



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Juillet 2016

Médicament	élosulfase alfa (Vimizim) (2 mg/kg)
Indication	Enzymothérapie substitutive à long terme dans le traitement de la mucopolysaccharidose de type IVA (syndrome de Morquio A) confirmée par diagnostic
Demande d'inscription	Conformément à l'indication
Forme pharmaceutique	Solution stérile, posologie de 2 mg/kg en perfusion intraveineuse une fois par semaine
Date de l'avis de conformité	Le 2 juillet 2014
Fabricant(s)	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.

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 du catabolisme du sulfate de kératane et de la chondroïtine-6-sulfate, glycosaminoglycanes des tissus osseux et cartilagineux¹. 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 osseuses^{1,2}. 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 IVA³. Les signes, les 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 après⁴. À ce jour, plus de 275 mutations génétiques de l'enzyme ont été cernées², ce qui fait de la MPS IVA une maladie caractérisée par une très grande hétérogénéité génotypique et phénotypique⁵. 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 légère¹. En général, le décès est dû à une insuffisance cardiorespiratoire ou à des complications médullaires.

L'élosulfase alfa (ÉSA) 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 accumulé⁵. 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 sur la foi d'un diagnostic définitif.

En mars 2015, le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS a recommandé de « ne pas l'ajouter aux listes de médicaments couverts ». La pertinence clinique incertaine de l'augmentation de la distance franchie au test de marche de six minutes (TM6M) et l'absence 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, sont les principaux motifs de cette recommandation⁶. Depuis lors, le fabricant a transmis de nouvelles données cliniques, dont [REDACTÉ]; des analyses ponctuelles de la réponse thérapeutique fondées sur l'étude MOR-004; les résultats à long terme (120 semaines) quant à la tolérance à l'effort et à la fonction pulmonaire de l'étude de prolongation MOR-005; les résultats de l'étude MOR-007 qui évalue l'ÉSA chez des enfants de moins de cinq ans.

Le présent sommaire reprend l'essentiel de la revue systématique entreprise 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

Aucune étude ne correspond aux critères d'inclusion déterminés pour les besoins de la revue systématique. Cependant, le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS a examiné l'information clinique contenue dans la nouvelle demande d'examen du médicament.

Pertinence clinique des résultats au test de marche de six minutes

Dans l'essai clinique MOR-004, la variation de la distance franchie au TM6M est le principal critère d'évaluation de l'efficacité. Bien que ce critère soit fréquemment appliqué dans le cas de maladies cardiopulmonaires, sa pertinence et sa validité en ce qui a trait à la MPS IVA sont incertaines. De plus, l'écart minimal d'importance clinique au TM6M pour les personnes atteintes de la MPS IVA est inconnu. La semaine 24, la variation moyenne en pourcentage de la distance franchie (\pm écart type [ÉT]), par rapport à la distance franchie initialement, avec le placebo et l'élosulfase alfa à une fréquence hebdomadaire est respectivement de 8,7 % (\pm 28,8) et de 23,9 % (\pm 44,8) (différence moyenne de 15,2 %).

. Toutefois, le PCEM a cerné plusieurs aspects de l'estimation du fabricant qui en limitent la portée. Le fabricant fait également état de l'écart minimal d'importance clinique de 15 %, plus prudent, déterminé ultérieurement par un groupe d'experts en vertu d'un consensus établi selon la méthode Delphi.

Analyse de la réponse sous plusieurs angles

Cette analyse post-hoc est fondée sur les résultats de l'étude MOR-005 la semaine 72, conformément au protocole, en ce qui concerne les patients traités par l'élosulfase alfa à une fréquence hebdomadaire dans les études MOR-004 et MOR-005.

La définition de la réponse constitue le principal aspect qui limite la portée de cette analyse; de l'avis du fabricant, la réponse représente toute amélioration, quelle qu'elle soit. L'exclusion de des patients qui ont sauté des doses ou ont subi des interventions chirurgicales représente une autre limite. Le fabricant ne dit rien de ces patients qui pourraient être considérés comme n'ayant pas répondu au traitement.

L'innocuité et l'efficacité à long terme de l'élosulfase alfa

Le fabricant a communiqué de nouvelles données relatives à l'effet du traitement par l'élosulfase alfa allant jusqu'à 120 semaines (96 semaines dans l'essai clinique MOR-005) sur la tolérance à l'effort et la fonction pulmonaire.

Les patients traités par l'ÉSA continuent de franchir des distances de plus en plus longues au TM6M pendant 72 semaines de traitement, après quoi la distance diminue pour presque revenir à la distance initiale (début de l'essai clinique MOR-005).

La capacité vitale forcée qui s'améliore déjà à la semaine 24, continue de s'améliorer, hausse moyenne (erreur type [ET]) de 0,08 l (0,02) (8,6 %) à la semaine 120. L'amélioration à la semaine 24 comme à la semaine 120 n'est pas statistiquement significative comparativement aux valeurs initiales dans l'essai clinique MOR-005.

Efficacité et innocuité de l'élosulfase alfa chez les enfants de moins de cinq ans

Le fabricant présente les résultats du traitement par l'élosulfase alfa chez 15 enfants de moins de cinq ans, participants d'une étude en mode ouvert à un seul groupe d'intervention (MOR-007). Tous subissent un incident indésirable à tout le moins, dont 13 (87 %) qui font état d'un incident indésirable relié au médicament : pyrexie (53 %), vomissement (40 %) et douleur abdominale (27 %). Sept enfants

sont aux prises avec un incident indésirable grave, mais personne du groupe ne cesse le traitement pour cause d'effets indésirables; il n'y a pas de décès.

Les résultats ayant trait au rythme de la croissance démontrent que le taux de croissance cumulé demeure positif chez les enfants de deux ans ou plus. La taille moyenne des enfants de deux ans ou plus augmente de 5,3 cm ($\pm 2,1$) en 52 semaines comparativement à la taille au moment de référence, et la hausse à la semaine 104 est de 7,6 cm ($\pm 1,9$).

Conclusion

Les principaux points de la demande d'examen initiale soulevant des préoccupations sont la pertinence clinique incertaine de l'augmentation de la distance franchie au TM6M et l'absence 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. Le peu de preuves sur l'innocuité et l'efficacité à long terme du médicament, sur son efficacité et son innocuité chez les enfants de moins de cinq ans et sur les critères de sélection des patients et d'arrêt de traitement préoccupe également.

Le dossier à l'appui de la nouvelle demande d'examen renferme principalement [REDACTED], des analyses ponctuelles de la réponse thérapeutique fondées sur l'étude MOR-004 et les résultats à long terme (120 semaines) quant à la tolérance à l'effort et à la fonction pulmonaire de l'étude de prolongation MOR-005.

Aucune nouvelle preuve clinique ne correspond aux critères d'inclusion établis pour les besoins de la revue systématique. [REDACTED]

[REDACTED]. Les données sur l'efficacité à long terme de l'élosulfase alfa provenant de l'étude de prolongation MOR-005 démontrent que l'amélioration sur les plans du TM6M et de la capacité vitale forcée, due au médicament, se poursuit durant 72 semaines de traitement; toutefois, les résultats au TM6M au terme de 120 semaines se rapprochent des valeurs initiales. L'étude MOR-007 constate que le médicament n'entraîne pas d'effets indésirables, inconnus jusque-là, chez les enfants de moins de cinq ans.