

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

(finale)

SÉBÉLIPASE ALFA (KANUMA — Alexion Pharma GmbH)

Indication : le déficit en lipase acide lysosomale

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande de rembourser la sébélipase alfa dans le traitement du déficit en lipase acide lysosomale (LAL), sous réserve du critère et des conditions ci-dessous :

Critère

- Instauration du traitement en présence de :
 - signes biochimiques étayant l'activité réduite de la LAL;
 - deux mutations pathogènes du gène LIPA;
 - apparition de manifestations cliniques du déficit en LAL avant l'âge de six mois.

Conditions

- Une baisse de prix substantielle.
- Le patient est traité par un spécialiste possédant de l'expérience dans le diagnostic et le traitement du déficit en LAL.

Gamme de produits : Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement
d'un médicament

Version : 1.0

Date de publication : Le 28 septembre 2018

Longueur du rapport : 10 pages

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.

SÉBÉLIPASE ALFA (KANUMA — Alexion Pharma GmbH)

Indication : le déficit en lipase acide lysosomale

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser Kanuma (sébélipase alfa) dans le traitement du déficit en lipase acide lysosomale (LAL) sous réserve du critère et des conditions ci-dessous :

Critère

- Instauration du traitement en présence de :
 - signes biochimiques étayant l'activité réduite de la LAL;
 - deux mutations pathogènes du gène LIPA;
 - apparition de manifestations cliniques du déficit en LAL avant l'âge de six mois.

Conditions

- Une baisse de prix substantielle.
- Le patient est traité par un spécialiste ayant de l'expérience dans le diagnostic et la prise en charge du déficit en LAL.

Motifs de la recommandation

1. Dans une étude de phase II et III ouverte, multicentrique, à dose croissante, à un seul groupe et comparative avec une cohorte historique (VITAL, N = 9) qui évalue l'efficacité et l'innocuité de la sébélipase alfa chez des enfants de deux ans ou moins atteints d'un déficit en LAL diagnostiqué dans la première enfance (réduction d'activité de la LAL étayée ou détection de deux mutations du gène LIPA) et considéré comme étant d'évolution rapide (qui s'entend principalement d'un retard de croissance qui se manifeste avant l'âge de six mois), six des neuf patients traités par la sébélipase alfa, toutes doses confondues, et chez qui le traitement a commencé avant l'âge de six mois, ont survécu jusqu'à l'âge de 12 mois. Dans la cohorte historique, aucun des 21 patients n'a survécu au-delà de l'âge de huit mois. Les résultats d'autres analyses de suivi montrent que cinq des neuf patients ont survécu au-delà de l'âge de 36 mois.
2. Le déficit en LAL infantile est une maladie génétique rare du métabolisme des lipides mettant en danger la vie du malade; à très haut risque de mortalité avant l'âge de 12 mois. Il n'y a pas de médicaments ou de traitements non pharmacologiques efficaces sur le plan clinique.
3. Il n'y a pas de données probantes cliniques publiées sur l'efficacité ou l'innocuité de la sébélipase alfa dans le traitement du déficit en LAL dont les symptômes apparaissent de l'âge de sept mois à quatre ans. Le fabricant a transmis des résultats sur l'efficacité d'un essai clinique de phase II ouvert, inédit, qui entend recruter des patients plus vieux de quelques mois (LAL-CL06), portant sur des indicateurs de substitution, soit la transaminase SGPT et la lipidémie. Toutefois, l'utilité de ces données est limitée par le devis de l'étude, l'absence d'analyse et de puissance statistiques et la présentation de résultats fragmentaires.
4. Les résultats d'un essai clinique de phase III, randomisé, à double insu, comparatif avec placebo et multicentrique (ARISE; N = 66) donnent à penser que la sébélipase alfa amène une amélioration statistiquement significative du taux de transaminase SGPT et de certains paramètres lipidiques et hépatiques en 20 semaines de traitement, comparativement à un placebo. La relation entre nombre de biomarqueurs (p. ex., taux de SGPT, principal critère d'évaluation) mesurés dans l'essai ARISE et les résultats cliniques n'est pas bien établie, ce qui limite l'utilité des résultats de l'essai dans la détermination de l'efficacité de la sébélipase alfa.

5. L'essai ARISE n'évalue pas des résultats cliniques comme l'évolution de l'hépatopathie (y compris la nécessité de la greffe de foie), les événements cardiovasculaires et la survie.
6. Toujours dans l'essai ARISE, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes pour ce qui est de la qualité de vie liée à la santé (QVLS).
7. La diversité des manifestations et l'histoire naturelle variable du déficit en LAL d'apparition tardive, ainsi que l'exclusion d'une grande partie des patients sélectionnés (environ 30 %) dans l'essai ARISE et la courte durée de l'essai font qu'il y a une grande incertitude quant à savoir à qui pourrait profiter le médicament.
8. Le prix indiqué par le fabricant est de 8 546 \$ la fiole de 10 ml de sébélipase alfa en solution concentrée à 2 mg/ml pour perfusion. Le coût moyen annuel de la sébélipase alfa dans le traitement du déficit en LAL infantile va de 892 000 \$ à 4,9 millions de dollars par patient. L'analyse du modèle coût/utilité du fabricant par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS débouche sur un rapport coût/utilité différentiel de plus de 4,9 millions de dollars l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) pour la sébélipase alfa comparativement au traitement symptomatique optimal (TSO) dans la prise en charge du déficit en LAL d'apparition infantile.

À souligner

- À l'heure actuelle, les données probantes ne permettent pas d'identifier de manière prospective les patients chez qui la maladie se manifeste après l'âge de six mois qui auront des symptômes relativement graves, notamment la fibrose hépatique, un dysfonctionnement de la synthèse hépatique, une hyperlipidémie en dépit d'un traitement hypolipidémiant classique, un retard de croissance et des signes de maladie cardiovasculaire, et qui pourraient retirer un bénéfice du traitement par la sébélipase alfa. En outre, les données probantes n'appuient pas l'efficacité clinique et l'innocuité à long terme de la sébélipase alfa dans le traitement du déficit en LAL.
- Pour établir un rapport bénéfice-risque favorable, Santé Canada demande des données supplémentaires ayant trait à l'évolution à long terme de l'état de santé des enfants ayant survécu grâce à la sébélipase alfa, plus précisément en ce qui a trait au foie, au cœur et aux vaisseaux sanguins, au métabolisme des lipides et à la rate, ainsi qu'aux réactions d'hypersensibilité et à l'immunogénicité.
- Le rythme de la progression du déficit en LAL et la mortalité liée à la maladie varient de façon marquée selon le moment d'apparition des symptômes. Si la maladie se manifeste avant l'âge de six mois, sa progression est rapide en général. La progression est plus lente et plus variable chez l'enfant et l'adulte.
- Selon des cliniciens expérimentés dans le diagnostic et la prise en charge du déficit en LAL, l'approche multidisciplinaire est essentielle dans le traitement de la maladie. L'évolution de l'état de santé des patients sera d'autant meilleure que la prise en charge passera par la sébélipase alfa combinée à des soins coordonnés dispensés par d'autres professionnels de la santé faisant partie d'équipes soignantes qui ont l'habitude de prendre en charge des patients atteints d'un déficit en LAL.

Points de discussion

- Au vu de la nature grave du déficit en LAL d'apparition infantile, le traitement par la sébélipase alfa n'est pas associé à des événements indésirables graves à court terme, outre les réactions à la perfusion. Toutefois, l'on a observé la formation d'anticorps antimédicament chez certains patients. L'importance clinique de cette observation n'est pas précise encore.
- Santé Canada a autorisé la commercialisation du médicament en délivrant un avis de conformité à la condition que le fabricant transmette des données probantes additionnelles confirmant le bénéfice clinique du médicament dans le traitement du déficit en LAL.
- Dans son analyse de l'essai ARISE, la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis s'attarde à la variation du cholestérol à lipoprotéines de faible densité (LDL) en tant qu'indicateur plus direct des résultats cliniques que la variation du taux de SGPT étant donné le lien établi entre le cholestérol LDL et la maladie cardiovasculaire.

- Dans l'essai ARISE, même si les patients ont été répartis de manière aléatoire dans les groupes d'intervention, ces groupes ne sont pas équilibrés quant à certaines caractéristiques, dont la lipidémie, le taux de transaminases hépatiques et les résultats de la biopsie hépatique; plus précisément, la lipidémie et les résultats de la biopsie hépatique au début de l'étude sont plus près de la normale dans le groupe de la sébélipase alfa que dans le groupe du placebo et le taux de transaminases hépatiques au début de l'étude est plus près de la normale dans le groupe du placebo que dans l'autre groupe. Ce déséquilibre peut avoir joué sur les résultats, surtout que les transaminases hépatiques et la lipidémie sont respectivement le principal critère d'évaluation de l'efficacité et le critère secondaire d'évaluation de l'efficacité de cet essai clinique.
- Les résultats de l'analyse pharmacoéconomique de la population atteinte d'un déficit en LAL d'apparition tardive sont considérés comme étant éminemment incertains en raison de l'incertitude qui teinte les données probantes cliniques au sujet de cette population.

Contexte

Santé Canada a délivré un avis de conformité avec condition pour la sébélipase alfa dans l'attente des résultats d'essais cliniques pour vérifier le bénéfice clinique du médicament dans le traitement du déficit en LAL chez le nourrisson, l'enfant ou l'adulte. La sébélipase alfa est une lipase acide lysosomale recombinante humaine qui se lie aux récepteurs de la surface cellulaire avant d'être incorporée dans les lysosomes. Elle catalyse l'hydrolyse lysosomale des esters de cholestéryle et des triglycérides en cholestérol libre, en glycérol et en acides gras libres. La dose d'attaque recommandée par Santé Canada chez le nourrisson (âgé de moins de six mois) atteint d'un déficit en LAL d'évolution rapide est de 1 mg/kg en perfusion intraveineuse (IV) une fois par semaine; la dose peut passer à 3 mg/kg toutes les semaines selon la réponse clinique. La monographie du médicament mentionne que la dose a grimpé à 5 mg/kg toutes les semaines chez un nourrisson dont la croissance était sous-optimale. La dose recommandée par Santé Canada chez l'enfant ou l'adulte dont le déficit en LAL n'est pas apparu avant l'âge de six mois et ne progresse pas rapidement est de 1 mg/kg en perfusion IV toutes les deux semaines.

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

Le CCEM a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : une revue systématique d'essais cliniques comparatifs randomisés, des études pivots de la sébélipase alfa et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également passé en revue les observations de cliniciens experts expérimentés dans le traitement du déficit en LAL et celles transmises par des groupes de défense des intérêts des patients à propos des résultats du traitement et des aspects importants pour les patients atteints d'un déficit en LAL et les aidants.

Observations de patients

Deux groupes de défense des patients ont répondu à la demande de commentaires au sujet du médicament examiné ici : la Fondation canadienne du foie et la Fondation Isaac. Voici le résumé des principales observations du point de vue des groupes de patients :

- Le déficit en LAL est une maladie génétique extrêmement rare, de nature chronique et progressive, caractérisée par une réduction ou une absence d'activité de l'enzyme chargée du métabolisme des esters de cholestérol et des triglycérides; ce déficit d'activité entraîne une accumulation néfaste de lipides dans les lysosomes. La maladie touche surtout les enfants; dans la plupart des cas, elle est diagnostiquée à la première enfance, mais elle peut se manifester chez l'enfant plus vieux et l'adulte.
- Le déficit en LAL d'apparition infantile se caractérise par un retard de croissance, une malabsorption, des vomissements et des nausées persistants, un ballonnement abdominal et une jaunisse. L'âge médian au décès des nourrissons chez qui la maladie s'est manifestée tôt est de moins de quatre mois; la survie passé l'âge d'un an est rare.
- Le déficit en LAL d'apparition tardive chez l'enfant ou l'adulte se caractérise par une accumulation de lipides dans le foie, la rate et d'autres organes. L'hépatopathie qui progresse se manifeste par une ascite (accumulation de liquide dans la cavité abdominale), des saignements et des ecchymoses spontanés, et un ictère. Le déficit en LAL peut également occasionner des

varices œsophagiennes, une stéatose hépatique microvésiculaire ou mixte, une fibrose et une cirrhose. La maladie peut aussi entraîner des symptômes gastro-intestinaux et des complications cardiovasculaires.

- Le déficit en LAL a des répercussions profondes sur les activités quotidiennes courantes et la qualité de vie des patients, notamment sur leur santé physique, sur la fréquentation scolaire (absences) et sur leur bien-être mental. La maladie se manifeste par des symptômes comme la douleur constante (y compris la douleur abdominale), l'hépatosplénomégalie, les céphalées, des périodes de fatigue extrême, des démangeaisons, des lésions cutanées qui laissent des cicatrices, et les patients tombent facilement malades et sont longs à se rétablir.
- Les groupes de défense mentionnent l'expérience de plusieurs personnes traitées par la sébélipase alfa pour leur déficit en LAL; toutes font état d'une atténuation marquée de leurs symptômes et d'une amélioration de leur qualité de vie avec peu d'effets indésirables. Les familles sont convaincues que la sébélipase alfa aura un effet positif spectaculaire tant pour le patient que pour les aidants et, surtout, sera garante d'une espérance de vie plus longue.

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM porte sur deux essais cliniques, ARISE et VITAL. L'essai clinique VITAL (N = 9) est un essai de phase II et III, multicentrique, ouvert, à un groupe d'intervention, examinant la sébélipase alfa chez des nourrissons atteints d'un déficit en LAL et en retard de croissance ou manifestant d'autres signes de la maladie en progression rapide avant l'âge de six mois. L'âge des patients au début de l'étude va d'un mois à six mois. Le médicament est administré à la dose de 0,35 mg/kg une fois par semaine pendant les deux premières semaines, puis à la dose de 1 mg/kg une fois par semaine. La dose peut augmenter en fonction de la réponse clinique jusqu'à 3 mg/kg toutes les semaines après quatre perfusions hebdomadaires à 1 mg/kg. Une augmentation supplémentaire de la dose jusqu'à 5 mg/kg une fois par semaine est autorisée. L'essai clinique VITAL comprend une période de sélection allant jusqu'à trois semaines, une période de traitement allant jusqu'à quatre ans et une visite de suivi 30 jours au moins après la dernière dose de sébélipase alfa.

L'essai clinique ARISE (N = 66) est un essai de phase III, à répartition aléatoire, multicentrique, à double insu et comparatif avec placebo, mené auprès d'enfants et d'adultes atteints d'un déficit en LAL. Les patients sont répartis au hasard dans les groupes de la sébélipase alfa à la dose de 1 mg/kg (n = 36) et du placebo (n = 30) administrés toutes les deux semaines pendant la période de traitement à double insu de 20 semaines. Au terme de la période à double insu, tous les patients peuvent être traités en mode ouvert par la sébélipase alfa pendant une période allant jusqu'à 130 semaines.

Les principales limites des deux essais cliniques sont la petite taille de l'échantillon et l'absence de suivi à long terme. De plus, l'essai clinique ARISE mesure des indicateurs de substitution plutôt que des résultats cliniques concrets, alors que l'essai clinique VITAL compare, sous l'angle de son principal critère d'évaluation, le groupe traité par le médicament à un groupe témoin historique.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- La survie.
- La normalisation du taux de transaminase SGPT en fonction de la limite supérieure de l'écart normal selon l'âge et le genre utilisé par le laboratoire central effectuant le dosage.
- La normalisation du taux de transaminase SGOT en fonction de l'écart normal selon l'âge et le genre utilisé par le laboratoire central effectuant le dosage.
- La baisse du taux de cholestérol à lipoprotéines de faible densité (LDL).
- La hausse du taux de cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL).
- La baisse du taux de cholestérol non à lipoprotéines de haute densité (non-HDL).

- La baisse du taux de triglycérides (TG).
- La réduction du contenu lipidique du foie.
- La variation du poids selon l'âge (PSA) dans la période à l'étude.
- La variation de la taille selon l'âge (TSA) dans la période à l'étude.
- Le questionnaire sur la qualité de vie au cours des maladies hépatiques chroniques (CLDQ pour Chronic Liver Disease Questionnaire) : instrument qui mesure la QVLS des patients atteints d'une hépatopathie chronique. Il se compose de 29 items couvrant six domaines : la fatigue, l'activité, l'état émotionnel, les symptômes abdominaux, les symptômes généraux et l'inquiétude. Les réponses sont cotées selon une échelle de Likert à sept points où un correspond à l'état le pire et sept à l'état le mieux. Le score de chaque domaine se calcule en divisant la somme des scores des items du domaine par le nombre d'items du domaine. Plus le score est haut, meilleure est la QVLS. La différence minimale d'importance clinique (DMIC) n'est pas déterminée pour ce qui est du déficit en LAL.
- L'inventaire de la qualité de vie des enfants (PedsQL pour Pediatric Quality of Life Inventory) : instrument de mesure de la QVLS selon une méthode modulaire comportant des items génériques et des items portant sur la maladie ou les symptômes afin d'évaluer la QDV dans le contexte d'affections pédiatriques chroniques. Les réponses de l'enfant (8 à 18 ans) ou du parent sont cotées selon une échelle de Likert de cinq points où 0 indique que ce n'est « jamais un problème » et 4 que c'est « presque toujours un problème ». Chez les enfants âgés de cinq à sept ans, une échelle de trois points est utilisée pour simplifier et faciliter l'utilisation du questionnaire; à cette échelle, 0 indique que ce n'est « pas un problème du tout », 2 que c'est « parfois un problème » et 4 que c'est « un gros problème », et chaque choix de réponse s'accompagne d'une échelle allant d'un visage souriant à un visage triste. Les scores sont transformés sur une échelle linéaire allant de 0 à 100, où 0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25 et 4 = 0; plus le score est haut, meilleure est la QVLS. La DMIC n'est pas établie pour ce qui est du déficit en LAL.
- Le questionnaire d'évaluation fonctionnelle en cours de traitement d'une maladie chronique axé sur la fatigue (FACIT-F pour Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue) : questionnaire d'autoévaluation de la fatigue, y compris la sensation de fatigue, d'apathie et d'énergie ainsi que les répercussions de la fatigue sur l'exécution des activités courantes et le fonctionnement quotidien. La sous-échelle de la fatigue, qui porte sur une période rétrospective de sept jours, comporte 13 items cotés sur une échelle de Likert de quatre points (le score à la sous-échelle va de 0 à 52). Le score total, qui va de 0 (le pire) à 160 (le mieux), comprend celui des domaines de l'état physique, de l'état émotionnel, du fonctionnement social et du bien-être fonctionnel ainsi que celui de la sous-échelle de la fatigue (40 items au total). La DMIC n'a pas été déterminée pour ce qui est des patients atteints d'un déficit en LAL; dans d'autres populations, elle est de trois ou quatre points.
- Les événements indésirables graves (EIG), les événements indésirables dans l'ensemble, les abandons de traitement pour cause d'événements indésirables et les effets néfastes notables.

Le principal critère d'évaluation dans l'essai clinique VITAL est la proportion de patients en vie à l'âge de 12 mois, tandis que le principal critère d'évaluation de l'essai clinique ARISE est la proportion de patients dont le taux de transaminase SGPT s'est normalisé (inférieur à la limite supérieure de l'écart normal selon l'âge et le genre utilisé par le laboratoire central effectuant le dosage) au terme de la période à double insu (semaine 20).

Efficacité

- Dans l'essai clinique VITAL, la proportion de patients qui survivent jusqu'à l'âge de 12 mois est de 67 % (6 des 9 patients) selon la principale analyse de l'efficacité; l'intervalle de confiance (IC) à 95 % pour la survie est de 29,9 % à 92,5 %. En mai 2017, cinq patients étaient âgés de plus de quatre ans et continuaient de recevoir la sébélipase alfa. L'âge médian à la dernière dose au cours de l'étude était de quatre ans et sept mois (quatre ans et deux mois à six ans et cinq mois). La durée médiane du suivi de l'étude est de quatre ans et un mois. Les cinq patients sont à la maison et, selon le fabricant, ont une croissance développementale et sociale normales. Ils sont passés de l'unité des soins intensifs d'un hôpital à des soins aux consultations externes; ils n'ont pas besoin de services médicaux constants ni autant besoin d'alimentation assistée.

- Aucun décès ne survient durant la période à double insu de l'essai clinique ARISE; toutefois, cette période est brève (20 semaines) et rien de probant ne permet de se prononcer sur des paramètres cliniques importants et à long terme comme la nécessité de la greffe de foie, les événements cardiovasculaires et la mortalité.
- Dans l'essai clinique ARISE, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la sébélipase alfa et le placebo quant à la QVLS et à la fatigue à la dernière évaluation de la période à double insu.
- Dans l'essai clinique VITAL, l'on a observé un ralentissement de la croissance chez les huit patients pour qui l'on disposait de données sur le poids. La croissance s'améliore chez les six patients survivants. Pour tous les patients, le percentile de PSA s'accroît dans la période allant du début de l'étude à la dernière évaluation avant la date de la collecte de données indiquée par le fabricant (10 juin 2014). Les données sur d'autres paramètres de la croissance (TSA) corroborent la tendance observée pour le PSA. Dans l'essai clinique ARISE, le poids des patients augmente légèrement au cours de la période de 20 semaines dans le groupe de la sébélipase alfa et celui du placebo (respectivement de 1,5 kg et de 1,9 kg). De même, la taille des patients augmente légèrement en moyenne dans cette période de 20 semaines dans les deux groupes (respectivement de 2,6 cm et de 2,5 cm), ce qui donne à penser que la sébélipase alfa n'a pas plus d'effet que le placebo sur la croissance des enfants et des adultes atteints d'un déficit en LAL qui n'est pas le déficit en LAL d'évolution rapide manifeste avant l'âge de six mois. Toutefois, la prudence s'impose dans l'interprétation de ces résultats, car on ne connaît pas les résultats dans les sous-groupes formés selon l'âge et qu'il n'est pas fait mention de comparaisons statistiques entre les groupes.
- Dans les deux essais cliniques, la sébélipase alfa réduit la lipidémie, le taux des enzymes hépatiques et le contenu lipidique du foie (évalué dans l'essai ARISE seulement); cependant, l'on ne sait pas si ces indicateurs de substitution sont corrélés aux principaux résultats cliniques ou à la survie à long terme. L'on ne sait pas en particulier dans quelle mesure la sébélipase alfa peut freiner ou arrêter la progression vers la cirrhose, le carcinome hépatocellulaire, la greffe de foie, les complications cardiovasculaires ou la mort. Bien que le traitement s'échelonne sur quatre ans dans l'essai clinique VITAL, cela ne représente qu'une fraction de la durée du traitement qui sera permanent dans la pratique clinique. Donc, l'incertitude règne quant à l'innocuité et à l'efficacité de la sébélipase alfa à plus long terme que quatre ans.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Dans l'essai clinique VITAL, des événements indésirables apparus au cours du traitement (EIAT) se sont produits chez les neuf patients (100 %). Les plus fréquents sont le vomissement, la diarrhée, la pyrexie, la rhinite, l'anémie, la toux, l'infection au point d'insertion du cathéter, l'infection liée au dispositif, l'érythème fessier, la rhinopharyngite, l'urticaire, la tachycardie, l'éruption cutanée, les frissons et la baisse de l'appétit.
- Dans l'essai clinique ARISE, 86 % des patients traités par la sébélipase alfa et 93 % des patients ayant reçu un placebo subissent des EIAT. Dans l'ensemble, les EIAT les plus fréquents (> 10 %) dans le groupe de 36 patients traités par la sébélipase alfa sont la céphalée (28 %), la pyrexie (19 %), la diarrhée, la douleur oropharyngée et l'infection des voies respiratoires supérieures (17 % dans les trois cas), et l'épistaxis et la rhinopharyngite (11 % dans les deux cas).
- Dans l'essai clinique VITAL, aucun patient n'a cessé le traitement en raison d'une réaction à la perfusion ou d'un EIAT relié au médicament à l'étude et aucun n'a vu la dose du médicament diminuer de façon permanente en raison d'une mauvaise tolérance. Un patient a dû interrompre le traitement à la suite d'un EIAT (bradycardie) non relié au médicament à l'étude, et il est décédé des suites d'une insuffisance hépatique avant la perfusion subséquente prévue. Dans l'essai clinique ARISE, un patient du groupe de la sébélipase alfa a cessé le traitement pendant la période à double insu pour cause de réaction à la perfusion. Aucun autre patient n'a arrêté le traitement à double insu en raison d'une réaction à la perfusion ou d'un autre EIAT.
- Dans l'essai clinique VITAL, 8 patients (89 %) ont subi 31 EIG. Un patient a subi quatre EIG reliés au médicament à l'étude, classés comme étant des réactions à la perfusion. Dans l'essai clinique ARISE, l'incidence des EIG durant la période à double insu est faible (2 patients dans le groupe de la sébélipase alfa et 1 patient dans le groupe du placebo).

- Dans l'essai clinique VITAL, quatre patients ont subi des réactions à la perfusion, légères dans la plupart des cas; ce sont le plus souvent pyrexie, vomissement, tachycardie et frissons. La dose a été modifiée chez quatre patients (interruption ou diminution) durant une perfusion ou plus en raison d'un EIAT. Des anticorps antimédicament (AAM) ont été décelés chez quatre des sept patients qui ont subi ce test. La séropositivité AAM a été confirmée dès les semaines 5 et 8 (trois patients), alors que l'autre patient est devenu positif à la semaine 59. La séropositivité AMM a persisté chez trois patients.
- Dans l'essai clinique ARISE, 2 des 36 patients (6 %) du groupe de la sébélipase alfa ont manifesté 10 réactions à la perfusion, alors que 4 des 30 patients (13 %) du groupe du placebo en ont subi 5 durant la période à double insu. Au total, 14,3 % des patients du groupe de la sébélipase alfa ont eu au moins un résultat positif au test de détection d'AAM durant la période à double insu.
- Dans l'essai clinique VITAL, trois patients sont décédés des suites de complications de la maladie (insuffisance hépatique ou arrêt cardiaque) ou d'une intervention sans lien avec l'étude (hémorragie péritonéale à la suite d'une paracentèse abdominale). Trois patients sont décédés après avoir reçu d'une à quatre perfusions de sébélipase alfa. Il n'y a eu aucun décès dans l'essai clinique ARISE.

Cout et rapport cout/efficacité

Le prix indiqué par le fabricant est de 8 546 \$ la fiole de 10 ml contenant 20 mg de sébélipase alfa dans une solution concentrée pour perfusion. Le cout annuel moyen du traitement du déficit en LAL d'apparition infantile par la sébélipase alfa va de 892 000 \$ à 4,9 millions de dollars par patient. Pour ce qui est du déficit en LAL d'apparition tardive (enfant ou adulte), le cout annuel moyen du traitement par la sébélipase alfa est de 892 000 \$ par patient.

Le fabricant a soumis deux analyses cout/utilité, l'une pour le déficit en LAL d'apparition infantile, l'autre pour le déficit en LAL d'apparition tardive, chez l'enfant ou l'adulte. Dans le premier cas, il fait appel à un modèle de survie d'après les données de l'étude LAL-1-NH01. Dans le second, l'analyse repose sur un modèle d'évolution de l'hépatopathie axé sur les aspects hépatiques du déficit en LAL. L'efficacité clinique de la sébélipase alfa dans le traitement du déficit en LAL infantile tient à la réduction du risque de mortalité du nourrisson telle qu'elle est rapportée dans l'essai clinique VITAL. L'efficacité du médicament dans le traitement du déficit en LAL qui apparaît chez l'enfant ou l'adulte est déterminée en fonction des données sur les biopsies hépatiques dans l'essai clinique ARISE. Dans les deux évaluations économiques, le traitement standard actuel, le TSO qui comprend des hypolipémiants, la vitamine E et la greffe de foie, représente le comparateur. Les analyses s'inscrivent dans la perspective du système public de soins de santé au Canada et l'horizon temporel de la vie entière. Dans les analyses de référence, les couts et les bénéfices sont actualisés au taux annuel de 1,5 %.

Le fabricant en arrive à un RCU de la sébélipase alfa s'élevant à 4,485 millions de dollars l'AVAQ dans le traitement du déficit en LAL d'apparition infantile et de 2 millions de dollars l'AVAQ dans le traitement du déficit en LAL d'apparition tardive chez l'enfant ou l'adulte.

Voici les principales limites des évaluations économiques du fabricant, relevées par le PCEM :

- Les données cliniques sur les populations dont il est question dans l'indication sont limitées et teintées d'incertitude, de sorte qu'il est difficile de prêter foi aux résultats des analyses économiques.
- La méthode de modélisation pour ce qui est du déficit en LAL d'apparition infantile repose sur la survie sans tenir compte de la progression de la maladie (p. ex., l'apparition d'une hépatopathie).
- L'étude ARISE qui porte sur le déficit en LAL d'apparition tardive, chez l'adulte ou l'enfant, évalue des biomarqueurs plutôt que des résultats cliniques. De plus, aucune donnée ne précise en quoi les indicateurs de substitution correspondent ou sont corrélés à l'état fonctionnel, au développement et à la survie du patient.
- L'innocuité et l'efficacité à long terme de la sébélipase alfa sont incertaines en raison de la brève durée des essais cliniques et rien ne permet d'étayer ces aspects pendant la vie entière.

- Les valeurs d'utilité utilisées dans les analyses ne proviennent pas de patients atteints d'un déficit en LAL. Cependant, la variation de ces valeurs dans l'analyse portant sur le déficit en LAL d'apparition tardive, chez l'enfant ou l'adulte, ne change pas les résultats pour la peine.
- Le fabricant postule que les patients âgés de plus de 21 ans ne gagnent pas de poids pendant le reste de la modélisation. Si le poids de ces patients augmentait de 1 % par an, le RCUD augmenterait légèrement en raison du coût accru du médicament (sébélipase alfa).

Le PCEM n'a pu pallier la plupart des lacunes des analyses du fabricant, soit parce que la structure du modèle ne le permet pas, soit par manque d'information clinique. Il a effectué des analyses exploratoires en modifiant le poids des patients avec le temps, l'horizon temporel de la modélisation, l'évolution de l'hépatopathie et les valeurs d'utilité attribuées aux états de santé.

Selon les analyses du PCEM, le RCUD estimé de la sébélipase alfa comparativement au TSO est de plus de 4,9 millions de dollars l'AVAQ dans le traitement du déficit en LAL infantile et de 2 millions de dollars l'AVAQ dans le traitement du déficit en LAL tardif. D'après ces analyses, une baisse de prix de plus de 96 % (ou un plafond de 50 000 \$ par patient au titre de coût annuel du médicament) est nécessaire pour que le RCUD soit de 100 000 \$ l'AVAQ; pour que le RCUD soit de 50 000 \$ l'AVAQ, la baisse de prix devrait être de plus de 98 % (ou un plafond de 25 000 \$ par patient pour le coût du médicament), et ce, quelle que soit la forme du déficit en LAL (infantile ou tardive).

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Anatoly Ianger, Kerry Mansell, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 11 avril 2018

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun

Réunion de reconsidération en septembre 2018

Absences :

Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts :

Aucun