



ACMTS

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

Novembre 2016

<b>Médicament</b>	galsulfase (Naglazyme)
<b>Indication</b>	Le traitement enzymatique substitutif à long terme de la mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI, nanisme polydystrophique de Maroteaux et Lamy) sur la foi d'un diagnostic établi
<b>Demande d'inscription</b>	Conformément à l'indication
<b>Forme pharmaceutique</b>	Solution à 5 mg/5 ml (1 mg/ml) destinée à la perfusion intraveineuse
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 16 septembre 2013
<b>Fabricant(s)</b>	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](mailto:corporateservices@cadth.ca).

## **SOMMAIRE**

### **Introduction**

La mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI) (syndrome de Maroteaux-Lamy) est une maladie héréditaire autosomique récessive rare. Entre 15 et 20 personnes en sont atteintes au Canada<sup>1</sup>. La maladie est due à un déficit d'activité de l'arylsulfatase B (ASB) (*N*-acétyl galactosamine 4-sulfatase) entraînant une accumulation de dermatane-sulfate, glycosaminoglycane décomposé par l'enzyme en temps normal<sup>2</sup>. La maladie se caractérise par une atteinte systémique progressive dont les manifestations cliniques diverses vont de légères à graves<sup>2</sup>. Habituellement, rien ne paraît à la naissance, le portrait clinique se précise avec le temps : petite taille, épaissement des traits du visage, anomalies osseuses et articulaires, compression médullaire et altération de la fonction pulmonaire et cardiovasculaire<sup>2-4</sup>. Nombre de malades ne franchiront pas l'âge adulte<sup>3</sup>. Au fur et à mesure de l'apparition d'atteintes organiques, le patient, à la fin de l'adolescence ou à l'âge adulte, devra subir des interventions cliniques pour pallier le dysfonctionnement organique : greffe de cornée, chirurgie valvulaire, arthroplastie de la hanche ou décompression du canal médullaire<sup>5</sup>.

Sur la scène internationale, les lignes directrices de la prise en charge de la MPS VI recommandent la galsulfase, forme recombinante de l'ASB, comme traitement de première intention<sup>5,6</sup>. La prise en charge comprend également des soins de soutien, à savoir des interventions chirurgicales, des médicaments pour traiter les infections, la douleur et l'insuffisance cardiaque, de la physiothérapie et de l'ergothérapie pour atténuer la raideur articulaire ou s'y adapter, la ventilation en pression positive en cas d'apnée du sommeil. Dans certains cas, l'on envisage la greffe de cellules souches hématopoïétiques pour restaurer l'activité de l'ASB.

Santé Canada a autorisé l'usage de la galsulfase dans le traitement enzymatique substitutif à long terme de la MPS VI sur la foi d'un diagnostic établi. La posologie recommandée est de 1 mg/kg administré une fois par semaine en perfusion intraveineuse (IV). Le médicament peut être administré à l'enfant, rien de probant ne vient justifier de considérations particulières dans cette population; cependant, les données sur les enfants de moins d'un an sont limitées<sup>5,7</sup>.

La présente revue systématique a pour objectif d'évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes de la galsulfase à raison de 1 mg/kg en perfusion IV une fois par semaine en tant que traitement enzymatique substitutif à long terme de la MPS VI.

### **Résultats et interprétation**

#### **Études retenues**

Les preuves examinées ici proviennent d'un essai clinique de phase 3 (ASB-03-05), à double insu, randomisé et comparatif avec placebo, dont les 39 participants âgés de 7 ans ou plus sont atteints de la MPS VI (diagnostic confirmé). Les participants ont moins de 18 ans dans une proportion de 85 % et, même si cela va à l'encontre de l'un des critères d'inclusion établis, 3 patients âgés de 5 à 7 ans sont admis à l'étude. De l'avis du clinicien expert consulté pour les besoins de la revue systématique, les participants de l'étude ASB-03-05 présentent une forme de la maladie de gravité modérée. Les patients sont répartis de manière aléatoire dans les groupes de la galsulfase à la dose de 1 mg/kg et d'un placebo apparié (solution pour perfusion), administrés à raison d'une fois par semaine pendant 24 semaines. Les groupes sont comparables du point de vue de la plupart des caractéristiques initiales; toutefois, la distance moyenne franchie au test de marche de 12 minutes (TM12M) effectué au moment de référence est plus grande dans le groupe du placebo que dans le groupe de la galsulfase. Un patient met

un terme prématurément à sa participation à l'étude (groupe du placebo, retrait de consentement). Le principal résultat d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité est la distance franchie au TM12M après 24 semaines de traitement; les paramètres d'intérêt secondaire dans cette évaluation sont le test d'escalier de trois minutes (TE3M) et le taux de glycosaminoglycanes urinaires (GU). Nous n'avons pas recensé d'études validant ces paramètres comme critères d'évaluation de l'efficacité ou faisant état d'écart minimaux d'importance clinique dans la mesure de ces paramètres chez des patients atteints de la MPS VI, il est donc difficile d'interpréter la pertinence clinique des constats de l'essai clinique. Celui-ci n'est pas conçu pour évaluer des résultats importants aux yeux des patients, comme la survie, l'évolution de la maladie et la qualité de vie. Mentionnons également d'autres aspects qui limitent la portée de l'étude, soit le mutisme au sujet de l'emploi concomitant de médicaments importants sur le plan clinique, notamment des analgésiques qui auraient pu influencer sur le principal résultat d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité, l'absence de données au sujet de patients de moins de cinq ans alors que le clinicien expert consulté dans le cadre de la revue systématique indique que le traitement enzymatique substitutif peut être instauré chez de jeunes enfants dans la pratique clinique, et les données limitées (six patients seulement) sur les adultes atteints de la MPS VI.

Nous avons également à notre disposition les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude ASB-03-06, phase de prolongation en mode ouvert de l'essai clinique ASB-03-05 où tous les patients présents à la fin de cet essai sont traités par la galsulfase à la dose de 1 mg/kg une fois par semaine.

### **Efficacité**

Au terme de 24 semaines, on note une hausse statistiquement significative de la distance franchie au TM12M, par rapport à la valeur initiale, dans le groupe de la galsulfase par comparaison avec le groupe du placebo (différence moyenne ajustée la semaine 24 : 92 m; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 11 m à 172 m,  $P = 0,025$ ). Les résultats des analyses de sous-groupes et de sensibilité prévues concordent avec ceux de l'analyse principale. Le taux de GU est statistiquement moindre dans le groupe de la galsulfase que dans le groupe du placebo au terme de 24 semaines (moyenne de  $-227 \mu\text{g}/\text{mg}$  créatinine; IC à 95 % de  $-265$  à  $-190 \mu\text{g}/\text{mg}$  créatinine,  $P < 0,001$ ). Soit qu'il n'y a pas de comparaison entre les traitements sous les angles du TE3M, de la taille, de la fonction pulmonaire (c.-à-d., capacité vitale forcée [CVF], volume expiratoire maximal par seconde [VEMS]) ou de l'ampleur articulaire à l'épaule, soit que les différences ne sont pas statistiquement significatives quand il y a comparaison. L'essai clinique ne dit rien des paramètres d'importance clinique que sont la survie, la nécessité de recourir au fauteuil roulant, les interventions chirurgicales (p. ex., opérations orthopédiques correctives), l'insuffisance cardiaque ou respiratoire, la qualité de vie et l'utilisation de ressources sanitaires, ou si elle en parle, elle le fait de manière descriptive dans un compte rendu peu instructif somme toute.

L'étude de prolongation en mode ouvert ASB-03-06 offre des données sur l'efficacité jusqu'à la semaine 96 après le début de l'essai clinique ASB-03-05. L'augmentation de la distance franchie au TM12M observée dans le groupe de la galsulfase durant l'essai clinique comparatif et randomisé (ECR) se maintient, semble-t-il, durant la phase de prolongation, et les patients du groupe du placebo, traités par la galsulfase durant l'étude de prolongation, font des gains sur ce plan.

### **Effets néfastes**

En général, les incidents indésirables sont fréquents dans les deux groupes d'intervention de l'essai clinique ASB-03-05. Tous les patients subissent un incident indésirable à tout le moins durant les 24 semaines de l'étude. Les incidents indésirables les plus courants dans le groupe de la galsulfase, qui sont également plus fréquents ( $> 2\%$ ) que dans le groupe du placebo, sont [REDACTED]

Les incidents indésirables graves sont plus nombreux dans le groupe du placebo (12 incidents) que dans le groupe de la galsulfase (3 incidents).

Tous les patients, sauf un du groupe du placebo, sont présents au terme de l'étude. Onze patients traités par la galsulfase et huit prenant le placebo présentent une réaction à la perfusion. Il n'y a pas d'abandons pour cause d'effets indésirables ni de décès.

De l'avis du clinicien expert consulté, les anticorps dirigés contre la galsulfase le cas échéant ne sont pas forcément des anticorps neutralisants; par conséquent, la présence d'anticorps n'altèrera pas inévitablement l'effet thérapeutique de la galsulfase.

### Conclusion

Dans un ECR (ASB-03-05) comptant 39 participants, la galsulfase en perfusion IV une fois par semaine produit une augmentation de la distance franchie au TM12M comparativement au placebo chez les patients de sept ans ou plus, des préadolescents et des adolescents pour la plupart, atteints de la MPS VI sur la foi d'un diagnostic confirmé. L'essai clinique n'offre pas de données sur des paramètres d'importance pour les patients, comme l'évolution de la maladie, la qualité de vie ou la survie. Bien que le TM12M soit accepté par les organismes de réglementation comme résultat d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité d'un traitement de la MPS VI, l'importance clinique de l'amélioration observée est incertaine en l'absence d'études validant ce paramètre en tant qu'indicateur de l'efficacité dans la prise en charge de la MPS VI. Par conséquent, rien de précis n'indique que les constatations au chapitre du TM12M sont une indication de l'amélioration de la survie, de la stabilisation de la maladie, de la diminution de la nécessité des interventions chirurgicales ou de l'amélioration de la qualité de vie. Quant aux autres paramètres d'intérêt dans la présente revue systématique, à savoir le TE3M, la taille et l'amplitude du mouvement de l'épaule, soit que les résultats ne sont pas statistiquement significatifs, soit qu'aucune comparaison statistique n'a été effectuée. Les effets indésirables plus courants avec la galsulfase qu'avec le placebo sont la pyrexie, la douleur abdominale, et l'éruption cutanée. Les incidents indésirables graves sont plus nombreux dans le groupe du placebo que dans le groupe de la galsulfase. L'étude ne rapporte aucun abandon pour cause d'effets indésirables ni décès. Aucune autre préoccupation en matière d'innocuité n'a été soulevée dans l'étude de prolongation en mode ouvert trois ans après le début de l'essai ASB-03-05.

**TABEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS**

Paramètres d'intérêt	ASB-03-05	
	Galsulfase (N = 19)	Placébo (N = 20)
<b>TM12M (m)</b>		
Distance franchie initialement	227 ± 170	381 ± 202
Variation moyenne de la distance franchie à la semaine 24 (ÉT)	109 ± 154	26 ± 122
Différence moyenne ajustée la semaine 24 (IC à 95%) <sup>a</sup>	92 (11 à 172)	
Valeur P	0,025	
<b>TE3M (marches/min)</b>		
Nombre initial	19,4 ± 12,9	31,0 ± 18,1
Variation moyenne du nombre de marches à la semaine 24 (ÉT)	7,4 ± 9,9	2,7 ± 6,9 <sup>b</sup>
Différence moyenne ajustée la semaine 24 (IC à 95%)	5,7 (-0,1 à 11,5)	
Valeur P	0,053	
<b>Abandons, n (%)</b>	0	1 (5)
<b>≥ 1 IIG, n (%)</b>	3 (16)	4 (20)
<b>Nombre d'IIG</b>	3	12
<b>ACEI, n (%)</b>	0	0
<b>Effets néfastes notables(s), n/N (%)</b>		
Patients présentant une réaction à la perfusion	11 (58)	8 (40)
Patients présentant une réaction à la perfusion durant celle-ci	10 (53)	4 (20)

ACEI = abandon pour cause d'effets indésirables; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; IIG = incident indésirable grave; TE3M = test d'escalier de trois minutes; TM12M = test de marche de 12 minutes.

<sup>a</sup>Ajusté en fonction du TM12M initial.

<sup>b</sup>Applicable à 19 patients étant donné qu'un patient a mis un terme à sa participation la semaine 5.

<sup>c</sup>Ajusté en fonction du TE3M initial.