



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

ÉLOSULFASE ALFA —DEMANDE DE RECONSIDÉRATION

(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) de l'ACMTS recommande de rembourser l'élosulfase alfa dans le traitement de la mucopolysaccharidose de type IVA (MPS IVA), sous réserve du critère clinique et des conditions ci-dessous :

Critère clinique :

- Diagnostic de MPS IVA confirmé par la mise en évidence du déficit de l'enzyme N-acétylgalactosamine-6-sulfate sulfatase (GALNS) dans les leucocytes du sang périphérique.

Conditions :

- Une baisse de prix importante.
- Le traitement est offert par un médecin spécialiste expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge de la MPS IVA.
- 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 d'un an de traitement, celui-ci devrait cesser. Les objectifs thérapeutiques sont documentés précisément et mesurables. L'évaluation de la réponse thérapeutique devrait avoir lieu chaque année et être un critère de la poursuite du traitement.

Motifs de la recommandation :

1. L'on dénombre environ 100 personnes aux prises avec la MPS IVA au Canada. Cette maladie gravement invalidante, de nature chronique, met la vie du patient en péril; aucun autre traitement enzymatique n'est offert à l'heure actuelle.
2. Un essai clinique de phase 3, comparatif avec placebo, randomisé (ECR) et à double insu (MOR-004) 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).
3. L'analyse des données de la modélisation du fabricant effectuée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS avec certaines modifications pour pallier les limites ayant trait aux valeurs d'utilité, au risque de mortalité et à l'évolution du

Programme commun d'évaluation des médicaments

pois des patients avec le temps se solde par un rapport cout-utilité différentiel (RCUD) de 3,18 millions de dollars l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement aux soins de soutien optimaux. Si le prix diminuait de 90 %, le RCUD serait ramené à 330 530 \$ l'AVAQ; le prix devrait baisser de 97 % pour que le RCUD s'approche des 100 000 \$ l'AVAQ. Toutefois, en raison des postulats de l'analyse en ce qui concerne l'effet bénéfique clinique à long terme de l'élosulfase alfa par comparaison avec le scénario de référence, une grande incertitude persiste quant au véritable rapport cout-efficacité du traitement par l'élosulfase alfa.

4. Des preuves supplémentaires sur l'efficacité du médicament et sur les aspects ou résultats importants aux yeux des patients viendraient dissiper l'incertitude à propos des effets cliniques du nouveau traitement.

À souligner :

1. Le test de marche de six minutes (TM6M) n'est pas un résultat validé eu égard à la MPS. L'essai clinique MOR-004 n'offre que des données sur l'efficacité à brève échéance (24 semaines), alors que la maladie est chronique. Par conséquent, la portée clinique des constatations de l'essai clinique serait vue comme étant incertaine en temps ordinaire. Mais, il n'y a pas d'autres médicaments ou traitements non pharmacologiques efficaces en ce moment.
2. Le remboursement ne devrait être consenti que si l'information sur le patient est versée au registre international mis sur pied par le fabricant afin de collecter de manière prospective des données sur les personnes atteintes de la MPS IVA traitées par l'élosulfase alfa et que si les données sur les résultats cliniques sont transmises périodiquement.
3. Le Comité note que le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) au Royaume-Uni a publié un [document d'orientation](#) (disponible en anglais seulement) sur l'emploi de l'élosulfase alfa précisant le contexte clinique d'utilisation du médicament, de l'information utile dans la détermination des paramètres de la mise en œuvre de la présente recommandation, notamment des critères d'instauration et d'arrêt de traitement et des modalités de la surveillance de la réponse et de l'adhésion thérapeutiques.

Lacunes de la recherche :

- Le CCEM souligne l'incertitude qui règne au sujet de l'importance clinique des indicateurs de substitution mesurés dans les essais cliniques étudiant l'élosulfase alfa dans le traitement de la MPS IVA jusqu'à maintenant, et les études à venir devront examiner l'effet du traitement médicamenteux sur les aspects d'importance pour les patients.

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 glycosaminoglycane 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).

Historique des demandes d'examen :

La première revue systématique du PCEM au sujet de l'élosulfase alfa couvrait un ECR de 24 semaines, comparatif avec placebo et à double insu, comptant trois groupes d'intervention (MOR-004; N = 177). À la randomisation dans un rapport de 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 sa revue systématique et le CCEM dans ses délibérations se sont concentrés sur l'emploi de l'élosulfase alfa conforme à la posologie approuvée par Santé Canada, soit l'administration hebdomadaire du médicament.

En mars 2015, le CCEM a recommandé de ne pas ajouter l'élosulfase alfa aux listes de médicaments couverts. 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, sont les principaux motifs de cette recommandation.

La nouvelle demande d'examen s'appuie sur de nouvelles données cliniques transmises par le fabricant, dont [REDACTED], des analyses ponctuelles de la réponse thérapeutique d'après les résultats à long terme (120 semaines) sur la tolérance à l'effort et la fonction pulmonaire de l'étude de prolongation MOR-005 subséquente à l'essai clinique MOR-004 et les résultats de l'essai clinique MOR-007 évaluant l'élosulfase alfa chez des enfants de moins de cinq ans.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné le précis d'information préparé par le PCEM : la revue systématique mise à jour des effets bénéfiques et des effets néfastes de l'élosulfase alfa à la dose de 2 mg/kg par semaine en perfusion intraveineuse dans le traitement enzymatique substitutif de longue durée de la MPS IVA, l'évaluation critique des preuves cliniques additionnelles transmises par le fabricant, un critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux.

Observations de patients

- La MPS IVA, maladie évolutive due à un déficit enzymatique aux séquelles nombreuses, a de graves répercussions sur le malade. Elle peut entraîner des hernies, des otites chroniques, une déficience auditive, l'opacification de la cornée, la diarrhée, une maladie cardiaque ou respiratoire, l'apnée du sommeil, l'hyperlaxité ligamentaire, une lipocondrodystrophie, une sténose rachidienne menant à une compression médullaire et l'arrêt de la croissance (petite taille).
- La baisse de la tolérance à l'effort ainsi que l'atteinte osseuse et articulaire sont les conséquences de la maladie qui ont l'effet le plus dévastateur sur la qualité de vie du malade.

- À ce jour, il n'y a pas de traitement précis de la MPS IVA – il n'y a que le traitement symptomatique pour atténuer les ravages de la maladie.
- Les patients souhaiteraient un traitement qui stabilise la maladie ou freine son évolution.
- Les patients traités par l'élosulfase alfa ont vu leur tolérance à l'effort s'améliorer, leur état se stabiliser, et ils ne mentionnent pas d'incidents indésirables importants.

Essais cliniques

Dans le cadre de la mise à jour de sa revue systématique, le PCEM n'a pas relevé de nouveaux ECR. Le fabricant a transmis une nouvelle étude observationnelle évaluant l'élosulfase alfa chez des enfants.

Nouvelle information clinique (fondement de la nouvelle demande d'examen)

1. Pertinence clinique du 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 validé pour ce qui est des 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.

2. Analyse de la réponse sous plusieurs angles :

Cette analyse postérieure 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. Le fabricant indique que tous les patients () de la population à l'étude selon le protocole répondent soit sur un plan (), soit sur plusieurs plans () la semaine 72.

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 parce qu'ils 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.

3. 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 de l'essai clinique MOR-005) sur la tolérance à l'effort et la fonction pulmonaire.

Les patients traités par l'élosulfase alfa continuent de franchir des distances de plus en plus longues au TM6M pendant jusqu'à 72 semaines de traitement, après quoi la distance diminue

pour presque revenir à la distance initiale (début de l'essai clinique MOR-005). La variation moyenne (erreur type [ET]) de la distance franchie par rapport à la distance initiale est de [REDACTED] m la semaine 36, de [REDACTED] m la semaine 72 et de [REDACTED] m la semaine 120.

La capacité vitale forcée qui s'améliore déjà à la semaine 24, continue de s'améliorer, hausse moyenne (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.

4. 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 ($\pm 4,0$).

Cout et rentabilité

Le prix de l'élosulfase alfa indiqué par le fabricant et tenu confidentiel est de [REDACTED] le flacon de 5 mg. 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].

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. Le modèle s'inscrit dans l'horizon temporel de la vie entière, c'est-à-dire pendant 35 ans, et dans la perspective d'un payeur public canadien. Il comprend six états de santé principaux définis selon l'usage du fauteuil roulant. 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). En l'absence de données cliniques, le fabricant pose un certain nombre d'hypothèses au sujet de l'efficacité à long terme de l'élosulfase alfa, particulièrement en ce qui a trait à la trajectoire au long cours de la maladie chez les patients qui répondent sur un ou plusieurs plans (domaines cliniques, tel le TM6M, la fonction pulmonaire) dans les essais cliniques. Le fabricant indique que le RCU de l'élosulfase alfa, comparativement aux soins de soutien optimaux, s'élève à 1 720 127 \$ l'AVAQ.

Le PCEM a relevé des aspects de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant qui en limitent la portée :

- L'incertitude quant à la validité du TM6M pour modéliser l'évolution de la maladie en raison de l'absence de données établissant une corrélation entre l'amélioration selon cet instrument de mesure et les résultats cliniques.
- L'incertitude quant à l'hypothèse voulant que la maladie se stabilisera définitivement chez les patients qui répondent au traitement sous plusieurs angles.
- L'incertitude quant à l'efficacité à long terme de l'élosulfase alfa, notamment au sujet de la proportion de patients qui répondront toujours au traitement passées 72 semaines, période la plus longue pendant laquelle le médicament est étudié dans les essais cliniques MOR-004 et MOR-005.
- Le double comptage des bienfaits potentiels de l'élosulfase alfa dû aux coefficients d'utilité différents pour l'élosulfase alfa et les soins de soutien optimaux au même état de santé.
- Le recours, inapproprié, à des valeurs de risque relatif de mortalité établies en fonction du traitement plutôt qu'à des valeurs de risque de mortalité fondées sur l'histoire naturelle de la MPS IVA.
- Le postulat erroné voulant que les patients ne prennent pas de poids avec le temps, d'où la sous-estimation des doses et des coûts moyens de l'élosulfase alfa.

La propre analyse du PCEM qui tient compte des limites ayant trait aux valeurs d'utilité, aux taux de mortalité et au poids des patients au fil du temps aboutit au RCUD de 3,18 millions de dollars l'AVAQ par comparaison avec les soins de soutien optimaux. Selon l'analyse du PCEM, une baisse de 97 % du prix de l'élosulfase alfa serait nécessaire pour obtenir un RCUD s'approchant de 100 000 \$ l'AVAQ, comparativement aux soins de soutien optimaux. Toutefois, en raison des postulats de l'analyse en ce qui concerne l'effet bénéfique clinique à long terme de l'élosulfase alfa par comparaison avec le scénario de référence, une grande incertitude persiste quant au véritable rapport cout-efficacité du traitement par l'élosulfase alfa.

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 Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 20 avril 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.