

## VIMIZIM<sup>MC</sup> – Maladie de Morquio de type A

FÉVRIER 2015

**Marque de commerce :** Vimizim

**Dénomination commune :** Élosulfase alpha

**Fabricant :** Biomarin

**Forme :** Solution pour perfusion intraveineuse

**Teneur :** 1 mg/ml (5 ml)

### Avis de refus – Valeur thérapeutique

---

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Vimizim<sup>MC</sup> sur les listes de médicaments pour le traitement de la maladie de Morquio de type A, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

#### À l'intention du public

Vimizim<sup>MC</sup> est utilisé pour traiter la maladie de Morquio de type A. Il s'agit d'une maladie génétique rare liée au mauvais fonctionnement d'une enzyme impliquée dans la dégradation de certains types de glucides. Ces glucides s'accumulent dans le corps et causent de nombreuses lésions dans plusieurs organes et tissus et réduisent l'espérance de vie.

Les principales manifestations de la maladie apparaissent en bas âge et sont une petite taille, des déformations osseuses, des difficultés respiratoires, des problèmes cardiaques, ophtalmologiques et auditifs. Il n'y a toutefois pas de répercussions sur le développement cognitif de ces enfants. L'ensemble des manifestations réduit progressivement la mobilité et l'exécution des gestes quotidiens, occasionne beaucoup de douleur et nécessite de nombreuses interventions chirurgicales. L'espérance de vie des personnes atteintes de la maladie de Morquio de type A est habituellement de moins de 30 ans. Au Québec, de 35 à 40 personnes sont atteintes de cette maladie.

Vimizim<sup>MC</sup> est une enzyme fabriquée en laboratoire pour remplacer l'enzyme déficiente. Elle doit être administrée toutes les semaines, à vie. Les personnes atteintes de la maladie de Morquio de type A ne reçoivent aucun médicament pour traiter les causes de la maladie, on ne traite que les symptômes et la douleur.

L'évaluation de la valeur thérapeutique de Vimizim<sup>MC</sup> est basée sur une étude dont la qualité méthodologique est adéquate dans le contexte d'une maladie métabolique héréditaire rare, mais qui présente plusieurs limites. Les résultats de cette étude démontrent que Vimizim<sup>MC</sup> améliore de 22,5 m la distance que les patients peuvent parcourir en marchant pendant 6 minutes, ce qui a été jugé très modeste. De plus, Vimizim<sup>MC</sup> n'améliore aucun autre paramètre évalué, tel que le nombre de marches gravies en 3 minutes ou les fonctions respiratoires. La qualité de vie des patients traités avec Vimizim<sup>MC</sup> ne s'améliore pas non plus. Vimizim<sup>MC</sup> semble plus efficace chez les personnes dont la mobilité est plus affectée, mais ces résultats présentent beaucoup d'incertitude. Les effets à long terme du médicament ne sont pas connus.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

L'INESSS est sensible à la souffrance des personnes atteintes de la maladie de Morquio de type A. Cependant, les données ne prouvent pas que Vimizim<sup>MC</sup> réponde aux attentes des patients. Ces données ne permettent pas de confirmer que Vimizim<sup>MC</sup> améliore l'endurance, la qualité de vie ou la douleur des personnes atteintes de la maladie de Morquio de type A, ni d'extrapoler les effets à long terme de ce médicament sur l'évolution de la maladie. Le fabricant n'a pas fait l'étude chez des patients plus jeunes, c'est-à-dire avant qu'ils aient des signes importants de la maladie. Il est donc impossible de savoir si une administration précoce serait plus efficace. En conséquence, l'INESSS n'est pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique de Vimizim<sup>MC</sup>.

Puisque la valeur thérapeutique de Vimizim<sup>MC</sup> n'est pas reconnue, les quatre autres aspects prévus à la loi (la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du traitement, les conséquences de l'inscription du médicament à la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et l'opportunité de l'inscription du médicament à la liste en regard de l'objet du régime général) n'ont pas été considérés.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

# Évaluation

## DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'élosulfase alpha est une forme recombinante humaine de la N-acétylgalactosamine -6-sulfatase (rhGALNS). Elle est indiquée « pour une enzymothérapie substitutive à long terme chez des patients pour lesquels un diagnostic de mucopolysaccharidose de type IVA (maladie de Morquio de type A ou MPS IVA) a été confirmé ». Il s'agit de la première évaluation de Vimizim<sup>MC</sup> par l'INESSS.

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### Contexte de la maladie

La maladie de Morquio de type A est une forme de mucopolysaccharidose (MPS) à transmission autosomique récessive extrêmement rare. Cette maladie de surcharge lysosomale est liée au dysfonctionnement de la N-acétylgalactosamine -6-sulfatase (GALNS), une enzyme impliquée dans la dégradation du sulfate de kératane et du 6-sulfate de chondroïtine, deux glycosaminoglycans. Ces derniers s'accumulent dans les lysosomes de l'ensemble des cellules de l'organisme et entraînent des lésions cellulaires évolutives dans divers tissus et organes ainsi que la réduction de l'espérance de vie. Plus de 220 mutations ont été décrites expliquant principalement la très grande hétérogénéité clinique de la maladie, particulièrement au regard de la gravité et de la vitesse de progression des symptômes. Habituellement, la gravité de la maladie est déterminée par l'âge d'apparition des premiers symptômes. On parle de formes classiques lorsque les symptômes apparaissent avant l'âge de 5 ans et de formes non classiques, ou à progression lente, lorsqu'ils apparaissent après cet âge. Environ 75 % des patients sont atteints d'une forme classique dans le monde. Au Québec toutefois, les patients sont atteints plus fréquemment de la forme non classique, soit environ 50 % des cas, possiblement en raison d'un effet fondateur. Au Canada, l'incidence est estimée entre 0,38 et 0,5 cas pour 100 000 naissances vivantes, soit entre 1,5 et 2 cas par année. Le nombre de personnes atteintes de la maladie de Morquio de type A est évalué à moins de 100 au Canada, dont approximativement 40 au Québec.

De façon générale, les enfants atteints de la maladie de Morquio de type A semblent en bonne santé à la naissance. Toutefois, les manifestations cliniques apparaissent au fur et à mesure de l'accumulation du sulfate de kératane et du 6-sulfate de chondroïtine, notamment dans les lysosomes des os, des cartilages et des ligaments. Elles sont caractérisées par une dysplasie spondylo-épimétophysaire qui se révèle généralement dans la deuxième année de vie après l'acquisition de la marche. Les déformations squelettiques s'accroissent au fur et à mesure de la croissance de l'enfant. L'hyperlaxité ligamentaire s'accompagne de fréquentes luxations des hanches et des genoux. L'atteinte squelettique conduit à un arrêt de la croissance entre 5 ans et 8 ans ayant pour conséquence une taille définitive allant de 1 mètre à 1,50 mètre selon la gravité de la maladie. Les complications neurologiques possibles sont consécutives aux anomalies squelettiques dont notamment un fort risque de compression de la moelle épinière. Les manifestations extra-squelettiques, plus tardives, incluent des difficultés respiratoires, une hépatomégalie, des valvulopathies, une perte d'audition et des opacités cornéennes. Il n'y a toutefois pas de répercussions sur le développement cognitif de ces enfants. L'ensemble des manifestations réduit progressivement la mobilité et l'exécution des gestes quotidiens, occasionne beaucoup de douleur et nécessite de nombreuses interventions chirurgicales, le plus souvent d'ordre orthopédique. Chez les patients atteints de la forme classique de la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

maladie, le décès survient généralement au cours de la deuxième ou troisième décennie, principalement d'une restriction respiratoire obstructive ou d'une atteinte cardiaque. Ceux ayant un phénotype progressant plus lentement survivent rarement au-delà de 60 ans.

La prise en charge des patients atteints de la maladie de Morquio de type A est principalement symptomatique. Elle implique la détection précoce et la correction orthopédique des déformations osseuses dorsales et des membres inférieurs, le soulagement de la douleur, la prise en charge oto-rhyno-laryngologique et respiratoire, et l'accompagnement psychologique et socio-éducatif de l'enfant et de sa famille.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude de phase III MOR-004 (Hendriksz novembre 2014), complétée par l'analyse du même auteur (septembre 2014) ainsi que par des données provenant de la phase de prolongation de l'étude pivot (étude MOR-005) dont les informations sont citées dans le rapport de la Food and Drug Administration (FDA 2014) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude MOR-004 est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'élosulfase alpha à celles d'un placebo. Cette étude, d'une durée de 24 semaines, a été réalisée chez 177 personnes de plus de 5 ans atteintes d'une MPS de type IVA. Pour être admissible, les patients devaient être capables de parcourir entre 30 m et 350 m au test de marche sur 6 minutes (TM6M) et ne pas avoir eu de chirurgie majeure au cours des 3 mois précédant l'étude, ni devoir en subir dans les 24 prochaines semaines. L'élosulfase alpha, à raison d'une dose de 2 mg/kg toutes les semaines ou toutes les 2 semaines, ou le placebo, étaient administrés par voie intraveineuse sur une période de 4 heures. Tous les sujets recevaient des antihistaminiques de façon préventive et des antipyrétiques au besoin. Le paramètre d'évaluation principal était la variation de la distance de marche au TM6M. Les analyses statistiques pour les paramètres d'évaluation secondaires et tertiaires ont été réalisées selon une séquence dégressive prédéfinie. Elles étaient d'abord axées sur les résultats du test de montée des escaliers en 3 minutes (*3 minutes stair climb test*, 3MSCT). Si des écarts significatifs étaient mis au jour, l'analyse statistique pour le dosage urinaire du sulfate de kératane pouvait être effectuée et ainsi de suite. Si la significativité n'était pas atteinte pour l'une des comparaisons, les résultats des paramètres subséquents n'étaient qu'exploratoires. Une analyse *post hoc* des répondants définis selon les critères déterminés par un groupe d'experts selon la méthode de Delphes modifiée, a été effectuée (Hendriksz septembre 2014). Les principaux résultats correspondant à la posologie reconnue au Canada (2 mg/kg toutes les semaines) et obtenus sur la population en intention de traiter à 24 semaines sont les suivants.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--

## Principaux résultats d'efficacité de l'étude d'Hendriksz (novembre 2014) et de l'analyse d'Hendriksz (septembre 2014)

Paramètre d'évaluation	Élosulfase alpha toutes les semaines (n = 58)	Placebo (n = 59)	Différence (IC95 %) <sup>a</sup> valeur p
Variation au TM6M <sup>b</sup> (mètres) <sup>c</sup>	36,5	13,5	22,5 (4 à 40,9) p = 0,017
Proportion de répondants <sup>d</sup> au TM6M	46 %	31 %	p = 0,060
Proportion de répondants <sup>e</sup> au TM6M selon le niveau de mobilité initiale <sup>f</sup>	47 %	34 %	p = n.s.
Variation au 3MSCT (marche/minute) <sup>c,g</sup>	4,8	3,6	1,1 (-2,1 à 4,4) p = 0,494
Variation du taux urinaire du sulfate de kératane (mcg/mg) <sup>c</sup>	-12,6	-2,8	-40,7 % (-49,0 à -32,4) p = s.o. <sup>h</sup>
Variation de la VVM <sup>c,i</sup>	n.d.	n.d.	10,3 % (-1,8 à 22,4) p = s.o. <sup>h</sup>
Variation du VEMS <sup>c,j</sup>	n.d.	n.d.	1,8 % (-5,5 à 9,2) p = s.o. <sup>h</sup>
Variation du score au questionnaire MPS-HAQ <sup>c,k</sup> :			
Domaine de la mobilité	-0,7 <sup>f</sup>	-0,5 <sup>f</sup>	-0,3 (-0,8 à 0,3)
Domaine des autosoins	n.d.	n.d.	0,1 (-0,3 à 0,5)
Domaine de l'assistance du soignant	-2,3 <sup>f</sup>	-1,1 <sup>f</sup>	-0,9 (-2,85 à 1,1)

a Différence de la moyenne des moindres carrés et intervalle de confiance à 95 %

b Test de marche sur 6 minutes correspondant à la distance en mètres qu'une personne peut parcourir en marchant rapidement pendant 6 minutes

c Variation par rapport aux valeurs de base de la moyenne des moindres carrés

d Définis par une différence d'au moins 15 % au TM6M dans la population totale à la semaine 24 par rapport à la valeur de base (Hendriksz septembre 2014)

e Définis par une différence d'au moins 20 %, 15 % et 10 % au TM6M chez les patients marchant initialement de 30 m à 99 m, de 100 m à 199 m et de 200 m à 325 m respectivement, à la semaine 24 par rapport aux valeurs de base.

f Ces données proviennent du rapport de la Food and Drug Administration (Vimizim) 2014.

g 3 Minutes Stair Climb Test correspondant au nombre moyen de marches gravies par minute en 3 minutes

h La significativité ne peut être établie en raison de l'analyse séquentielle prédéfinie; la comparaison entre l'élosulfase alpha et le placebo pour le 3MSCT n'étant pas statistiquement significative.

i La ventilation maximale volontaire mesure la capacité respiratoire maximale.

j Le volume expiratoire maximal par seconde correspond au volume d'air expiré durant la première seconde d'une expiration forcée.

k Les activités de la vie quotidienne sont évaluées par le MPS-Health Assessment Questionnaire. Le score est calculé sur la base des réponses à 52 questions portant sur 3 domaines différents; il varie de 0 à 20 et, plus il est élevé, plus le degré d'incapacité est important.

n.d. Résultat non disponible

n.s. Résultat non significatif

s.o. Sans objet

Les éléments clés identifiés lors de l'analyse de la méthodologie de l'étude sont les suivants :

- La qualité méthodologique est jugée adéquate.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Le nombre de patients inclus est élevé dans le contexte d'une maladie rare, la répartition aléatoire est adéquate, une stratification a été effectuée selon des éléments pertinents (distance initiale au TM6M ( $\leq 200$  mètres,  $> 200$  mètres) et âge des participants (5-11, 12-18,  $\geq 19$  ans)), le double insu est respecté et peu de patients ont été perdus de vue durant le suivi.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées et leur analyse montre que les sujets sont assez bien répartis entre les groupes, hormis un déséquilibre en ce qui concerne la distance parcourue initialement au TM6M et la proportion de patients nécessitant une aide à la marche. En effet, ceux recevant l'élosulfase alpha pouvaient parcourir en moyenne 204 mètres initialement comparativement à 212 mètres pour ceux du groupe placebo. De même, la proportion de patients ayant besoin d'une aide pour marcher était plus importante dans le groupe élosulfase alpha (27 %) que dans le groupe placebo (19 %), ce qui pourrait limiter la validité des résultats.
- Le choix du placebo comme traitement comparateur est adéquat, car aucune thérapie n'est disponible pour cette maladie.
- La distance parcourue au TM6M par les participants à l'étude MOR-004 est semblable à celle parcourue par les patients atteints de la maladie en général (213 mètres), tel qu'il a été démontré dans une étude prospective longitudinale (Harmatz 2013).
- La proportion de patients présentant les formes classiques et non classiques n'est pas connue dans l'étude, tout en sachant qu'au Québec les patients sont atteints de la forme non classique dans presque la moitié des cas. Pour cette raison, la validité externe est difficile à apprécier.
- En absence d'un test validé permettant d'évaluer les bénéfices d'un traitement chez les patients atteints de la maladie de Morquio de type A, l'utilisation d'un paramètre intermédiaire comme objectif d'évaluation principal paraît acceptable. Un doute est soulevé toutefois quant à la sensibilité du TM6M à évaluer adéquatement la déambulation limitée des patients consécutive à des dysplasies squelettiques. De plus, ce paramètre permet d'évaluer indirectement l'endurance des patients, mais ne donne aucune information sur l'évolution sous-jacente de la maladie. Notons également que le TM6M a des limites importantes, notamment les résultats dépendant de l'effort, ce qui peut être problématique chez les enfants.
- Les co-interventions ne sont pas documentées, ce qui constitue une limite importante; laquelle pourrait peut-être expliquer les gains significatifs obtenus pour le groupe placebo.
- L'analyse de sous-groupes selon la distance de marche parcourue initialement ainsi que les analyses de répondants n'ont pas été prévues, ce qui limite la validité des résultats et l'interprétation de l'efficacité.

Les résultats obtenus dans l'étude d'Hendrikzs (novembre 2014) démontrent que la distance de marche parcourue en 6 minutes s'améliore de 36,5 mètres chez les patients qui reçoivent l'élosulfase alpha administrée toutes les semaines comparativement à 13,5 mètres chez ceux recevant le placebo, pour un gain différentiel de 22,5 mètres. Bien que ce gain soit statistiquement significatif, en absence d'une distance minimale cliniquement significative établie au TM6M chez les patients atteints de la maladie de Morquio de type A, il est difficile d'apprécier l'ampleur du bénéfice. Toutefois, lorsque mis en perspective avec les capacités initiales de marche des patients, soit 210 mètres en moyenne sur 6 minutes (36 mètres à 322 mètres), ce gain est jugé de faible ampleur cliniquement.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Les résultats d'une analyse de sous-groupes non planifiée montrent que les patients parcourant moins de 200 mètres initialement au TM6M bénéficient davantage du traitement que ceux marchant plus de 200 mètres, soit des gains de 40 mètres et de 11 mètres respectivement, comparativement au placebo. Il est toutefois important de noter la nature exploratoire de cette analyse, qui ne permet pas de tirer de conclusions. L'analyse des données ventilées montre, quant à elle, que 19 patients présentent une amélioration très significative de leur mobilité alors que 15 patients n'ont aucun gain. Ainsi, 19 des 58 patients ayant reçu l'élosulfase alpha toutes les semaines ont eu une amélioration de la distance de marche de plus de 60 mètres, soit entre 60 et 80 mètres pour 9 patients et plus de 100 mètres pour 8 patients. Par ailleurs, aucune caractéristique de base ne peut expliquer la disparité de la réponse à ce test. Il est à noter que 9 patients du groupe placebo ont obtenu des gains comparables (données issues du rapport de la FDA). L'INESSS est d'avis que certains éléments, notamment les super répondants, la mobilité initiale en moyenne inférieure ainsi que le recours plus fréquent à une aide à la marche chez les patients recevant l'élosulfase alpha comparativement à ceux recevant le placebo, pourraient avoir influencé l'effet global du traitement dans le groupe élosulfase alpha.

Une analyse *post hoc* a été réalisée à la demande de la FDA et de l'European Medicines Agency pour déterminer les patients répondants. Ceux-ci sont définis par une amélioration de 15 % par rapport aux valeurs de base de la distance de marche au TM6M. Les résultats montrent que moins d'un patient sur deux (46 %) recevant l'élosulfase alpha remplissait ces critères alors que cette proportion s'élevait à 31 % parmi ceux recevant le placebo (Hendriksz septembre 2014). Ces résultats sont confirmés lorsque la distance initiale de marche est utilisée pour déterminer les répondants (47 % contre 34 %) (données issues du rapport de la FDA). La proportion de répondants dans le groupe placebo témoigne probablement qu'un meilleur encadrement et un meilleur suivi, tel qu'il est décrit dans le protocole de recherche, permettent d'assurer une meilleure mobilité à ces patients.

Le test 3MSCT, l'un des paramètres d'évaluation secondaires, est également une mesure indirecte de l'endurance des patients et sert généralement d'appui aux résultats du TM6M. Les résultats obtenus au 3MSCT n'indiquent qu'une minime amélioration de 1,1 marche gravie par minute en faveur de l'élosulfase alpha, ce qui n'est ni statistiquement ni cliniquement significatif. Notons que les patients étaient en mesure de gravir 28,9 marches par minute en moyenne au départ (entre 0 et 72 marches par minute). L'INESSS est d'avis que les résultats de ce test ne confèrent donc pas d'appui additionnel aux résultats modestes véhiculés par le TM6M.

En raison de l'analyse séquentielle prédéfinie, les résultats qui suivent ne sont qu'exploratifs et ne peuvent être considérés qu'à ce titre. Ainsi, une diminution de 41 % du taux urinaire de sulfate de kératane en faveur de l'élosulfase alpha a été observée. Ce résultat semble indiquer la fonctionnalité de l'enzyme de remplacement, mais aucune corrélation n'a pu être établie entre ce résultat et une réponse positive au TM6M ou au 3MSCT. Quant aux paramètres tertiaires évaluant la fonction respiratoire tels que la ventilation volontaire maximale, le volume expiratoire maximal par seconde et la capacité vitale forcée, aucune différence notable n'est décelée entre les groupes.

Le questionnaire utilisé pour évaluer la qualité de vie, soit le *MPS Health Assessment Questionnaire* (MPS-HAQ), a été originellement développé pour mesurer les capacités fonctionnelles et la mobilité des patients atteints de MPS de type I. Toutefois, il n'a pas été validé chez les patients atteints de la maladie de Morquio de type A. Ceux-ci souffrent

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--

d'hyperlaxité articulaire contrairement aux patients atteints de MPS de type I qui, eux, souffrent de raideurs articulaires. Les résultats obtenus indiquent qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes en ce qui concerne les trois domaines du questionnaire évalués, soit la mobilité, l'assistance du soignant et les autosoins. Les experts sont d'avis qu'il est difficile d'interpréter les résultats de ce test et qu'il y a lieu de se questionner sur sa sensibilité pour détecter des changements significatifs chez les personnes souffrant de la maladie de Morquio de type A. Certaines hypothèses ont été soulevées pour tenter d'expliquer ce résultat négatif, notamment la mobilité accrue des patients recevant le traitement qui pourrait leur occasionner des douleurs supplémentaires. Toutefois, les résultats présentés ne permettent pas de tirer de telles conclusions. Par ailleurs, l'INESSS déplore que la douleur, qui est une composante importante de cette maladie, n'ait pas été évaluée spécifiquement dans l'étude.

En ce qui concerne l'innocuité, l'élosulfase alpha semble bien tolérée. Les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés comparativement au placebo sont liés aux perfusions, notamment la fièvre (33 % contre 14 %), les vomissements (31 % contre 6,8 %), les céphalées (26 % contre 15 %), les nausées (24 % contre 7 %) et les réactions d'hypersensibilité (21 % contre 12 %)(données issues du rapport de la FDA). Le pourcentage d'effets indésirables de grade 3 ou 4 est supérieur dans le groupe recevant l'élosulfase alpha (16 % contre 3 %); ce sont principalement des réactions d'hypersensibilité. Par ailleurs, 22,4 % des patients du groupe élosulfase alpha comparativement à 0 % de ceux du groupe placebo ont eu une interruption temporaire du traitement ou une modification de la dose. Notons toutefois que l'innocuité du traitement a été évaluée sur un petit nombre de personnes et une courte période de temps. Sa toxicité et les effets secondaires pouvant potentiellement survenir à long terme ne sont pas connus.

Approximativement 80 % des patients ont développé des anticorps neutralisants contre l'élosulfase alpha, mais les données actuelles ne permettent pas d'établir leurs répercussions sur l'efficacité. Des études à plus long terme sont nécessaires.

L'étude MOR-005 est une prolongation de l'essai principal (MOR-004) visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'élosulfase alpha sur une période de 242 semaines (données issues du rapport de la FDA). Tous les sujets ayant achevé l'étude MOR-004 sans violation majeure au protocole étaient admissibles. Au total, 173 des 177 participants ayant reçu au moins une dose ont accepté d'y participer. La phase de prolongation s'est déroulée en 2 parties. Dans la première partie, à double insu, les patients du groupe placebo ont été réassignés de façon aléatoire à l'un des 2 groupes recevant l'élosulfase alpha. Lorsque l'étude pivot a été complétée, tous les patients participant à la phase de prolongation ont pu recevoir de façon ouverte l'élosulfase alpha 2 mg/kg toutes les semaines (partie 2). Les principaux résultats, obtenus lors d'une analyse intermédiaire réalisée à la semaine 72 chez les patients recevant l'élosulfase alpha toutes les semaines dans l'étude MOR-004, sont les suivants :

- La distance de marche au TM6M par rapport à la valeur de base s'est maintenue de la semaine 24 à la semaine 72.
- Le nombre de marches gravies au 3MSCT par rapport à la valeur de base ne s'est pas amélioré de la semaine 24 à la semaine 72.

Cette étude de prolongation démontre qu'il n'y a aucune amélioration de la distance parcourue au TM6M ni du nombre de marches gravies au 3MSCT au-delà de 24 semaines, mais l'effet

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--



semble se maintenir. Comme lors de l'étude MOR-004, aucune corrélation n'a pu être établie entre la diminution du taux urinaire de sulfate de kératane et les résultats obtenus aux tests TM6M et 3MSCT. Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence, car il n'y a pas de groupe contrôle et ils sont peu informatifs sur l'évolution au long cours de la maladie. Il est important de mentionner que, parmi les patients recevant le placebo durant l'étude MOR-004 et assignés subséquemment à l'élosulfase alpha, un sous-groupe n'a pas connu d'amélioration avec l'amorce de la thérapie. Néanmoins, leur capacité à marcher est demeurée stable.

**En somme**, les résultats obtenus au TM6M démontrent que l'administration de 2 mg/kg d'élosulfase alpha toutes les semaines améliore de façon statistiquement significative la mobilité des patients comparativement au placebo (gain de 22,5 mètres). Ce gain est toutefois jugé de faible ampleur et sa portée clinique est mise en doute en absence de valeur minimale cliniquement significative pour cette maladie et du manque d'appui qu'auraient pu conférer les paramètres d'évaluation secondaires et tertiaires. De plus, l'importante variabilité des résultats obtenus au TM6M correspond à l'hétérogénéité des atteintes cliniques que les participants présentaient au début de l'étude. Parallèlement aux résultats de qualité de vie obtenus par l'entremise du questionnaire MPS-HAQ, l'ensemble des données semble indiquer que relativement peu de patients pourraient tirer un bénéfice cliniquement significatif d'un traitement avec l'élosulfase alpha. Seuls quelques-uns verraient leur mobilité s'améliorer de façon très significative, mais pour l'instant aucun facteur pronostique ne peut les cibler précisément; un gain aussi important a également été observé chez des patients recevant le placebo. Qui plus est, il n'est pas possible de prédire que ceux qui répondent au TM6M auraient également une amélioration de leur qualité de vie, de leur endurance et de leur aptitude à accomplir les tâches quotidiennes. En effet, ces dernières dépendent d'une kyrielle de facteurs, dont la douleur et les atteintes physiologiques. À cet égard, l'absence d'instrument de mesure pouvant évaluer adéquatement la douleur des patients atteints de la maladie de Morquio de type A et, par conséquent soutenir la recherche, constitue une limite déplorable.

Par ailleurs, l'INESSS est conscient qu'il peut être difficile d'obtenir des données solides à long terme dans cette population en raison des multiples interventions chirurgicales que les patients doivent subir. Les données actuelles ne permettent pas d'extrapoler les bénéfices au-delà de 24 semaines. L'étude de prolongation étant ouverte et sans groupe contrôle, les résultats à la semaine 72 ne peuvent être considérés qu'avec la plus grande prudence. De plus, les données concernant l'innocuité de l'élosulfase alpha sont trop limitées pour tirer des conclusions et incitent également à la prudence.

Il est plausible de croire qu'un remplacement précoce de l'enzyme déficiente, soit dès les premiers signes de la maladie, puisse empêcher le développement des manifestations cliniques morbides. Toutefois, l'étude MOR-004 ne nous permet pas de confirmer cette assertion, car elle n'inclut que des patients de plus de 5 ans déjà très affectés par la maladie. Une étude chez des patients plus jeunes serait nécessaire afin d'évaluer l'effet réel d'un remplacement enzymatique précoce sur le développement de la maladie. De même, les données disponibles sont peu informatives sur la capacité des thérapies de remplacement enzymatique à renverser les dommages préexistants. De plus, on ne connaît pas l'effet du traitement chez les personnes en fauteuil roulant qui, au-delà de l'effet sur la mobilité, pourraient bénéficier davantage d'une amélioration au regard des fonctions respiratoires ou de la douleur. Finalement, une importante incertitude quant à la valeur thérapeutique est imputable à l'absence de données relatives à

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
---

l'apparition de résistance au traitement, ainsi que vis-à-vis l'action globale de l'élosulfase alpha sur le développement à plus long terme des diverses atteintes physiologiques de la maladie.

L'INESSS est sensible à la souffrance des personnes atteintes de la maladie de Morquio de type A et à l'absence de traitement pouvant apaiser leurs souffrances, mais il est en somme difficile de prévoir que l'élosulfase alpha pourrait offrir un « gain » sensible de santé et de qualité de vie auprès de certains patients en modifiant leur expérience de la maladie, notamment à plus long terme.

### **Besoin de santé**

La maladie de Morquio de type A est une maladie multi-systémique grave devenant progressivement extrêmement invalidante au cours de son évolution naturelle. Une atteinte ostéo-articulaire se développe avec le temps et ceux qui souffrent de cette maladie sont à haut risque de complications neurologiques par compression médullaire. Les atteintes cardiaques et pulmonaires s'ajoutent progressivement aux dysplasies squelettiques et entraînent une réduction graduelle de la résistance à l'effort et de la mobilité, ce qui implique éventuellement le recours aux aides à la marche et aux fauteuils roulants et hypothèque lourdement la qualité de vie des patients. Actuellement, le traitement de cette maladie repose essentiellement sur une prise en charge soutenue des symptômes assurée par une équipe soignante multidisciplinaire. L'élosulfase alpha est le premier médicament ayant été développé pour tenter de répondre aux besoins de santé de ces patients. Toutefois, les données évaluées ne permettent pas d'établir qu'il comblerait ce criant besoin de santé. Il est difficile, même dans une perspective de suivi, d'évoquer le fait que cela permettrait de maintenir leur autonomie fonctionnelle. Le gain moyen de 22,5 mètres au TM6M trouve difficilement écho dans la vie réelle des patients.

Afin d'apprécier le besoin de santé des personnes atteintes de la maladie de Morquio de type A, l'INESSS a pris connaissance des lettres reçues ainsi que des commentaires de patients et de leurs proches aidants, transmis par le Regroupement Québécois des maladies orphelines, à partir d'un sondage qu'ils ont réalisé, portant sur la qualité de vie des patients atteints de la maladie. Il est cependant difficile d'apprécier la démarche d'un point de vue scientifique, particulièrement quant à sa représentativité pour l'ensemble des patients atteints de la maladie. Il en ressort essentiellement que le patient atteint de la maladie de Morquio de type A est confronté à une multitude d'atteintes systémiques dégénératives dont les principales sont les déformations osseuses. Au fur et à mesure de la progression de sa maladie, le patient voit son état se détériorer graduellement sans qu'aucun médicament ne puisse en modifier l'évolution. Il doit se soumettre à de nombreuses chirurgies douloureuses et invalidantes et consommer plusieurs médicaments pour contrer la douleur constante et faisant partie intégrante de sa vie quotidienne. De plus, le patient doit faire le deuil de nombreuses activités que les autres enfants ou adolescents de son âge sont en mesure de faire. La marche finit par devenir difficile et même l'accomplissement d'activités banales de la vie quotidienne telles que se brosser les cheveux ou faire sa toilette deviennent des obstacles. La perte d'autonomie fonctionnelle se traduit par une dépendance croissante aux autres, en particulier à ses parents. En plus des souffrances physiques, cette maladie entraîne d'importantes souffrances psychologiques. Le patient doit accepter ses malformations et sa petite taille et vivre sous le regard des autres. Les risques de décès prématuré entraînent également un stress important. Du point de vue du patient, un traitement pouvant modifier l'évolution naturelle de la maladie et améliorer la mobilité et l'endurance s'avère très important, et ce, même si son administration mobilise plusieurs heures par semaine.

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
---

## Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI qui se sont prévalus de leur droit de vote sont majoritairement d'avis que l'élosulfase alpha ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la maladie de Morquio de type A. La recommandation majoritaire des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

### Motifs de la position majoritaire

- La qualité méthodologique de l'étude MOR-004 est jugée adéquate dans le contexte d'une maladie métabolique héréditaire rare. Toutefois, sa validité interne pourrait être sensiblement compromise en raison d'un déséquilibre entre les groupes au regard de la distance de marche parcourue initialement au TM6M et de la proportion de patients nécessitant une aide à la marche. De plus, sa validité externe ne peut être appréciée en raison d'un manque d'information sur la gravité de la maladie des patients inclus à l'étude.
- Les résultats démontrent que l'élosulfase alpha améliore de 22,5 mètres la distance de marche parcourue au TM6M comparativement au placebo. L'ampleur de ce gain est jugée cliniquement très modeste si l'on considère que les patients sont en mesure de marcher initialement 210 mètres en moyenne.
- Les résultats d'une analyse non planifiée montrent que moins d'un patient sur deux (46 %) recevant l'élosulfase alpha a une amélioration d'au moins 15 % de la distance parcourue au TM6M par rapport aux valeurs de base, ce qui a été jugé peu élevé lorsque l'on considère que 31 % de ceux recevant le placebo ont eu une amélioration du même ordre. Un questionnement s'impose sur l'effet réel du traitement.
- Les résultats des paramètres d'évaluation secondaires et tertiaires notamment le 3MCST et les tests évaluant la fonction respiratoire n'ont pas permis de déceler de différences entre les groupes. Ainsi, les résultats de ces tests ne confèrent pas d'appui additionnel aux résultats modestes véhiculés par le TM6M.
- Les données de qualité de vie ne révèlent pas de différences par rapport au placebo.
- L'absence de tests évaluant la douleur est déplorée.
- L'ensemble des données indique que peu de patients semblent tirer un bénéfice cliniquement significatif de leur traitement avec l'élosulfase alpha. Quelques patients semblent répondre significativement au TM6M. Ces super répondants se sont améliorés d'au moins 60 mètres. Toutefois, pour l'instant aucun facteur pronostique ne permet de les cibler préalablement. De plus, il n'est pas possible de prédire que ceux qui répondent au TM6M auraient également une amélioration de leur qualité de vie, de leur endurance et de leur aptitude à accomplir les tâches quotidiennes.
- L'élosulfase alpha semble bien tolérée. Cependant, les données concernant son innocuité sont trop limitées pour tirer des conclusions et incitent à la prudence.
- L'élosulfase alpha représente la seule option thérapeutique pour les patients atteints de la maladie de Morquio de type A.

### Motifs de la position minoritaire

- Les résultats reposent sur une étude dont la méthodologie est adéquate, ayant un niveau de preuves élevé.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Les résultats au TM6M montrent une amélioration de 22,5 mètres en faveur de l'élosulfase alpha. Ce gain est modeste, mais il peut être très significatif pour des patients dont la mobilité est compromise. Ce regain de mobilité peut leur permettre d'accomplir certaines activités qu'ils ne seraient pas en mesure de réaliser sans ce traitement.
- Une certaine proportion de patients a une amélioration de plus de 60 mètres au TM6M et quoique l'on ne puisse cibler d'avance ces super répondeurs, il importe qu'ils puissent avoir accès au traitement.
- La valeur thérapeutique est modeste, mais un accès au traitement pourrait être offert avec un suivi clinique multidisciplinaire soutenu et des critères d'arrêt précis. Cet accès encadré permettrait d'étayer la preuve et d'assurer l'accès aux bons répondeurs.
- L'élosulfase alpha représente la seule option thérapeutique pour les patients atteints de la maladie de Morquio de type A. Elle comblerait, chez certains patients, un besoin de santé jugé extrêmement important.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Food and drug administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER).** Elosulfase Alfa (BLA 125460). Émis le 14 février 2014. 165 p. [En ligne. Page consultée le 30 octobre 2014]. Disponible à : [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/125460Orig1s000MedR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125460Orig1s000MedR.pdf)
- **Harmatz P, Mengel KE, Giugliani R, et coll.** The Morquio A Clinical Assessment Program: baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Mol Genet Metab.* 2013 May;109(1):54-61.
- **Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR, et coll.** Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alpha) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidose IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. *J Inher Metab Dis.* 2014 Nov;37(6):979-90.
- **Hendriksz CJ, Giugliani R, Harmatz P, et coll.** Multi-domain impact of elosulfase alpha in Morquio A syndrome in the pivotal phase III trial. *Mol Genet Metab.* 2014 Sep 6. pii: S1096-7192(14)00277-7. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.08.012. [Epub ahead of print].

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).