la numération plaquettaire était basse au début de l'étude jouissent d'une hausse de 50 % en 9 mois de traitement, ce qui correspond à l'objectif thérapeutique énoncé dans les lignes

directrices de pratique clinique<sup>6,12</sup>, mais ils demeurent en thrombopénie pour la moyenne. Chez les enfants, la numération plaquettaire, qui était plus haute au début de l'étude, se situe dans l'écart normal au terme de 12 mois de traitement. La plupart des participants des études 002 [REDACTED] qui sont passés de l'imiglucérase à la TALI voient leur numération plaquettaire se maintenir ou augmenter dans la fourchette des valeurs normales.

Chez les patients jamais traités jusque-là, la rate diminue de volume par rapport à sa taille initiale (diminution statistiquement significative dans l'étude 001); la réduction de volume va de 26,9 % à 41,1 % en 9 et 12 mois de traitement et de 47 % à 62 % en 36 mois de traitement. Ces résultats concordent avec la diminution escomptée telle qu'elle figure dans les lignes directrices de pratique clinique<sup>6,12</sup> au sujet du traitement de la MG. Chez les patients traités avant cela par l'imiglucérase et qui passent à la TALI, la taille de la rate demeure la même en 9 mois de traitement, mais diminue (numériquement) en 36 mois de traitement.

Chez les patients jamais traités jusque-là, le traitement par la TALI s'accompagne d'une diminution de la taille du foie par rapport à sa taille initiale allant de 6,3 % à 14,0 % en 9 et 12 mois et d'environ 25 % en 36 mois, tous essais confondus. Dans l'étude 001, la diminution est statistiquement significative aux deux doses. Ces résultats sont inférieurs à l'objectif thérapeutique préconisé dans les lignes directrices de pratique clinique<sup>6,12</sup>. Chez les patients traités avant cela par l'imiglucérase et qui passent à la TALI, le foie demeure de la même taille en 9 et 36 mois de traitement.

L'étude 005, à l'échantillon très petit dont deux enfants atteints de la MG de type 3, mesure la croissance de l'enfant et la QVLS. Bien que la taille et le poids augmentent dans la période de 12 mois, la variation de poids et de taille d'après l'âge chronologique et l'âge anatomique n'est pas significative. Comme le fait remarquer le clinicien expert consulté, les quelques patients de cette étude n'ont pas le même âge initialement. Il est donc difficile de tirer une conclusion à propos de ces paramètres de la croissance. Le score de santé générale du questionnaire CHQ-PF28 augmente numériquement dans la période de 12 mois, mais la documentation médicale n'établit pas la validité de l'instrument dans la MG. En outre, un paramètre de ce genre est sensible au biais de constatation, pour lequel le risque est grand dans l'étude 005.

La chitotriosidase et la CCL18 sont des paramètres d'intérêt, car ce sont des biomarqueurs de la MG. Le taux des deux biomarqueurs s'améliore par rapport à sa valeur initiale chez les patients jamais traités encore en 9 et 12 mois de traitement, et cette réponse est numériquement plus grande en 39 mois. Il n'y a pas d'objectif thérapeutique pour ce qui est du taux de ces biomarqueurs. Chez les patients qui passent de l'imiglucérase à la TALI, l'on note une amélioration numérique du taux de chitotriosidase, alors que le taux de CCL18 demeure stable dans la période de 9 mois, mais il y a une amélioration des deux biomarqueurs au terme de 39 mois. Selon ces résultats, la TALI, comme il est prévu, exerce un effet biologique en vertu de son mécanisme d'action.

L'atteinte osseuse est évaluée par le score z, le score t, la densité minérale osseuse (DMO) et l'imagerie de déplacement chimique quantitative aux 9<sup>e</sup>, 12<sup>e</sup> et 36<sup>e</sup> mois. De l'avis du clinicien expert consulté pour les besoins de l'examen méthodique, les différences observées sont trop minces pour être pertinentes sur le plan clinique. De plus, les résultats de l'étude 005 sont si disparates qu'aucune interprétation n'est possible. Le clinicien expert remet en question l'utilité des résultats des examens DEXA et d'imagerie de déplacement chimique quantitative dans des essais cliniques de courte durée sur la MG, en particulier chez l'enfant.

Dans l'étude 001, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les doses de 30 U/kg et de 60 U/kg, sauf en ce qui a trait à la numération plaquettaire. Ainsi, la dose plus élevée ne semble pas plus bénéfique que la dose basse dans la prise en charge de la MG.

Les résultats individuels relatifs aux deux patients atteints de la MG de type 3 illustrent le peu d'effet du médicament, voire l'absence d'effet, des points de vue de l'hémoglobine, de la numération plaquettaire et de la taille de la rate et du foie. Force est de constater que les données sur l'efficacité de la TALI à l'appui de son utilisation dans la prise en charge de la MG de type 3 sont de nature extrêmement limitée.

Nonobstant toutes les limites des essais cliniques mentionnées jusqu'ici, les résultats ayant trait à l'efficacité de la TALI observés dans ces essais n'ont rien de différent apparemment des résultats ayant trait à l'efficacité des autres médicaments employés dans le TES d'après une comparaison naïve point par point des résultats de trois examens méthodiques portant sur le TES dans la prise en charge de la MG. Notons cependant les nombreuses limites que comportent les comparaisons naïves ou indirectes, plus précisément la grande incertitude qui teinte les résultats de telles comparaisons entre les médicaments employés dans le TES.

### Effets néfastes

Étant donné la petite taille de la population à l'étude et l'incapacité de déceler des différences sur le plan des incidents indésirables, il est improbable que les essais puissent détecter des incidents indésirables de rare survenue. Dans l'ensemble, le taux d'incidents indésirables va de 68,8 % à 100 %. Aucun taux d'incidence ne semble relié à la dose précise de la TALI. La céphalée (occurrence totale de 19,7 %), l'arthralgie (16,7 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (14,4 %) et la rhinopharyngite (12,9 %) sont les plus courants et sont également des incidents indésirables fréquents dans les essais cliniques. Au total, 4,5 % des patients ont subi un incident indésirable grave ou plus. Aucune tendance quant à la nature des incidents indésirables graves ou quant à un lien avec une dose ne se dessine. Les abandons pour cause d'effets indésirables sont en proportion de 3 % des participants, et ils sont dus à une réaction d'hypersensibilité ou à une réaction à la perfusion. Aucun décès n'est survenu durant les essais cliniques.

Les effets néfastes notables, déterminés au préalable, comprennent les réactions d'hypersensibilité, l'anaphylaxie en particulier, les réactions à la perfusion et la formation d'anticorps anti-TALI. Aucun cas d'anaphylaxie n'a été rapporté. Environ 5 % des patients ont manifesté des réactions d'hypersensibilité ou à la perfusion, et l'on a détecté des anticorps dirigés contre la TALI chez près de 23 % des patients. L'on a observé que les patients traités par l'imiglucérase pendant longtemps, plus précisément durant plus de deux ans, seraient susceptibles de produire des anticorps contre la TALI au passage à ce médicament. Quoique l'incidence clinique de l'immunogénicité soit incertaine, la proportion de patients formant des anticorps anti-TALI semble plus élevée numériquement que les taux rapportés avec l'imiglucérase (15 %) ou la vélaglucérase alpha (2 %)<sup>13</sup>. Pour le clinicien expert consulté, cette forte immunogénicité de la TALI est préoccupante et c'est un aspect à surveiller dans les études de pharmacovigilance.

Comme c'est le cas des données sur l'efficacité, il est impossible de comparer les données sur l'innocuité directement ou indirectement avec les données relatives au placebo ou à un autre médicament employés dans le TES vu que les études n'ont qu'un seul groupe. Une comparaison naïve point par point avec les quelques données sur l'innocuité provenant de deux examens méthodiques ne démontre pas de différences évidentes d'innocuité entre les médicaments employés dans le TES. Toutefois, comme

nous l'avons mentionné, ces comparaisons ont de nombreuses limites qui rendent très incertaine l'innocuité comparative de la TALI par rapport aux autres médicaments utilisés dans le TES. L'innocuité est étudiée durant 39 mois dans l'étude de prolongation 003, qui ne rapporte aucun autre sujet de préoccupation dans ce domaine ni hausse de la fréquence de certains incidents indésirables.

### Conclusion

Les résultats de 4 essais cliniques multicentriques de phase 3 indiquent que la TALI en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines produit une amélioration sur les plans du taux d'hémoglobine, de la numération plaquettaire et de la taille de la rate et du foie; toutefois, seule une étude procède à une analyse statistique, laquelle démontre une amélioration statistiquement significative sous l'angle de paramètres cliniques d'intérêt. Les résultats ayant trait à ces paramètres d'efficacité correspondent en général aux objectifs cliniques précisés dans les lignes directrices de pratique clinique dans la prise en charge de la MG, sauf en ce qui concerne la taille du foie. La dose de 60 U/kg ne semble pas plus avantageuse que la dose de 30 U/kg, sauf en ce qui a trait à la numération plaquettaire. Les preuves au sujet de la TALI dans le traitement de la MG de type 3 sont extrêmement limitées et ne reposent que sur la variation de la valeur de facteurs hématologiques chez 2 patients seulement. Pour ce qui est de l'innocuité, les seuls incidents indésirables notables sont les réactions d'hypersensibilité et les réactions à la perfusion, et une immunogénicité plutôt forte de la TALI. Les résultats d'une étude de prolongation examinant l'innocuité et l'efficacité à long terme de la TALI, pendant 3 ans en fait, concordent avec les résultats observés en 9 et 12 mois. La QVLS et les crises osseuses sont des paramètres importants aux yeux du clinicien expert consulté dans le cadre de l'examen méthodique pour le premier et d'un groupe de défense des intérêts des patients pour le second, mais la plupart des essais cliniques n'évaluent pas la QVLS, et il a été impossible d'évaluer vraiment l'effet du médicament sur les crises osseuses en raison des limites des données. En outre, l'absence de comparaisons directes avec un autre médicament employé dans le TES ou de comparaisons indirectes en bonne et due forme limitent les données examinées ici. Les participants comme les chercheurs connaissaient la nature du médicament administré, de sorte que les études prêtent flanc à des biais connexes, notamment l'effet Hawthorne. Pour ces raisons, il a été impossible d'évaluer la supériorité ou la non-infériorité de la TALI par rapport aux autres médicaments employés dans le TES, et les résultats comparatifs rapportés par les essais cliniques pivots sont teintés d'une grande incertitude.



## SOMMAIRE DU PCEM SUR ELELYSO

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

	Étude 001 (9 mois)		Étude 002 (9 mois)		Étude 004 (9 mois)	Étude 005 (12 mois)	
	TALI 30 U/kg N = 15	TALI 60 U/kg N = 16	Adultes N = 26	Enfants N = 5	Effacité ■	TALI 30 U/kg N = 6	TALI 60 U/kg N = 5
<b>Taux d'hémoglobine (g/dl)</b>							
n (%)	14 (93,3)	15 (93,8)	25 (96,2)	5 (100)	■	6 (100)	5 (100)
Moyenne initiale (ÉT)	12,2 (1,7)	11,4 (2,6)	13,5 (1,6)	13,5 (0,5)	■	11,3 (1,7)	10,6 (1,4)
Moyenne à l'évaluation finale <sup>a</sup> (ÉT)	14,0 (1,4)	13,6 (2,0)	13,3 (1,6)	13,9 (1,3)	■	12,7 (1,2)	12,2 (1,1)
Variation moyenne de la valeur initiale (ÉT)	1,6 (1,4)	2,2 (1,4)	-0,2 (0,7)	0,4 (1,4)	■	1,4 (1,3)	1,6 (0,7)
Valeur P	0,0010	< 0,0001	PI	PI	PI	PI	PI
Différence entre les groupes, valeur P	0,719		PI		PI	PI	
Variation en pourcentage de la valeur initiale : moyenne (ÉT) médiane (intervalle interquartile)	PI PI	PI PI	-1,8 (4,9) -2,5 (PI)	3,3 (10,7) 0,7 (PI)	PI PI	13,8 (14,5) 12,2 (20,6)	15,8 (8,3) 14,2 (10,4)
<b>Numération plaquettaire (/mm<sup>3</sup>)</b>							
n (%)	15 (100)	16 (100)	25 (96,2)	5 (100)	■	6 (100)	5 (100)
Moyenne initiale (ÉT)	75,320 (PI)	65,038 (PI)	160,447 (79,086)	164,587 (38,731)	■	162,667 (71,838)	99,600 (42,899)
Moyenne à l'évaluation finale <sup>a</sup> (ÉT)	86,747 (50,989)	106,531 (53,212)	157,920 (87,130)	177,400 (37,554)	■	208,167 (90,747)	172,200 (89,290)
Variation moyenne de la valeur initiale (ÉT)	11,427 (20,214)	41,494 (47,063)	-2,527 (29,871)	12,813 (43,756)	■	45,500 (52,884)	72,600 (59,197)
Valeur P	0,0460 <sup>b</sup>	0,0031	PI	PI	PI	PI	PI
Différence entre les groupes, valeur P	0,042		PI		PI	PI	
Variation moyenne en pourcentage de la valeur initiale (ÉT)	PI	PI	-1,5 (21,6)	11,7 (34,9)	PI	30,9 (35,1)	73,7 (61,9)
<b>Taille de la rate (ml)</b>							
n (%)	15 (100)	16 (100)	20 (76,9)	5 (100)	PI	6 (100)	5 (100)
Moyenne initiale (ÉT)	2 130,94 (1 154,72)	2 117,38 (1 356,17)	822,4 (603,7)	313,0 (156,0)	PI	1 218 (638,4)	1 023 (753,4)
Moyenne à l'évaluation finale <sup>a</sup> (ÉT)	1 566,08 (900,17)	1 376,89 (1 055,81)	749,3 (559,7)	276,3 (107,9)	PI	811,6 (409,6)	524,0 (281,1)
Variation moyenne de la valeur initiale (ÉT)	PI	PI	-73,1 (146,9)	-36,7 (52,5)	PI	-407 (372,7)	-499 (493,3)
Variation moyenne en pourcentage de la valeur initiale (ÉT)	-26,91 (7,79)	-38,01 (9,38)	-7,6 (13,3)	-6,6 (15,6)	PI	-28,6 (21,5)	-41,1 (13,8)
Valeur P	< 0,0001	< 0,0001	PI	PI	PI	PI	PI
Différence entre les	0,060		PI		PI	PI	

## SOMMAIRE DU PCEM SUR ELELYSO

	Étude 001 (9 mois)		Étude 002 (9 mois)		Étude 004 (9 mois)	Étude 005 (12 mois)	
	TALI 30 U/kg N = 15	TALI 60 U/kg N = 16	Adultes N = 26	Enfants N = 5	Efficacité ■	TALI 30 U/kg N = 6	TALI 60 U/kg N = 5
groupes, valeur <i>P</i>							
<b>Taille du foie (ml)</b>							
n (%)	14 (93,3)	15 (93,8)	23 (88,5)	5 (100)	PI	6 (100)	5 (100)
Moyenne initiale (ÉT)	2 880,60 (736,12)	2 481,31 (452,74)	1 857 (440,0)	1 346 (431,7)	PI	1 214 (424,7)	991,7 (301,3)
Moyenne à l'évaluation finale <sup>a</sup> (ÉT)	2 564,07 (559,57)	2 190,99 (376,70)	1 786 (423,7)	1 393 (506,0)	PI	1 116 (366,9)	849,1 (271,9)
Variation moyenne de la valeur initiale (ÉT)	PI	PI	-71,6 (166,3)	47,7 (97,5)	PI	-98,7 (75,0)	-143 (102,9)
Variation moyenne en pourcentage de la valeur initiale (ÉT)	-10,48 (11,27)	-11,11 (6,68)	-3,5 (8,1)	2,4 (6,8)	PI	-6,3 (8,5)	-14,0 (9,0)
Valeur <i>P</i>	0,0041	< 0,0001	PI	PI	PI	PI	PI
Différence entre les groupes, valeur <i>P</i>	0,349		PI		PI	PI	
<b>Taille (cm)</b>							
n (%)	PI	PI	PI	PI	PI	6 (100)	5 (100)
Moyenne initiale (ÉT)	PI	PI	PI	PI	PI	129,3 (21,7)	107,8 (14,3)
Moyenne à l'évaluation finale <sup>a</sup> (ÉT)	PI	PI	PI	PI	PI	134,4 (20,8)	115,7 (13,9)
Variation moyenne en pourcentage de la valeur initiale (ÉT)	PI	PI	PI	PI	PI	4,2 (2,2)	7,6 (2,1)
Taux de croissance (cm/an)	PI	PI	PI	PI	PI	5,1 (2,2)	8,0 (1,3)
<b>Poids (kg)</b>							
n (%)	PI	PI	PI	PI	PI	6 (100)	5 (100)
Moyenne initiale (ÉT)	PI	PI	PI	PI	PI	27,9 (10,5)	17,7 (4,8)
Moyenne à l'évaluation finale <sup>a</sup> (ÉT)	PI	PI	PI	PI	PI	30,3 (10,5)	20,4 (6,0)
Variation moyenne en pourcentage de la valeur initiale (ÉT)	PI	PI	PI	PI	PI	9,6 (7,0)	14,7 (5,7)
<b>Abandons</b>							
Total, n/N (%)	2/16 (12,5)	2/17 (11,8)	3/28 (10,7)	0	■	0	0
<b>Effets néfastes</b>							
IIG, n/N (%)	0	0	3/26 (11,5)	0	■	0	1/5 (20,0)
ACEI, n/N (%)	1/16 (6,3)	1/16 (6,3)	0 <sup>c</sup>	0	■	0	0
<b>Effets néfastes notables, n/N (%)</b>							
Anaphylaxie	PI	PI	PI	PI	PI	PI	PI

## SOMMAIRE DU PCEM SUR ELELYSO

	Étude 001 (9 mois)		Étude 002 (9 mois)		Étude 004 (9 mois)	Étude 005 (12 mois)	
	TALI 30 U/kg N = 15	TALI 60 U/kg N = 16	Adultes N = 26	Enfants N = 5	Efficacité ■	TALI 30 U/kg N = 6	TALI 60 U/kg N = 5
Réactions à la perfusion	PI	PI	4/26 (15,4)	0	■	PI	PI
Hypersensibilité	1/16 (6,3)	1/16 (6,3)	1/26 (3,8)	0	■	0	2/5 (40,0)
<b>Anticorps contre TALI humaine</b>							
Formation d'IgG contre TALI humaine	1/16 (6,3)	1/16 (6,3)	5/26 (19,2)	2/5 (40,0)	■	1/6 (16,7)	2/5 (40,0)
Formation d'ac induite par traitement, n (%)	PI	PI	PI	PI	■	PI	PI
Formation d'ac neutralisants	0	0	1/26 (3,8) <sup>c</sup>	0	PI	MN/D	MN/D

ac = anticorps; ACEI = abandon pour cause d'effets indésirables; ÉT = écart type; IgG = immunoglobuline G; IIG = incident indésirable grave; MN/D = mention de non-disponibilité; PI = pas indiqué; TALI = taliglucérase alpha; U = unité.

<sup>a</sup>L'évaluation finale a lieu au terme de 9 mois dans les études 001, 002 et 004, et de 12 mois dans l'étude 005.

<sup>b</sup>Le niveau alpha déterminé au préalable est de 0,025; donc, la différence n'est pas statistiquement significative.

<sup>c</sup>Un patient a retiré son consentement après avoir éprouvé une réaction d'hypersensibilité durant la première perfusion.

<sup>d</sup>Chez un patient, le résultat du test d'activité neutralisante in vitro est positif, alors que le résultat du test d'activité neutralisante in vivo est négatif.

Source : rapports d'étude clinique 001<sup>14</sup>, 002<sup>15</sup>, 004<sup>16</sup> et 005<sup>17</sup>