



## COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

### GALSULFASE

(Naglazyme — BioMarin Pharmaceutical [Canada] inc.)

Indication : la mucopolysaccharidose de type VI

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) recommande d'inscrire la galsulfase sur la liste des médicaments assurés dans le traitement enzymatique substitutif à long terme de la mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI) sur la foi d'un diagnostic établi, sous réserve des critères cliniques et des conditions ci-dessous :

#### Critères cliniques :

- Traitement réservé au patient sur pied qui satisfait les critères de mobilité minimale.
- Le patient ne présente pas de maladie intercurrente grave susceptible d'abrèger sa vie.

#### Conditions :

- L'instauration et la surveillance du traitement relèvent d'un médecin spécialiste expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge de la MPS VI dans une clinique spécialisée.
- Les buts du traitement sont déterminés individuellement avant l'instauration du traitement; dans l'éventualité où ces buts ne sont pas atteints à la réévaluation au terme de 24 semaines de traitement, celui-ci devrait cesser.
- Une baisse de prix importante.

#### Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique comparatif, randomisé (ECR) et à double insu (ASB-03-05; N = 39) démontre que le traitement par la galsulfase à une fréquence hebdomadaire est statistiquement supérieur au placebo dans l'amélioration de la distance franchie en 12 minutes (différence moyenne [DM] ajustée de 92 m; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 11 à 172) et qu'il produit une amélioration numérique au test d'escalier de trois minutes (TE3M; DM ajustée de 5,7 marches/min;  $P = 0,053$ ).
2. Au prix actuel de 1 535 \$ le flacon et à la dose recommandée de 1 mg/kg par semaine, le coût annuel du traitement par la galsulfase va de 223 496 \$ à 750 308 \$ selon l'estimation du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS; le coût de ce traitement est donc considérable.
3. Les groupes de patients ont fait valoir le besoin à combler dans le traitement de la MPS VI; le Comité en arrive à la conclusion que la galsulfase pourrait combler ce besoin.

### Programme commun d'évaluation des médicaments

### À souligner :

- Le Comité fait remarquer que les participants de l'essai clinique ASB-03-05 sont des patients sur pied capables de franchir au moins 5 m au test de marche de six minutes.
- Il souligne qu'une bonne proportion de patients traités par la galsulfase dans cet essai clinique ne manifeste pas de réponse au traitement sur la foi de la distance franchie en 12 minutes de marche (c.-à-d., amélioration  $\geq$  80 m de la distance franchie au moment de référence).
- Il note que les régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM et la communauté des cliniciens experts dans la MPS VI doivent établir des critères d'évaluation individuels aux fins d'instauration et de poursuite du traitement par la galsulfase.

### Contexte :

La galsulfase est une forme recombinante de la *N*-acétylgalactosamine-4-sulfatase humaine, l'enzyme absente ou en quantité réduite dans la MPS VI. Santé Canada a autorisé l'usage de la galsulfase dans le traitement enzymatique substitutif à long terme de la MPS VI sur la foi d'un diagnostic établi. La posologie recommandée est de 1 mg/kg par semaine administré par perfusion intraveineuse (IV) sur une période minimale de 4 heures. Le médicament est offert en solution stérile contenant 5 mg de galsulfase dans 5 ml de solution (1 mg/ml).

Comme réponse à la demande des régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM, le fabricant de la galsulfase a indiqué qu'il ne présenterait pas une demande d'examen de son médicament dans cette indication au PCEM. Ce sont donc les régimes d'assurance médicaments qui ont présenté cette demande au PCEM jugeant nécessaire d'examiner les preuves à ce sujet et d'obtenir une recommandation du CCEM quant à l'emploi de la galsulfase dans la prise en charge de la MPS VI.

### Résumé des éléments pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : la revue systématique d'ECR et d'études pivots, 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 aux yeux des personnes atteintes de la MPS VI.

### Observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients ont répondu à la demande de rétroaction du PCEM en présentant un seul dossier regroupant leurs observations : la Isaac Foundation for MPS Treatment and Research et la Canadian Society for Mucopolysaccharide and Related Diseases. L'information provient d'entretiens avec des patients et des aidants, d'un sondage en ligne et des écrits scientifiques. Voici le résumé des principales observations transmises par ces groupes :

- Les personnes atteintes de la MPS VI sont aux prises avec des symptômes qui bouleversent leur vie et la mettent en péril, et qui s'aggravent avec le temps. Outre les nombreuses complications respiratoires et cardiovasculaires, la MPS VI a des répercussions sur l'appareil locomoteur qui se manifestent par de la douleur importante, une diminution de la capacité fonctionnelle et la détérioration de la qualité de vie. À terme, les patients ne sont plus capables de participer aux activités de la vie quotidienne et de l'enfance.

- Les aidants doivent composer avec les grands besoins en soins du malade qui nécessite de longs séjours hospitaliers, de multiples interventions chirurgicales et de fréquentes consultations médicales. L'ampleur de la tâche peut occasionner un lourd stress émotionnel et des difficultés financières.
- Les patients font remarquer que le seul traitement autorisé de la maladie, si l'on fait abstraction de la galsulfase, consiste essentiellement en un traitement symptomatique de soutien à long terme.
- Les patients et les aidants souhaiteraient avoir à leur disposition un traitement qui stabiliserait la MPS VI, améliorerait la qualité de vie et diminuerait les hospitalisations, les interventions et les consultations médicales.

### **Essais cliniques**

La revue systématique du PCEM couvre un ECR comparatif avec placebo et à double insu. L'étude ASB-03-05 est un essai clinique de phase 3 multinational comptant 39 participants atteints de la MPS VI. Les patients admissibles sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 1:1 dans les groupes de la galsulfase à la dose de 1,0 mg/kg et du placebo, administrés une fois par semaine durant une période de traitement de 24 semaines consécutives. À la fin de l'ECR, 38 patients sont admis à l'étude de prolongation en mode ouvert de 240 semaines (ASB-03-06) où tous les participants sont traités par la galsulfase à raison de 1 mg/kg par semaine.

### **Paramètres d'intérêt**

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a pris en considération ceux que voici :

- Le test de marche de 12 minutes (TM12M) — la variation de la distance franchie en 12 minutes de marche par rapport à la distance de référence. [REDACTED]
- Le TE3M — la variation du nombre de marches grimpées par minute en trois minutes par rapport au nombre de référence.
- La fonction pulmonaire — la variation de la capacité vitale forcée (CVF) et du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) par rapport aux valeurs de référence.
- Le taux de glycosaminoglycanes urinaires.
- L'évolution de la maladie — évaluée selon a) le recours au fauteuil roulant ou à une aide à la marche; b) la nécessité d'une intervention chirurgicale orthopédique correctrice; c) l'incidence d'insuffisance cardiaque; d) l'incidence d'insuffisance respiratoire (p. ex., nécessité d'une trachéotomie).
- Les incidents indésirables dans l'ensemble, les incidents indésirables graves et les abandons pour cause d'effets indésirables.

La variation de la distance franchie au TM12M au terme de 24 semaines, par rapport à la valeur initiale, est le principal résultat d'intérêt de l'étude ASB-03-05 dans l'évaluation de l'efficacité. L'objectif de l'étude de prolongation consiste à évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme de la galsulfase.

### Effacité

- Les valeurs initiales au TM12M sont différentes dans le groupe de la galsulfase (moyenne  $\pm$  écart type [ÉT] :  $227 \pm 170$  m) et le groupe du placebo (moyenne  $\pm$  ÉT :  $381 \pm 202$  m). Au terme de 24 semaines, on note une hausse statistiquement significative de la distance franchie en 12 minutes de marche, par rapport à la valeur initiale, dans le groupe de la galsulfase par comparaison avec le groupe du placebo (différence moyenne ajustée la semaine 24 : 92 m; IC à 95 % de 11 à 172).
- [REDACTED]  
Comparativement au placebo, le taux ajusté de marches grimpées par les patients traités par la galsulfase augmente en moyenne de  $5,7 \pm 2,9$  marches/min ( $P = 0,053$ ).
- Le taux de glycosaminoglycanes urinaires est statistiquement moindre dans le groupe de la galsulfase que dans le groupe du placebo au terme de 24 semaines (moyenne  $\pm$  erreur type [ET] :  $-227 \pm 18$   $\mu\text{g}/\text{mg}$  créatinine; IC à 95 % de  $-265$  à  $-190$ ,  $P < 0,001$ ).
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la galsulfase et le placebo quant à la CVF ou au VEMS.
  - [REDACTED]
  - [REDACTED]
- L'étude ne dit rien du recours au fauteuil roulant ou à une aide à la marche ni des interventions chirurgicales orthopédiques correctives pour ce qui est de sa phase principale ou de sa phase de prolongation.
- L'insuffisance cardiaque et l'insuffisance respiratoire ne sont pas des résultats d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité pour l'étude ASB-03-05.
- La trachéotomie a été nécessaire chez un patient du groupe de la galsulfase et un patient du groupe du placebo durant les 24 semaines de l'étude.
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la galsulfase et le placebo quant à l'amplitude ou à la douleur articulaire à l'épaule.
- Les patients prenant le placebo durant l'étude ASB-03-05 ont vu leur capacité au TM12M et au TE3M s'améliorer statistiquement quand ils sont passés à la galsulfase lors de la phase de prolongation.
  - [REDACTED]
  - [REDACTED]
- Les patients traités par la galsulfase lors de la phase à double insu ont également vu leur tolérance à l'effort augmenter à la phase de prolongation. [REDACTED]

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

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

### **Cout et rentabilité**

L'examen est effectué à la demande des régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM; celui-ci a invité le fabricant à lui transmettre des preuves cliniques ou économiques à l'appui de son examen. Le fabricant a transmis une analyse d'impact budgétaire dans la perspective des régimes d'assurance médicaments publics, mais il ne pouvait pas offrir une évaluation économique pertinente pour les besoins de l'examen, comme une analyse cout-utilité. Le PCEM a évalué les preuves économiques du domaine public ainsi que les données budgétaires communiquées par le fabricant, et a pris en considération l'opinion du clinicien expert consulté dans le cadre de son examen.

Dans sa revue de la documentation publiée, le PCEM n'a pas relevé de littérature économique pertinente publiée sur la galsulfase dans le traitement de la MPS VI; il a cerné une évaluation de la technologie de la santé dans laquelle le comité consultatif australien de l'assurance médicaments conclut que, selon l'évaluation économique, le rapport cout-efficacité différentiel de la galsulfase est trop élevé pour être acceptable, mais que l'information clinique correspond aux critères d'inscription sur la liste du programme des médicaments d'importance vitale de l'Australie.

Le fabricant indique que le prix de détail de la galsulfase est de 307 \$ le ml (1 535 \$ le flacon de 5 ml). À la dose recommandée de 1 mg/kg par semaine et en postulant que le poids moyen est le même que celui dans l'étude pivot (25 kg), le PCEM calcule que le cout annuel moyen de la galsulfase est de 399 100 \$. Sachant que le poids des patients de l'étude varie de 14 kg à 47 kg, le cout annuel du médicament va de 223 496 \$ à 750 308 \$. Comme la galsulfase est administrée en perfusion IV sur une période minimale de 4 heures, le PCEM souligne que cela entraîne des dépenses supplémentaires. Sur une période de 20 ans, en tenant compte de la gamme d'âges et de poids des patients de l'étude pivot, le PCEM estime que le cout total moyen viager non actualisé de la galsulfase revient à environ 8,0 millions de dollars par patient.

L'étude pivot démontre que les patients traités par la galsulfase et la prise en charge médicale standard sont hospitalisés moins souvent que ceux du groupe du placebo couplé à la prise en charge médicale standard (environ quatre fois plus d'hospitalisations dans le groupe du placebo que dans le groupe de la galsulfase).

Il est vrai que le PCEM n'a pu examiner d'évaluations déterminant les effets sur la santé et les répercussions économiques de l'adjonction de la galsulfase à la prise en charge médicale standard dans le contexte canadien, cependant les constatations générales indiquent que le traitement par la galsulfase se traduit par une amélioration au TM12M, mais à un coût énorme.

### **Autres sujets de discussion :**

Le Comité note ce qui suit :

- Il n'y a pas de lignes directrices canadiennes quant à la cessation du traitement par la galsulfase.
- Le clinicien expert consulté dans le cadre de l'examen du médicament indique que l'amélioration observée de la distance franchie au test de marche est sans doute importante pour les patients.
- À la recherche documentaire, le PCEM a répertorié une étude de suivi de 10 ans, mais elle ne satisfait pas les critères d'inclusion établis pour les besoins de la revue systématique. Le CCEM a tout de même examiné ces données, mais a noté plusieurs limites importantes, dont le plan d'étude transversal, la relative petite taille du groupe témoin de patients non traités et la grande différence d'âge et d'autres caractéristiques initiales entre les patients traités et les patients non traités. Il en conclut à l'impossibilité de tirer une conclusion au sujet de l'efficacité à long terme de la galsulfase en raison de ces limites.

### **Lacunes de la recherche :**

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

- Aucune preuve n'indique que le traitement par la galsulfase améliore la survie ou la qualité de vie, atténue la douleur ou la fatigue, freine l'évolution de la maladie ou réduit la nécessité d'interventions chirurgicales.
- Les preuves sur l'avantage du traitement par la galsulfase chez l'enfant de moins de cinq ans sont limitées.

### **Membres du CCEM :**

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

### **Réunion du 20 janvier 2016**

#### **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 la suppression de renseignements 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.