



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

ASFOTASE ALFA

(Strensiq — Alexion Pharma Canada)

Indication : l'hypophosphatasie survenue pendant l'enfance

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande d'inscrire l'asfotase alfa sur la liste des médicaments couverts dans le traitement enzymatique substitutif de l'hypophosphatasie (HPP) survenue pendant l'enfance sur la foi d'un diagnostic confirmé sous réserve des critères cliniques et des conditions ci-dessous :

Critères cliniques :

- Le patient est atteint d'hypophosphatasie infantile ou survenue pendant l'enfance, confirmée par analyse génétique.
- Le patient n'est pas un adulte au moment de l'instauration du traitement.

Conditions :

- L'instauration et la surveillance du traitement relèvent d'un médecin spécialiste expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge de l'HPP 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. Trois études pivots en mode ouvert (ENB-010-10 [N = 59], ENB-006-09 [N = 13] et ENB-008-10 [N = 12]) indiquent que l'asfotase alfa à raison de 2 mg/kg trois fois par semaine amène une amélioration de la croissance osseuse.
2. Le taux de mortalité chez les patients traités par l'asfotase alfa semble moindre que le taux de mortalité prévu selon l'histoire naturelle de la maladie.
3. Selon les analyses des données de la modélisation pharmacoéconomique du fabricant effectuées par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS, le rapport cout/utilité différentiel de l'asfotase alfa, comparativement aux soins de soutien optimaux, peut varier de 4,02 à 8,8 millions de dollars l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). Par conséquent, l'asfotase alfa n'est pas considérée comme une option thérapeutique rentable au prix indiqué de 102 \$ le mg.

4. Les groupes de patients ont fait valoir le grand besoin à combler dans le traitement de l'HPP; le Comité en arrive à la conclusion que l'asfotase alfa pourrait combler ce besoin.

À souligner :

- Le Comité note que, pour les besoins de la sélection des candidats de plus de 12 ans au traitement par l'asfotase alfa, l'adulte est celui chez qui les épiphyses sont soudées (cartilage de conjugaison ossifié).
- L'effet bénéfique clinique de la poursuite du traitement par l'asfotase alfa une fois que les épiphyses sont soudées est incertain.
- Les données cliniques substitutives à l'appui d'un effet bénéfique clinique de ce médicament chez l'adulte sont limitées. En outre, le dosage du médicament est fonction du poids du patient; par conséquent, le traitement est beaucoup plus coûteux chez l'adulte que chez l'enfant, et la rentabilité de l'asfotase alfa est éminemment incertaine.
- Même si le prix baissait de 90 %, l'asfotase alfa ne serait probablement pas une option thérapeutique rentable dans l'HPP, quel que soit l'âge du patient à l'instauration du traitement.
- Le Comité a pris en considération les critères d'instauration et de cessation de traitement proposés par les cliniciens experts consultés durant ses délibérations et la revue systématique du PCEM; toutefois, il n'y a pas de preuves cliniques ou pharmacoéconomiques à l'appui de ces critères. De plus, le comité s'interroge sur la capacité des régimes d'assurance médicaments publics d'opérationnaliser ces critères cliniques au vu de l'hétérogénéité de la population de patients, dont nombre d'entre eux sont des nourrissons et des enfants en bas âge. Le Comité estime que les régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM et la communauté des cliniciens experts en HPP doivent établir des critères d'évaluation individuels aux fins d'instauration et de poursuite du traitement par l'asfotase alfa.
- Dans les études pivots, aucun des patients n'est âgé de plus de 12 ans. Cependant, le Comité sait que des enfants atteints d'HPP étaient âgés de plus de 12 ans au moment de la formulation de la présente recommandation. Le traitement pourrait être bénéfique chez ces enfants.

Contexte :

L'asfotase alfa est une protéine d'usage thérapeutique qui vient remplacer l'enzyme endogène défectueuse phosphatase alcaline non spécifique d'un organe. Elle est indiquée en tant qu'enzymothérapie de remplacement dans la prise en charge de l'HPP confirmée. La posologie recommandée est de 2 mg/kg en injection sous-cutanée trois fois par semaine ou de 1 mg/kg administré six fois par semaine.

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'essais cliniques comparatifs et randomisés et d'études pivots de l'asfotase alfa, 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 d'HPP.

Observations de patients

Un groupe de défense des intérêts des patients, Soft Bones Canada, a répondu à la demande de rétroaction du PCEM. L'information provient d'entrevues téléphoniques et de correspondance par courriel avec des patients et des aidants et de rencontres avec des familles. Voici le résumé des principales observations transmises par ces groupes :

- Pour nombre de patients, l'HPP se manifeste dès la petite enfance; la maladie se caractérise par deux constances, la douleur et la fatigue. La douleur articulaire chronique causée par la maladie entraîne une détérioration de la qualité de vie et de la mobilité. De plus, la douleur peut engendrer un immense sentiment de frustration, la sensation d'avoir le cerveau embrouillé, de l'impatience à l'égard des membres de la famille, de l'anxiété, de la crainte, la dépression et l'absence d'intimité. La fatigue peut occasionner de l'absentéisme à l'école ou au travail. Elle peut avoir des répercussions néfastes sur la capacité de participer à des activités sociales, familiales ou de loisir.
- Les enfants atteints d'HPP peuvent subir une craniosténose, des fractures de stress à la jambe et à la hanche, une baisse de l'appétit, un ralentissement de la croissance, des maux de ventre, des vomissements fréquents, et le développement de la dentition peut être anormal chez eux. De graves problèmes dentaires, des troubles de l'équilibre et du sommeil, des fractures lentes à guérir et une atteinte nerveuse sont des manifestations courantes de la maladie chez l'adulte.
- L'HPP bouleverse profondément et pour toujours la vie des aidants; prendre soin d'un proche atteint de cette maladie a d'énormes répercussions financières et émotionnelles sur eux.
- Les patients et les aidants font remarquer que l'asfotase alfa est le premier traitement autorisé dans la prise en charge de l'HPP; ils espèrent que ce traitement prolongera l'espérance de vie des malades et améliorera leur qualité de vie. Ils se disent prêts à supporter beaucoup d'effets indésirables si l'asfotase alfa pouvait améliorer leur qualité de vie dans l'ensemble. Des parents d'enfants traités par l'asfotase alfa et des adultes traités par le médicament font état d'effets bénéfiques considérables sans incident indésirable grave.

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM porte sur trois essais cliniques considérés comme des études pivots par Santé Canada :

- ENB 010-10 (N = 59) est un essai clinique de phase 2, en mode ouvert, comportant un seul groupe d'intervention, dont les participants sont des enfants de cinq ans ou moins atteints d'HPP infantile. L'asfotase alfa est administrée à raison de 2 mg/kg trois fois par semaine ou de 1 mg/kg six fois par semaine.
- ENB-006-09 (N = 13) est une étude de détermination posologique de phase 2, en mode ouvert, randomisée, comparative avec témoins historiques, sans critère précis quant au moment du diagnostic d'HPP et dont les participants sont des enfants âgés de 5 à 12 ans. Les patients sont répartis de manière aléatoire dans les groupes de l'asfotase alfa à la dose de 2 mg/kg trois fois par semaine (6 mg/kg par semaine) et de l'asfotase alfa à raison de 3 mg/kg trois fois par semaine (9 mg/kg par semaine).
- ENB-008-10 (N = 12) est l'étude de prolongation à un seul groupe de l'essai clinique ENB-006-09. Initialement, le médicament est administré à raison de 3 mg/kg par semaine; ensuite, la dose augmente à 6 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 :

- La mortalité.
- La notation du Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) — échelle conçue par le fabricant pour mesurer l'étendue du rachitisme (ramollissement et affaiblissement des os de l'enfant). Il s'agit d'une échelle de sept points destinée à mesurer l'évolution du rachitisme qui permet d'évaluer la détérioration de la structure osseuse due à l'HPP. Une diminution de trois points représente une profonde aggravation alors qu'une augmentation de trois points illustre la guérison complète de la maladie osseuse.
- L'échelle de gravité du rachitisme (RSS pour rickets severity scale) — échelle de 10 points (4 pour les poignets et 6 pour les genoux) utilisée pour évaluer la gravité du rachitisme. L'évaluation des poignets et des genoux repose sur le degré d'usure métaphysaire et l'aspect de la métaphyse en toit de pagode et sur la proportion du cartilage de conjugaison atteint. La note de 10 indique un rachitisme grave, alors que la note de 0 indique l'absence d'usure métaphysaire et d'aspect de la métaphyse en toit de pagode.
- Le test de marche de six minutes (TM6M) — mesure de la distance franchie par le patient qui marche sur une surface dure et plane pendant six minutes.
- Les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons pour cause d'effets indésirables.

Les études examinées ici ont pour principal paramètre d'intérêt la note au RGI-C à la semaine 24.

Efficacité

- Dans l'étude ENB-006-09, il y a une amélioration statistiquement significative de la note au RGI-C chez les patients traités par l'asfotase alfa comparativement aux témoins historiques [REDACTED]. La note médiane au RGI-C la semaine 24 est de [REDACTED] dans le groupe de l'asfotase alfa et de [REDACTED] dans le groupe témoin historique. L'amélioration observée durant la phase principale (ENB-006-09) se maintient durant la phase de prolongation (ENB-008-10). Dans l'étude ENB-010-10, il y a une amélioration statistiquement significative de la note au RGI-C par rapport à la note initiale; la médiane étant de [REDACTED].
- Dans l'étude ENB-006-09, on observe une amélioration de la note médiane à l'échelle RSS la semaine 24 dans le groupe de l'asfotase alfa [REDACTED] comparativement au groupe témoin historique [REDACTED]. Dans les études non comparatives, l'écart médian par rapport à la valeur de référence est de [REDACTED] dans l'étude ENB-010-10 et de [REDACTED] dans l'étude ENB-008-10.
- Dans l'étude ENB-008-10, la distance médiane franchie initialement correspond à [REDACTED] de la distance prévue. La variation médiane de la distance franchie au TM6M par rapport à la valeur de référence est de [REDACTED] la semaine 24 et de [REDACTED] la semaine 240.
- Dans l'étude ENB-008-10, le contenu minéral osseux du corps entier augmente chez les patients traités par l'asfotase alfa; l'augmentation médiane est de [REDACTED] la semaine 24 [REDACTED] la semaine 264.

- Les preuves issues des études examinées ici, ainsi que d'autres preuves cliniques, indiquent que le taux de mortalité des patients atteints d'HPP infantile traités par l'asfotase alfa est plus bas que le taux observé au cours de l'histoire naturelle de la maladie.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Les incidents indésirables chez les patients traités par l'asfotase alfa sont reliés principalement à la voie d'administration sous-cutanée. Toutes les études confondues, les incidents indésirables liés à l'injection ou à la perfusion (rougeur, douleur à la pression et douleur au point d'injection) représentent la majorité des incidents indésirables.

Cout et rentabilité

L'analyse cout-utilité du fabricant compare l'asfotase alfa aux soins de soutien optimaux (interventions chirurgicales, hospitalisation, soins intensifs, assistance respiratoire, consultations externes, consultations et pharmacothérapie analgésique au besoin) dans la prise en charge de l'HPP survenue pendant l'enfance sur la foi d'un diagnostic établi. La modélisation s'inscrit dans l'horizon temporel de la vie entière (jusqu'à 101 ans) et la perspective du système de santé public canadien.

Le modèle comprend six états de santé, dont quatre délimités par la gravité de la maladie en fonction de la distance franchie ou de la distance prévue au TM6M. Les autres états de santé sont la mort due à l'HPP et la mort en général, ainsi qu'un état en ventilation effractive (état de santé temporaire associé à un coefficient de désutilité et des couts additionnels). L'analyse du fabricant reprend les données de quatre essais cliniques (ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-006-09/ENB-008-10, ENB-009-10 et ENB-010-10) et de deux études de l'histoire naturelle de la maladie (ENB-011-10 et ALX-HPP-502). Pour le fabricant, la gravité de l'HPP varie selon l'âge et, dans cette optique, il a calculé des taux de probabilité de passage d'un état à un autre en fonction de l'âge, s'en remettant à la modélisation prédictive en l'absence de données. De plus, le fabricant a effectué une étude de détermination des coefficients de pondération d'utilité de chaque état de santé. Il ne fait pas état du RCUd dans un scénario de référence, mais plutôt des résultats ventilés selon les couts et les avantages. Selon le calcul du PCEM à partir des résultats du fabricant, le RCUd s'élève à 2 698 950 \$ l'AVAQ.

Le PCEM a cerné des aspects de l'analyse du fabricant qui en limitent la portée :

- L'incertitude quant à la pertinence du TM6M comme paramètre substitutif dans la modélisation de l'évolution de la maladie, vu que sa corrélation avec la gravité de la maladie n'a pas été évaluée ni validée dans l'HPP.
- Les limites importantes des données sur le TM6M reprises dans la modélisation en raison du devis, du contexte et de la généralisation des études qui ont collecté ces données et, ainsi, la nécessité de recourir à la modélisation prédictive pour certains groupes d'âge pour lesquels il n'y a pas de données.
- L'efficacité à long terme incertaine de l'asfotase alfa.
- L'incertitude qui plane au sujet de la méthode de détermination des coefficients de pondération d'utilité.

- L'hypothèse inappropriée selon laquelle la perte d'exclusivité sur le marché dans 10 ans se traduirait par une baisse de 30 % du prix de l'asfotase alfa par la suite.
- L'hypothèse inappropriée voulant que le gaspillage découlant de l'utilisation partielle des flacons d'asfotase alfa n'entraîne pas de coûts.

Dans ses analyses qui tiennent compte des deux limites au sujet des coûts liés à l'asfotase alfa, le PCEM en arrive au RCUD de 4,08 millions de dollars l'AVAQ comparativement aux soins de soutien optimaux; des RCUD encore plus élevés sont possibles au vu de la grande incertitude qui teinte la modélisation. En outre, le traitement par l'asfotase alfa devient plus rentable chez les patients dont la maladie est grave et qui sont traités jeunes (en vertu du scénario de référence du PCEM, le RCUD revient à 2,29 millions de dollars l'AVAQ chez les patients les plus gravement atteints traités depuis la naissance).

Le prix de l'asfotase alfa est de 102 \$ le mg. À la posologie recommandée de 2 mg/kg trois fois par semaine ou de 1 mg/kg six fois par semaine, le coût annuel du traitement chez les patients pesant plus de 20 kg dépassera le million de dollars.

L'analyse génétique peut confirmer la présence d'HPP. Au vu du prix élevé du médicament et du prix relativement faible de l'analyse génétique (de 250 \$ à 870 \$ l'analyse), la confirmation par analyse génétique augmentera vraisemblablement la rentabilité du traitement en évitant de traiter les cas au mauvais diagnostic.

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- Il n'y a pas de lignes directrices canadiennes à propos de l'arrêt du traitement par l'asfotase alfa.

Lacunes de la recherche :

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

- L'innocuité et l'efficacité de l'asfotase alfa qui n'ont pas été évaluées dans le cadre d'essais cliniques comparatifs.
- Pour se conformer à la condition posée par Santé Canada dans son autorisation de commercialisation, le fabricant transmettra au ministère les données sur l'innocuité et l'efficacité du médicament chez les adolescents de 13 à 18 ans atteints d'HPP.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 20 janvier 2016

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucune

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.