

## RECOMMANDATION FINALE du CCCEM et MOTIFS de la RECOMMANDATION

---

### IDURSULFASE (Elaprase<sup>MC</sup> – Shire Human Genetics Therapies, Inc.)

#### **Description :**

L'idursulfase est l'enzyme lysosomiale humaine iduronate-2-sulfatase obtenue par la technique de l'ADN recombinant. Il est d'usage autorisé dans le traitement enzymatique substitutif du syndrome de Hunter (mucopolysaccharidose de type II ou MPS II).

Le syndrome de Hunter est un trouble multisystémique progressif causé par un déficit héréditaire en iduronate-2-sulfatase. Les manifestations de la maladie, des points de vue de la gravité et du phénotype, sont multiples; deux formes, à l'opposé l'une de l'autre, sont circonscrites. La forme grave, caractérisée par la détérioration mentale progressive, est diagnostiquée de l'âge de 18 mois à trois ans, et la mort survient en général avant l'âge de 15 ans. La forme légère, caractérisée par une intelligence normale ou à peu près normale, apparaît plus tard dans la vie, à 4,3 ans en moyenne, et la survie est plus longue (âge moyen au décès de 21,7 ans). La présentation phénotypique du syndrome de Hunter varie d'un malade à un autre.

#### **Présentation :**

Le médicament se vend en flacons de 6 mg. La posologie recommandée est de 0,5 mg/kg en perfusion intraveineuse d'une à trois heures chaque semaine.

#### **Recommandation :**

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que l'idursulfase ne soit pas inscrit sur la liste des médicaments assurés.

#### **Motifs de la recommandation :**

1. Bien que l'idursulfase exerce un effet biologique et améliore certains aspects du syndrome de Hunter, la portée clinique de ses effets n'a pas été établie. Par exemple, l'idursulfase améliore la distance franchie en six minutes (capacité ambulatoire), quoique l'amélioration moyenne ne dépasse pas 10 % des valeurs de référence. Les études ne démontrent pas que l'idursulfase améliore des paramètres d'importance clinique comme la qualité de vie, la douleur, la fréquence d'hospitalisation ou les ressources nécessaires au soutien à domicile.
2. Vu qu'il est fort peu probable que l'idursulfase pénètre dans le système nerveux central, il ne sera pas en mesure d'atténuer les complications neurologiques du syndrome de Hunter.

3. Le coût du flacon de 6 mg d'idursulfase est de 4 215 \$, et le coût annuel du traitement d'un patient de 35 kg (poids moyen des patients dans l'essai clinique examiné par le Comité) s'élève à 657 000 \$. Le Comité estime que ce coût élevé n'est pas justifié en raison de l'absence de données probantes confirmant l'amélioration des paramètres d'importance clinique.

### **Synthèse des constatations du Comité :**

Le Comité a examiné une étude méthodique d'essais cliniques sur le syndrome de Hunter. Deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) sont couverts par l'étude méthodique.

L'un d'eux compare l'idursulfase selon deux schémas posologiques (0,5 mg/kg chaque semaine et 0,5 mg/kg aux deux semaines) au placebo chez 96 patients souffrant du syndrome de Hunter. Deux patients sont décédés durant l'ECR, l'un traité par le placebo, l'autre par l'idursulfase. Comparativement au placebo, l'idursulfase à raison de 0,5 mg/kg chaque semaine amène une amélioration supérieure statistiquement significative du changement moyen par rapport au moment de référence de la distance franchie en six minutes (35 mètres de plus que les 390 mètres de référence après 12 mois). Dans le groupe sous idursulfase, le volume hépatique, le volume de la rate et les glycosaminoglycanes urinaires s'abaissent plus, dans une proportion statistiquement significative, que dans le groupe sous placebo, mais il n'y a pas d'amélioration statistiquement significative de la douleur, de la qualité de vie ou de l'amplitude articulaire globale passive. À la fin de la phase comparative par placebo, les 94 survivants ont été admis à un essai de prolongation dans le cadre duquel ils sont traités de façon ouverte par l'idursulfase à la dose de 0,5 mg/kg chaque semaine; on ne connaît pas encore les résultats de cet essai.

L'autre compte 12 patients atteints de MPS II et dure six mois. Dans cet essai, l'idursulfase n'est pas administré à la dose approuvée; le Comité n'a tenu compte que de l'information appuyant l'efficacité et l'innocuité du médicament. Les résultats de cet essai sont en général du même ordre que ceux de l'ECR de plus grande envergure.

Les effets indésirables les plus courants de l'idursulfase sont les réactions au site d'injection, qui se produisent chez près de 69 % des patients, et qui prennent la forme d'une réaction anaphylactoïde grave, mettant la vie du patient en péril, dans quelques cas. Quant aux autres effets indésirables, mentionnons la céphalée, l'urticaire, le prurit, l'arthralgie, la douleur abdominale, l'anxiété, la douleur thoracique, la dorsalgie et le traumatisme crânien. Les effets indésirables graves observés dans le groupe sous idursulfase mais pas dans le groupe sous placebo du plus grand ECR sont l'arythmie cardiaque, l'embolie pulmonaire, la cyanose, l'insuffisance respiratoire, les infections et l'arthralgie.

Environ 50 % des patients présenteront des anticorps contre l'idursulfase au cours du traitement. L'importance clinique de la présence de ces anticorps est inconnue, mais ils pourraient accroître le risque d'une réaction anaphylactoïde ou de tachyphylaxie.

### **À souligner :**

1. Le Comité a tenu compte des données publiées et des données inédites sur le sujet avant de formuler sa recommandation.
2. Des études démontrent que l'idursulfase exerce un effet biologique dans cette maladie invalidante pour laquelle seul le traitement symptomatique est possible. Toutefois, rien ne démontre que le médicament améliore des paramètres d'importance clinique, et son administration peut provoquer des effets indésirables mettant la vie du patient en danger. En vertu des critères établis, l'idursulfase n'est pas rentable, quoique cet aspect comme tel ne soit que l'un des facteurs qui interviennent dans la prise de décision concernant le financement. Certains font valoir que le coût des médicaments destinés au

---

## **Programme commun d'évaluation des médicaments**

traitement de maladies rares est souvent élevé parce que le nombre de patients qui en bénéficieraient est bas. D'autre part, autoriser le remboursement du coût de l'idursulfase soulèverait des questions sur l'équité car les médicaments jugés non rentables dans d'autres maladies ne sont pas assurés en général.

**Contexte :**

Le CCCEM formule des recommandations à propos du contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. Ces recommandations sont fondées sur l'étude des données probantes quant à l'efficacité clinique et à l'innocuité du médicament concerné, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options thérapeutiques disponibles. Ainsi, devant un nouveau médicament plus coûteux que les autres traitements, le Comité évalue s'il présente des avantages qui justifient son prix supérieur. Quand il recommande de ne pas inscrire le médicament sur la liste, c'est qu'il est préoccupé par le fait que les désavantages semblent l'emporter sur les avantages ou qu'il n'est pas certain que le médicament représente un ajout utile pour les régimes d'assurance médicaments publics.