

## **KANUMA<sup>MC</sup> – Déficit en lipase acide lysosomale**

**Avis transmis à la ministre en décembre 2019**

**Marque de commerce :** Kanuma

**Dénomination commune :** Sébélipase alfa

**Fabricant :** Alexion

**Forme :** Solution pour perfusion intraveineuse

**Teneur :** 2 mg/ml (10 ml)

### **Refus d'inscription**

---

#### **RECOMMANDATION – Déficit en lipase acide lysosomale (DLAL) chez les nourrissons ou maladie de Wolman**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas inscrire Kanuma<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement des nourrissons atteints de déficit en lipase acide lysosomale (DLAL).

#### **RECOMMANDATION – Déficit en lipase acide lysosomale (DLAL) chez les enfants et les adultes ou maladie de surcharge en esters du cholestérol**

L'INESSS recommande à la ministre de ne pas inscrire Kanuma<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement des enfants et des adultes atteints de déficit en lipase acide lysosomale (DLAL), car la valeur thérapeutique n'est pas démontrée.

## **Évaluation**

### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

La sébélipase alfa est une lipase acide lysosomale recombinante humaine (LALrh) conçue pour cibler directement la cause du déficit en lipase acide lysosomale (DLAL) par remplacement de l'enzyme manquante ou déficitaire. Elle catalyse l'hydrolyse lysosomale des esters du cholestérol et des triglycérides ainsi que leur transformation en cholestérol libre, en glycérol et en acides gras libres dans les lysosomes des cellules cibles. Le médicament se lie à la surface des macrophages avant d'être absorbé par endocytose et d'atteindre le compartiment lysosomal. Une fois dans le lysosome, la sébélipase alfa atténue les effets nuisibles du dépôt de lipides dans les tissus touchés en hydrolysant les substrats accumulés dans les cellules. Cette thérapie de remplacement enzymatique s'administre par perfusion intraveineuse.

Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel pour la sébélipase alfa, dans l'attente des résultats d'études permettant notamment d'avérer son bienfait clinique, pour l'indication suivante : « à titre de traitement des nourrissons, des enfants et des adultes ayant reçu un diagnostic de déficit en lipase acide lysosomale ». Il s'agit de la première évaluation de Kanuma<sup>MC</sup> par l'INESSS.

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

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### Contexte de la maladie

Le DLAL est également connu sous le nom de la maladie de Wolman chez les nourrissons et de la maladie de surcharge en esters du cholestérol chez les enfants et les adultes. Il s'agit d'une maladie rare, de transmission autosomale récessive. Le DLAL découle de mutations génétiques qui entraînent la suppression complète ou une réduction marquée de l'activité de l'enzyme lipase acide lysosomale (LAL), et peut se manifester n'importe quand au cours de la vie. La diminution ou la suppression de l'activité de la LAL se traduit par le dérèglement du métabolisme des lipides et l'accumulation d'esters de cholestérol et de triglycérides dans les organes vitaux, dont le foie, les intestins, les surrénales, les vaisseaux sanguins et d'autres tissus. Le diagnostic est généralement établi par une mesure de l'activité enzymatique et peut être complété par l'analyse génétique. Près d'une centaine de mutations sont connues pour être associées à la maladie (Carter 2019). Les données épidémiologiques canadiennes concernant le DLAL sont incertaines. La prévalence globale de DLAL est estimée à environ 1 personne sur 177 000 (Carter 2019). De façon plus spécifique, la prévalence de DLAL chez les nourrissons est estimée à 1 cas par 350 000 naissances (Guest 2018). La prévalence de DLAL chez les enfants et les adultes semble être plus élevée dans la population caucasienne d'origine européenne en raison d'une fréquence de porteurs plus élevée de la mutation récurrente E8SJM (Erwin 2017). Bien qu'il s'agisse de la mutation la plus fréquemment associée au DLAL chez les enfants et les adultes, il est à noter que celle-ci n'est pas associée au DLAL chez les nourrissons.

L'évolution habituelle des symptômes est liée à l'âge de l'apparition des manifestations cliniques du DLAL selon un continuum avec des phénotypes plus sévères chez les patients les plus jeunes. Chez les nourrissons, le DLAL se déclare généralement après quelques semaines de vie, mais il peut également se développer immédiatement après la naissance. Le diagnostic de DLAL constitue une urgence médicale chez les nourrissons. En effet, la maladie qui débute durant la grossesse ou au cours des premières semaines de vie évolue rapidement. Les nourrissons atteints présentant un retard de croissance succombent au DLAL moins de 12 mois après leur naissance (Jones 2016). Les manifestations cliniques courantes du DLAL chez les nourrissons sont la malabsorption alimentaire, le retard de croissance, l'hépatosplénomégalie massive et l'insuffisance hépatique. Toutes ces manifestations contribuent à la mortalité prématurée observée après le diagnostic de la maladie chez le nourrisson.

Le DLAL peut aussi se manifester à un âge plus avancé n'importe quand au cours de la vie. Son diagnostic est généralement établi durant l'enfance (Erwin 2017), mais il se peut que la maladie évolue lentement et que les manifestations cliniques ne deviennent évidentes qu'à l'âge adulte. Contrairement aux manifestations chez les nourrissons, celles chez l'enfant et l'adulte varient beaucoup entre les patients. En effet, l'âge d'apparition des premiers symptômes et la vitesse d'évolution de la maladie sont très hétérogènes chez les enfants et les adultes. Ces variations semblent refléter le niveau variable d'activité résiduelle de l'enzyme LAL. Ses manifestations touchent souvent plusieurs organes, mais affectent surtout le foie et dans une moindre mesure le système cardiovasculaire. L'atteinte hépatique peut rester longtemps asymptomatique, mais tend à évoluer vers une insuffisance chronique et une fibrose pouvant nécessiter dans certains cas une transplantation. Les complications cardiaques, quant à elles, incluent notamment le développement prématuré d'athérosclérose (Valayannopoulos 2014).

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

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement qui guérit la maladie. Les traitements de soutien visant à atténuer certains symptômes de la maladie reposent sur l'emploi de statines et d'autres hypolipémiants, la greffe de cellules souches chez le nourrisson, et la greffe de foie. Cependant, ces solutions ne ciblent pas la cause de la maladie. De plus, l'innocuité et l'efficacité de ces traitements n'ont pas été démontrées chez les patients atteints de DLAL. Bien que l'on ait rapporté une stabilisation temporaire de l'état clinique chez certains patients, ces solutions ne semblent pas améliorer l'issue clinique des personnes atteintes de DLAL.

Globalement, aucun traitement disponible ne s'est révélé efficace et sécuritaire pour cette maladie qui peut menacer la vie. Les options de traitement offertes se limitent aux soins de soutien. Pour les patients atteints de DLAL, la sébélipase alfa est le premier agent de thérapie de remplacement enzymatique (TRE) qui cible directement la cause de la maladie.

### **Besoin de santé**

Le besoin de santé des patients souffrant de cette maladie rare, quelles que soient les mutations dont ils sont porteurs, réside dans la réduction de l'accumulation des lipides dans les organes cibles afin de prévenir ou de réduire les manifestations cliniques de la maladie. Les cibles thérapeutiques incluent notamment une amélioration de la survie, une diminution de la progression des maladies du foie incluant le déclin de la fonction hépatique, ainsi qu'une diminution de la progression des maladies cardiovasculaires incluant les taux d'incidence d'accidents vasculaires cérébraux, d'infarctus du myocarde et de mortalité cardiovasculaire. Les besoins cliniques des patients atteints de DLAL sont criants et urgents, particulièrement chez les nourrissons, comme en font foi la morbidité considérable, la mortalité prématurée ainsi que l'absence de solution thérapeutique efficace. En effet, l'ampleur du fardeau de la maladie est grande. Il existe un besoin de santé important non comblé pour un traitement efficace et bien toléré.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, celle de Jones (2017), qui rapporte les résultats de l'étude VITAL, a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique chez les nourrissons. L'affiche de Jones (2018) présentant notamment les données intérimaires de la prolongation de l'étude VITAL a également été considérée. Chez les enfants et les adultes, la publication de Burton (2015), qui présente les résultats de l'étude ARISE, de même que celle de Wilson (2018), qui présente les analyses de sous-groupes selon l'utilisation concomitante d'un hypolipémiant de cette même étude, ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique chez les enfants et les adultes atteints de DLAL.

### DLAL chez les nourrissons

L'étude VITAL est un essai de phase II/III, multicentrique, et sans comparateur qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la sébélipase alfa chez les nourrissons atteints de DLAL. Cette étude a été réalisée sur neuf nourrissons atteints de DLAL, confirmé par la mesure de l'activité enzymatique ou par une analyse génétique. Les nourrissons admissibles devaient montrer un retard de croissance ou présenter d'autres signes de progression rapide de la maladie au cours des six premiers mois de vie. Les patients ayant subi une préparation en prévision d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou d'une greffe de foie, tout comme les patients ayant subi ces greffes, ont été exclus. La dose initiale de sébélipase alfa était de 0,35 mg/kg une fois par semaine (f.p.s.) pendant deux semaines, puis de 1 mg/kg une f.p.s. par la suite. La dose était ensuite titrée au besoin selon la réponse clinique à 3 mg/kg une

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

f.p.s., puis à 5 mg/kg une f.p.s. Il est à noter que l'étude était en cours au moment de la publication avec des données disponibles à l'âge de 24 mois.

Le paramètre d'évaluation principal est la comparaison de la proportion des patients traités avec la sébélipase alfa qui ont survécu au-delà de l'âge de 12 mois à celle d'une cohorte historique de patients d'environ le même âge, qui n'ont reçu aucun traitement et qui présentaient un retard de croissance. Les détails sur cette cohorte historique ont été publiés dans l'étude LAL-1-NH01 de Jones (2016). Les principaux résultats sur l'efficacité sont présentés dans le tableau suivant.

#### Principaux résultats de l'étude VITAL (Jones 2017, FDA 2015)

Paramètre d'évaluation	Sébélipase alfa (IC95 %) n = 9	Cohorte historique (IC95 %) n = 21	RRI (IC95 %) Valeur p
Proportion de patients ayant survécu à l'âge de 12 mois	67 % (n = 6/9) (30 à 93 %)	0 % (0 à 16 %)	0,141 (0,040 à 0,496) p = <0,001

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Le devis ouvert non comparatif est de faible qualité méthodologique et cette étude inclut un petit nombre de patients. Cependant, ces limites méthodologiques ont été jugées inhérentes au contexte de la maladie et ont été jugées acceptables. Il est à noter que pour des raisons éthiques, considérant l'évolution rapidement fatale de la maladie et l'absence de traitements efficaces, le choix des investigateurs de ne pas recourir à un groupe comparateur a été jugé approprié.
- D'après les connaissances actuelles sur la maladie, la population semble représentative de la population à traiter. Les caractéristiques de base des patients de l'étude sont détaillées de façon acceptable. Ces derniers étaient majoritairement des garçons (56 %), avaient un âge médian au moment d'initier le traitement de trois mois et huit patients sur les neuf (89 %) présentaient des signes de retard de croissance.
- Le paramètre principal de survie basé sur une comparaison avec une cohorte historique est pertinent. Il est à noter que la cohorte historique rétrospective regroupe des patients ayant été traités entre 1985 et 2012. Bien que les standards de soins aient évolué durant et depuis cette période, particulièrement la nutrition parentérale, aucun traitement changeant significativement l'évolution de la maladie n'est apparu durant cette période. Par conséquent, il s'agit d'une limite dont la portée est jugée faible.
- L'absence de paramètre évaluant la qualité de vie des patients et de leur famille est une limite importante de l'étude.
- La durée de l'étude ne permet pas de bien capter les risques d'effets indésirables à long terme, notamment ceux associés au développement d'anticorps neutralisants ni l'efficacité à long terme.

Les données de survie à l'âge de 12 mois sont jugées cliniquement significatives considérant l'évolution naturelle de la maladie. En effet, aucun nourrisson avec un retard de croissance n'a survécu à l'âge de 12 mois dans la cohorte historique. De plus, les gains sur les courbes de croissance individuelles sont jugés cliniquement significatifs dans un contexte de maladie métabolique sévère associée à une malabsorption. Cinq patients sur les neuf de l'étude ont survécu jusqu'à l'âge de 24 mois. Parmi ceux-ci, deux patients (40 %) qui avait obtenu une réponse sous-optimale avec la dose de 3 mg/kg ont vu leur

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

dose augmenter à 5 mg/kg une f.p.s. dont un patient qui avait développé des anticorps neutralisant contre le traitement. Il est à noter que cet événement a mené à un amendement du protocole permettant une augmentation de la dose à 5 mg/kg une f.p.s. Par ailleurs, trois décès sont survenus tôt dans l'étude dont deux après une seule injection, et le troisième, après quatre injections. Les causes de décès étaient respectivement une insuffisance hépatique sévère, une hémorragie péritonéale et un arrêt cardiaque associé à une hémorragie cérébrale. Un quatrième décès, causé par un arrêt cardiaque associé à d'autres conditions cliniques du patient, est survenu à l'âge de 15 mois. Selon les investigateurs, ces quatre décès n'étaient pas liés au traitement.

L'affiche de Jones (2018) rapporte les données préliminaires de la prolongation de l'étude VITAL. Les cinq patients (5 sur 9, 56 %) de l'étude VITAL ayant survécu jusqu'à l'âge de 24 mois étaient encore en vie selon les résultats intérimaires de cette affiche. Au moment de publier, l'âge moyen des cinq patients était de 62 mois, l'âge médian de 59 mois et le patient le plus âgé avait 81 mois.

#### DLAL chez les enfants et les adultes

L'étude ARISE est un essai multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la sébélipase alfa chez les enfants et les adultes atteints de DLAL. Cette étude a été réalisée sur 66 patients, âgés de 4 ans ou plus, atteints de DLAL confirmée par un dosage enzymatique. Les personnes admissibles devaient notamment présenter un taux d'alanine aminotransférase (ALT) égal ou supérieur à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). La LSN du taux d'ALT était définie à 34 U par litre pour les femmes de 4 à 69 ans et pour les garçons de 4 à 10 ans, et à 43 U par litre pour les hommes de 10 à 69 ans. Les patients ayant subi une transplantation de cellules souches hématopoïétiques ou hépatique, ou qui présentaient un dysfonctionnement hépatique grave associé à la classe de Child-Pugh C ont notamment été exclus. Les patients ont été répartis pour recevoir 1 mg/kg de sébélipase alfa ou un placebo par perfusion intraveineuse toutes les deux semaines pendant les 20 semaines de la période à double insu. Après cette période, 65 des 66 patients ont amorcé ou poursuivi un traitement en mode ouvert à une dose de 1 mg/kg pendant la période de prolongation. En fonction de la réponse clinique, la dose pouvait être augmentée à 3 mg/kg une fois toutes les deux semaines. Au moment de publier, la phase ouverte de l'étude était en cours et la publication rapporte les résultats à 36 semaines. Il est prévu que l'étude se poursuive jusqu'à 130 semaines.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients dont le taux d'ALT s'est normalisé à la 20<sup>e</sup> semaine. Le contrôle de l'erreur de type I pour la multiplicité des analyses est réalisé par un classement hiérarchique des paramètres secondaires avec une signification statistique pour un test bilatéral fixée à  $p \leq 0,05$ . Les principaux résultats sur l'efficacité, selon l'évaluation sur l'ensemble d'analyse intégral, sont présentés dans le tableau suivant.

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

## Principaux résultats de l'étude ARISE (Burton 2015)

Paramètre d'évaluation <sup>a</sup>	Sébélipase alfa (± écart-type) n = 36	Placebo n = 30	Différence (IC95 %) Valeur p
Proportion de répondants selon la normalisation du taux d'ALT <sup>c</sup>	30,6 %	6,7 %	23,9 % (6,4 % à 41,4%) p = 0,03
Variation moyenne du taux de C-LDL <sup>b</sup>	-28,4 % ± 22,3 %	-6,3 % ± 13,0 %	-22,4 % <sup>d</sup> (-31,2 à -13,6 % <sup>d</sup> ) p = <0,001
Variation moyenne du taux de non-C-HDL <sup>b</sup>	-28,0 % ± 18,6 %	-6,9 % ± 10,9 %	-21,0 % <sup>d</sup> (-27,9 à -14,1 % <sup>d</sup> ) p = <0,001
Proportion de répondants selon la normalisation du taux d'AST <sup>e</sup>	41,7 % n = 36	3,3 % n = 29	38,4 % (21,1 % à 55,7%) p = <0,001
Variation moyenne du taux de triglycérides <sup>b</sup>	-25,5 % ± 29,41 %	-11,1 % ± 28,8 %	-14,3 % <sup>d</sup> (-23,11 à -2,7 % <sup>d</sup> ) p = <0,04
Variation moyenne du taux de C-HDL <sup>b</sup>	19,6 % ± 29,41 %	-0,3 % ± 12,7 %	19,9 % <sup>d</sup> (11,4 à 25,6 % <sup>d</sup> ) p = <0,001
Variation moyenne du contenu hépatique en graisse <sup>b</sup>	-32,0 % ± 26,8 % n = 32	-4,2 % ± 15,6 % n = 25	-27,4 % <sup>d</sup> (-38,3 à 16,5 % <sup>d</sup> ) p = <0,001
Proportion de répondants selon une réduction de la stéatose hépatique de ≥ 5 % <sup>f</sup>	63 % n = 16	40 % n = 10	22,5 % (-16,0 % à 61,0%) p = 0,42
Variation moyenne du volume hépatique <sup>b</sup>	-10,3 % ± 10,5 % n = 33	-2,7 % ± 10,1 % n = 27	nd <sup>g</sup>

ALT : Taux sérique d'alanine aminotransférase; AST : Taux sérique d'aspartate aminotransférase; C-HDL : cholestérol des lipoprotéines de haute intensité; C-LDL : Cholestérol des lipoprotéines de faible intensité; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; non-HDL-C : cholestérol à l'exclusion des lipoprotéines de haute intensité équivalent au cholestérol total moins le cholestérol des lipoprotéines de haute intensité; nd : Non disponible.

a Le contrôle de l'erreur de type I pour la multiplicité des analyses est réalisé par un classement hiérarchique des paramètres secondaires avec une signification statistique pour un test bilatéral fixée à  $p \leq 0,05$ . L'ordre d'apparition des paramètres reflète cette hiérarchie.

b Entre le début et la 20<sup>e</sup> semaine de l'étude.

c ALT : Normalisation fixée à 34 U/l pour les femmes de 4 à 69 ans et les hommes de 4 à 10 ans et à 43 U/l pour les hommes de 10 à 69 ans.

d Différence de la moyenne des moindres carrés entre les groupes.

e AST : Normalisation fixée à 48 U/l pour les patientes âgées de 4 à 7 ans; 40 U/l pour les patientes âgées de 7 à 18 ans; 34 U/l chez les femmes âgées de 18 à 59 ans et 59 U/l chez les hommes âgés de 4 à 7 ans; 40 U/l chez les patients de sexe masculin âgés de 7 à 18 ans; et 36 U/l pour les patients de sexe masculin âgés de 18 à 59 ans.

f Stéatose hépatique : mesurée par morphométrie. Le prélèvement de biopsie appariée était requis pour les patients de 18 ans ou plus, à moins d'une contre-indication et était facultatif pour les patients de moins de 18 ans.

g Considérant que la signification statistique n'a pas été démontrée pour le critère précédent, la signification statistique du paramètre de variation moyenne du volume hépatique n'a pas été évaluée.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de cette étude sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- L'étude inclut un nombre acceptable de sujets, surtout en considérant qu'il s'agit d'une maladie rare.
- Les sujets sont généralement bien répartis entre les groupes. Il existe néanmoins quelques différences, notamment par rapport à l'âge des patients. En effet, malgré une stratification pour l'âge, une proportion plus importante de patients de plus de 18 ans se retrouve dans le groupe traitement (36 % contre 20 %). Une différence est aussi présente pour l'âge moyen d'apparition

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

des symptômes (8 ans contre 5 ans). La sévérité de la maladie étant liée à l'âge, cela favorise le traitement actif.

- L'étendue de l'éventail de l'âge des patients inclus est jugée très grande et apporte de l'incertitude quant à l'interprétation des résultats. De plus, la publication des résultats selon les stratifications utilisées pour la répartition aléatoire (âge, taux ALT et utilisation d'hypolipémiants) aurait été souhaitable, particulièrement les résultats stratifiés selon l'âge des patients. L'absence des résultats selon l'âge représente une limite importante.
- L'exclusion des patients avec une cirrhose avancée (Child-Pugh C) empêche l'extrapolation des résultats pour cette population.
- Le choix du placebo comme comparateur est adéquat puisqu'il n'y a présentement aucun médicament inscrit aux listes pour le traitement du DLAL.
- La durée de l'étude est trop courte. En effet, la durée de la période en double aveugle avec un traitement comparateur de 20 semaines de même que la durée totale de l'étude (36 semaines au moment de publier) sont trop courtes pour évaluer adéquatement l'efficacité et la tolérance à long terme.
- Tous les paramètres de l'étude sont des paramètres intermédiaires. De plus, la corrélation entre ces marqueurs et l'évolution de cette maladie rare n'a pas été établie. Par conséquent, la pertinence des paramètres intermédiaires utilisés n'est pas démontrée.
- Les seuils de normalisation de l'ALT utilisés pour le paramètre principal sont jugés trop faciles à atteindre considérant les seuils élevés fixés. Actuellement, les seuils utilisés par les laboratoires du Québec sont plus restrictifs, particulièrement chez la population pédiatrique.
- L'absence de paramètres d'évaluation notoires utilisés pour le suivi de la maladie hépatique tels que l'albumine, la bilirubine, le temps de prothrombine et le score Child-Pugh représente une limite importante de l'étude.
- L'absence de la publication des résultats relatifs à l'évaluation de paramètres de la qualité de vie des patients représente une limite importante.
- La hiérarchie des paramètres secondaires pour la multiplicité des analyses est adéquate.

Le fait que tous les paramètres évalués sont en faveur de la sébélipase alfa, à l'exception du paramètre de réduction de stéatose hépatique, est jugé prometteur. De plus, la courbe du taux d'ALT moyen des patients du groupe placebo ayant reçu la sébélipase alfa dans la phase ouverte de l'étude a rattrapé celle du groupe sébélipase alfa. En outre, les courbes de cholestérol des lipoprotéines de faible intensité (C-LDL) et de cholestérol des lipoprotéines de haute intensité (C-HDL) tendent également vers un rattrapage. Ces résultats sont aussi jugés prometteurs. Néanmoins, la corrélation entre ces paramètres et la survenue de complications liées aux maladies hépatiques et cardiaques n'est pas démontrée chez les patients atteints de DLAL. Par ailleurs, certains résultats ajoutent de l'incertitude. Par exemple,

[REDACTED]. En outre, l'absence de corrélation entre les répondants pour les différents paramètres représente une limite qui induit aussi une incertitude à l'interprétation des résultats d'efficacité. En effet, par exemple, les répondants pour le paramètre de diminution de la stéatose hépatique de plus de 5 % ne corrèlent pas avec ceux ayant une normalisation du taux d'ALT. Également, l'absence de résultats stratifiés selon l'âge du début des symptômes de patients nuit à l'interprétation des données d'efficacité. Finalement, les résultats de cette étude ne sont pas appuyés par un gain de qualité de vie démontré. Il est à noter que la dose a été augmentée à 3 mg/kg une fois

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

toutes les deux semaines chez 4 des 65 patients inclus dans la période ouverte suite à une progression clinique significative de la maladie. Par ailleurs, selon les plus récentes données non publiées, [REDACTED]

La publication de Wilson présente les analyses de sous-groupes de l'étude ARISE selon l'utilisation concomitante d'un hypolipémiant ou non. Il s'agit d'une sous-analyse prédéfinie de l'étude ARISE sur des données recueillies de manière prospective concernant des biomarqueurs athérogènes. Bien que l'étude des biomarqueurs soit un objectif exploratoire de l'étude ARISE, trois des paramètres évalués dans cette publication correspondent à des objectifs secondaires de l'étude ARISE, soit la réduction du taux de C-LDL, la réduction des triglycérides ainsi que l'augmentation du taux de C-HDL. Les résultats d'efficacité montrent que la sébélipase alfa se distingue du placebo pour les paramètres C-LDL, C-HDL et les triglycérides tant pour la sous-population recevant un hypolipémiant que ceux n'en recevant pas. Il est à noter que l'utilisation des hypolipémiants semble avoir un effet favorable sur les paramètres d'évaluation de cette étude. En effet, le groupe sébélipase alfa avec hypolipémiant semble se distinguer positivement du groupe sébélipase alfa sans hypolipémiant. Cette publication montre des résultats à 52 semaines. Néanmoins, la durée demeure trop courte pour évaluer adéquatement l'efficacité et la tolérance à long terme. De plus, les paramètres d'évaluation demeurent des paramètres intermédiaires dont la corrélation avec l'évolution de la maladie n'est pas bien établie chez les patients atteints de DLAL. En outre, ces biomarqueurs sont liés potentiellement aux complications cardiaques alors qu'il s'agit d'une maladie à prédominance hépatique. Par conséquent, il n'est pas possible d'évaluer l'ampleur du bénéfice ni la pertinence clinique de ce bénéfice, avec les résultats de l'étude. Bien que les résultats de cette étude permettent de mitiger l'incertitude associée à l'utilisation d'un hypolipémiant dans l'étude ARISE, plusieurs sources d'incertitude demeurent. Parmi celles-ci, il y a le regroupement de patients d'âge et de phénotype variés, la courte durée de l'étude, ainsi que les écarts entre les groupes. En outre, des résultats complémentaires demeurent nécessaires afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme.

#### Profil d'innocuité

Le profil d'innocuité de la sébélipase alfa est jugé acceptable. Dans l'étude ARISE, la fréquence et la distribution globale des effets indésirables étaient similaires entre les deux groupes de l'étude. De plus, les effets indésirables observés semblent avoir été atténués par l'ajout de co-médication ou une administration plus lente. Il est à noter que le profil d'immunogénéicité est toujours un enjeu avec un traitement enzymatique. Dans l'étude VITAL, quatre des cinq nourrissons traités avec la sébélipase alfa ayant survécu jusqu'à l'âge de 24 mois ont développé des anticorps contre le médicament, dont deux patients des anticorps neutralisants. Dans l'étude ARISE, 5 des 35 patients (14 %) ont développé des anticorps contre le médicament, dont aucun des anticorps neutralisants. Comme la forme précoce est associée à une absence d'enzyme LAL ou une quasi-absence, il n'est pas surprenant d'observer un taux de développement d'anticorps plus élevé chez les patients avec cette forme précoce par rapport à ceux ayant une forme plus tardive, qui eux produisent une certaine quantité d'enzyme LAL. Bien qu'aucun patient n'ait cessé le traitement en raison d'une réaction sévère découlant de la production d'anticorps, il est impossible d'exclure cette possibilité lors d'un usage à long terme, surtout considérant la courte durée des études. En effet, l'horizon temporel de l'étude est trop restreint pour bien évaluer l'innocuité à long terme.

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



### **Perspective du clinicien**

Pendant l'évaluation de la sébélipase alfa, l'INESSS a reçu une lettre de la part d'une gestionnaire d'un département de pharmacie d'un centre hospitalier. Cette lettre évoque l'expérience positive de l'utilisation de la sébélipase alfa avec un nombre restreint de patients depuis plus de deux ans. Il est mentionné que le site pour les injections a été relocalisé avec succès dans une clinique de perfusion privée après environ 18 mois à recevoir le traitement à l'hôpital. La conclusion de la lettre soutient que l'inscription de la sébélipase alfa devrait être envisagée sur les deux listes de médicaments, incluant la *Liste des médicaments* du régime général d'assurance médicaments afin d'assurer une meilleure qualité de vie pour les patients en réduisant l'impact que les déplacements hebdomadaires peuvent engendrer.

### **Perspective du patient**

Pendant l'évaluation de la sébélipase alfa, l'INESSS a reçu une lettre de la Fondation canadienne du foie. Cette Fondation a invité l'ensemble de son réseau canadien à remplir un questionnaire en ligne sur le DLAL. Ce questionnaire a été diffusé sur le site Web de cette Fondation, sur les médias sociaux et auprès des patients, des fournisseurs de soins et des professionnels de la santé associés à cette Fondation. Il est à noter que le nombre et la description des répondants n'ont pas été divulgués dans la lettre. Selon la Fondation canadienne du foie, il y a cinq cas diagnostiqués de DLAL au Canada actuellement. L'équipe de la Fondation décrit la maladie, ses symptômes et les traitements usuels, notamment les conséquences de la maladie et de ses traitements sur le quotidien des patients et de leurs proches. Plus spécifiquement, elle décrit la peur de la mort, l'inquiétude par rapport à l'inefficacité des traitements actuellement offerts, l'expérience positive d'un patient qui tolère bien la sébélipase alfa et l'importance de rendre accessibles des traitements novateurs dans le but d'offrir aux patients le plus d'options possibles. Finalement, la lettre mentionne l'ampleur du fardeau que le DLAL impose aux patients atteints de DLAL et leur entourage. Alors que les symptômes aux premiers stades chez les enfants et les adultes peuvent être légers, voire inexistant, une progression de la maladie peut rendre des patients dépendants et incapables de contribuer pleinement financièrement, physiquement, psychologiquement ou émotionnellement au ménage ou à leurs relations. En outre, pour les nouveaux parents, un diagnostic de DLAL chez les nourrissons peut signifier la possibilité déchirante du décès de leur enfant au cours de la première année de sa vie.

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

## Délibération sur la valeur thérapeutique

### **DLAL chez les nourrissons**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de la sébélipase alfa est démontrée pour le traitement des nourrissons atteints de DLAL.

#### Motifs de la position unanime

- Le devis de l'étude VITAL est un essai sans bras comparateur incluant peu de patients; ce faible niveau de preuve est jugé néanmoins acceptable dans le cadre d'une maladie rare.
- L'absence d'un groupe comparateur est palliée par une comparaison avec une cohorte historique documentée.
- Bien que le devis méthodologique de cette étude soit faible, le gain de survie observé est jugé cliniquement significatif, surtout considérant l'issue fatale des patients de la cohorte historique à l'âge de 12 mois.
- L'absence de données de qualité de vie des patients et leur famille représente une limite.
- Le profil d'innocuité de la sébélipase alfa est jugé acceptable.
- La durée des études soumises ne permet pas d'évaluer adéquatement l'efficacité et l'innocuité à long terme, notamment les risques d'effets indésirables associés au développement d'anticorps neutralisants.
- Le besoin de santé réside dans la survie ainsi que la prévention de la dégénérescence associée aux complications de la maladie. Considérant l'absence de traitement disponible et malgré l'incertitude entourant la preuve, la sébélipase alfa pourrait contribuer à combler un important besoin de santé en prolongeant la survie des nourrissons atteints de DLAL.

### **DLAL chez les enfants et les adultes.**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de la sébélipase alfa pour le traitement des enfants et des adultes atteints du déficit en lipase acide lysosomale n'est pas démontrée.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

#### Motifs de la position unanime

- Le devis méthodologique de l'étude évaluée est jugé adéquat, particulièrement dans un contexte de maladie rare.
- Tous les paramètres de l'étude sont des marqueurs intermédiaires, ce qui représente une limite importante. En effet, la corrélation entre ces marqueurs et l'évolution de cette maladie rare n'est pas démontrée. Par conséquent, il n'est pas possible d'évaluer l'ampleur du bénéfice ni la pertinence clinique de ce bénéfice chez les enfants et les adultes atteints de DLAL. Des données sur des paramètres cliniques d'intérêts, tels que la survie et la réduction de complications hépatiques et cardiovasculaires dont les transplantations hépatiques et les événements cardiovasculaires chez les enfants et les adultes atteints de DLAL, auraient été souhaitables.
- L'absence de résultats stratifiés selon les facteurs modificateurs de la maladie tels que l'âge

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

de l'apparition des symptômes engendre de l'incertitude sur l'interprétation des résultats.

- L'absence de données de qualité de vie des patients représente une limite importante.
- Le profil d'innocuité de la sébélipase alfa est jugé acceptable.
- La durée des études soumises ne permet pas d'évaluer adéquatement l'efficacité et l'innocuité à long terme.
- Les bénéfices que la sébélipase alfa pourrait procurer sont trop incertains pour affirmer que l'accès à ce médicament comblerait un besoin de santé chez les enfants et les adultes atteints de DLAL.

#### JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix soumis d'un flacon de 10 ml contenant 20 mg de sébélipase alfa est de 8 546 \$. Le coût de traitement annuel d'un patient dont la maladie a été détectée au stade de nourrisson, lequel dépend du poids corporel et de la posologie requise, varie de 444 392 \$ à 7 999 056 \$. La borne inférieure correspond au coût de traitement d'un nourrisson de 3,5 kg qui nécessite une posologie de 3 mg/kg une fois par semaine, tandis que la borne supérieure correspond à celui d'un adulte de 70 kg nécessitant 5 mg/kg une fois par semaine. Les pertes en médicaments sont considérées dans le calcul des coûts en fonction de la durée de stabilité du produit.

Du point de vue pharmacoeconomique, une analyse non publiée ayant pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de la sébélipase alfa comparativement aux meilleurs soins de soutien pour le traitement de la DLAL chez le nourrisson a, entre autres, été soumise par le fabricant. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée couplé à un modèle de transition par état de santé (Markov). Un patient atteint de DLAL est considéré comme pouvant suivre deux trajectoires. Pour un patient décédant de la DLAL au stade de nourrisson, le patient transite temporairement par un passage aux soins intensifs. Pour un patient survivant à la maladie au stade de nourrisson, il transite vers un état de guérison, dans lequel sa qualité de vie de même que sa probabilité de décès est supposée analogue à celle de la population générale;
- est réalisée selon un horizon temporel à vie;
- s'appuie principalement sur les données cliniques de l'étude VITAL;
- intègre des valeurs d'utilité ajustées selon l'âge, obtenues avec le questionnaire *EuroQol 5-Dimensions* (EQ-5D) en tenant compte des préférences de la population britannique;
- est réalisée selon une perspective du système public de santé et de services sociaux, dans laquelle sont considérés les coûts en sébélipase alfa ainsi que ceux de la prise en charge des patients aux soins intensifs néonataux.

Selon le fabricant, le ratio de coût-utilité incrémental de la sébélipase alfa, comparativement aux meilleurs soins de soutien, s'établit à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Il repose notamment sur l'hypothèse selon laquelle le médicament permettrait la guérison d'environ ■ % des patients traités, correspondant à un gain non actualisé d'environ ■ années de vie.

Selon l'INESSS, bien que cette analyse respecte les méthodes reconnues de modélisation pharmacoeconomique, des limites importantes ont été relevées sur le plan de la structure et des hypothèses. Certaines données cliniques utilisées par le modèle sont empreintes d'incertitude rendant hasardeuse l'interprétation des résultats. De plus, l'ensemble des coûts associés à la prise en charge de la

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

maladie n'ont pas été considérés. Ces éléments font en sorte que l'INESSS ne peut évaluer adéquatement l'efficacité de la sébélipase alfa.

Le modèle s'appuie sur l'hypothèse que la sébélipase alfa a le potentiel de guérir complètement les patients atteints de la DLAL, de sorte que ceux qui survivront au-delà de 12 mois récupéreront une qualité de vie normale de même qu'un taux de mortalité s'apparentant à celui de la population générale. Malgré cette limite, l'INESSS reconnaît que la sébélipase alfa améliore la survie. Cependant, l'absence de progression de la maladie à long terme de même que l'effet du médicament sur la qualité de vie sont des éléments non étayés dans les études cliniques. Selon l'avis d'experts, comme expérimenté dans d'autres maladies lysosomales, il est possible que des anticorps neutralisant la sébélipase alfa se développent avec une exposition prolongée, entraînant un potentiel épuisement de l'effet jusqu'au point de devoir cesser son usage. L'incidence de cet épuisement sur la survie est inconnue.

Dans ce contexte, l'INESSS s'est servi du modèle pharmacoeconomique pour traduire, sous la forme de scénarios exploratoires (optimiste et pessimiste), l'incertitude entourant l'effet à long terme du traitement sur le ratio coût-utilité incrémental. De plus, il a entre autres effectué les modifications suivantes :

- Probabilité de décès à court terme de la sébélipase alfa : L'analyse du fabricant exclut les données de l'un des sujets de l'étude VITAL décédés précocement d'une mort subite. Conformément aux analyses faites dans d'autres conditions médicales, tous les décès observés parmi les patients suivis sont considérés dans l'analyse de l'INESSS, indépendamment de leur cause. Ceci a pour effet de diminuer le taux de guérison du médicament à 55 %.
- Probabilité de survie à long terme de la sébélipase alfa : Compte tenu des limites structurelles du modèle, l'effet d'une survie à long terme écourtée par rapport à celle supposée par le fabricant a été exploré dans deux scénarios. Un taux de mortalité mensuel présumé de 5 % a été appliqué aux patients dès l'âge de 5 ans.
- Prix de la sébélipase alfa : Le scénario du fabricant tient compte d'un coût de traitement annuel ████████ \$, lequel se base sur une entente de remboursement anticipée. Or, le prix soumis ne tient pas compte d'un tel engagement. À partir de ce prix, le coût de traitement annuel d'un nourrisson devenu adulte traité avec la sébélipase alfa pourrait atteindre près de 8 M\$.

En tenant compte de ces modifications, les résultats présentés selon la perspective du système public de santé sont les suivants :

- Scénarios 1 et 2 : En tenant compte d'une survie à long terme écourtée, le ratio coût-utilité incrémental par rapport aux meilleurs soins de soutien varie de 1,1 M\$/QALY gagné à 1,7 M\$/QALY gagné, selon que la dose employée est de 3 mg/kg ou de 5 mg/kg une fois par semaine, respectivement.
- Scénarios 3 et 4 : En tenant compte d'une survie à long terme similaire à celle retenue par le fabricant, le ratio coût-utilité incrémental par rapport aux meilleurs soins de soutien varie de 4,5 M\$/QALY gagné à 7,3 M\$/QALY gagné, selon que la dose employée est de 3 mg/kg ou de 5 mg/kg une fois par semaine, respectivement.

L'ensemble de ces résultats constitue une mesure imparfaite de l'efficacité et ces ratios sont vraisemblablement sous-estimés en tenant compte des limites relevées ci-dessous. En l'absence de

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

meilleures données cliniques, l'INESSS ne peut pas apprécier adéquatement l'efficacité de la sébélipase alfa pour le traitement de la DLAL chez les nourrissons. Notons que les ratios coût-utilité incrémentaux plus faibles observés dans les scénarios 1 et 2 s'expliquent par le fait que les patients traités n'atteindraient pas un poids adulte, lequel s'accompagne d'un coût de traitement annuel d'environ 8 M\$.

Enfin, l'INESSS a également relevé des limites au niveau de l'analyse, lesquelles sont globalement jugées comme ayant un effet à la hausse sur les ratios coût-utilité incrémentaux de la sébélipase alfa :

- Ressources médicales nécessaires à la prise en charge des nourrissons : L'analyse ne tient pas compte des soins accrus prodigués aux nourrissons atteints de DLAL, et ce, dès la naissance. Selon l'avis des experts, ces nourrissons pourraient avoir besoin de consultations en cardiologie et en gastroentérologie. Ils nécessiteront généralement l'administration d'une nutrition parentérale afin de les maintenir en vie. L'amorce rapide de la sébélipase alfa chez les nourrissons pourrait s'accompagner d'une réduction de l'usage de ces ressources. Toutefois, ces coûts moindres seraient marginaux comparativement à celui de la sébélipase alfa.
- Ressources médicales nécessaires au suivi à long terme : Des ressources seront également requises pour assurer le suivi adéquat des patients traités. Les experts consultés sont d'avis que des suivis réguliers pourraient être effectués par des cliniciens issus de diverses spécialités. Les coûts associés à ce suivi étroit au long cours auraient dû être intégrés dans l'analyse.
- Complications à long terme de la maladie : La déficience en LAL est décrite chez l'adulte comme étant une maladie qui affecte particulièrement le foie, mais également un ensemble d'organes. Les manifestations cliniques de la maladie à long terme pourraient donc également être multisystémiques lorsque l'atteinte survient chez le nourrisson. L'analyse actuelle suppose, en plus d'octroyer un gain de survie en faveur de la sébélipase alfa, qu'aucune séquelle ou complication au niveau des organes ne surviendrait. L'incorporation de ces dernières dans l'analyse aurait potentiellement affecté à la baisse la qualité de vie des patients et à la hausse les coûts engagés pour soigner ces patients, ayant pour effet net d'augmenter le ratio coût-utilité incrémental du traitement.

#### **CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)**

Le DLAL impose un fardeau sur l'entourage de la personne atteinte. En effet, un diagnostic de DLAL chez les nourrissons peut signifier la possibilité déchirante du décès de leur enfant au cours de la première année de sa vie pour les nouveaux parents. De plus, il est attendu que l'inscription de traitements qui ciblent l'évolution du DLAL aura un impact significatif sur l'ensemble des soins entourant la maladie, y compris les effets sur le dépistage des patients affectés, la sensibilisation des cliniciens et la diffusion de l'information sur la maladie, ce qui pourrait modifier la manière dont les patients sont pris en charge. En ce sens, advenant l'inscription d'un tel traitement, il est possible que la prévalence de cas diagnostiqués augmente. En outre, il est attendu que les patients et leur accompagnateur passent environ une journée par semaine à l'hôpital afin de recevoir leur injection de sébélipase alfa incluant un délai après l'infusion pour la surveillance de l'apparition de réactions induite par le traitement.

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

### Enjeux liés aux tests pour la détection du DLAL

Plusieurs enjeux liés aux tests pour la détection du DLAL ont été soulevés. Premièrement, la recherche mutationnelle moléculaire spécifique au DLAL n'est pas actuellement disponible au Québec. Dans le scénario où ce test ferait partie des critères de remboursement, il faudrait maintenir les envois faits hors Québec ou envisager l'introduction d'une analyse de séquençage spécifique pour ce gène au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Il est à noter que les résultats de l'analyse mutationnelle moléculaire réalisée hors Québec parviennent au clinicien en trois à cinq semaines.

Deuxièmement, bien que le test de dosage enzymatique nommé "Lipase acide (*Wolman/Cholesterol ester storage disease (CESD)*)" soit actuellement disponible au Répertoire, il est associé à plusieurs contraintes. Il s'agit d'une analyse spécialisée effectuée uniquement par le laboratoire de Sainte-Justine. Ce test nécessite un échantillon de 8 ml de sang, il doit être effectué selon un horaire restreint et prédéterminé, les résultats ne sont pas disponibles avant six à huit semaines et il requiert, en plus de celui du patient, un échantillon sanguin d'un enfant sain du même âge faisant office de contrôle étant donné l'absence de consensus pour un seuil de déficit précis. Certains experts consultés mentionnent la difficulté d'obtenir un prélèvement sanguin chez des nourrissons et le délai d'obtention des résultats pour la confirmation du diagnostic constituent des enjeux. Il est à noter que le fabricant du médicament offre sans frais la possibilité d'effectuer le test enzymatique à partir d'une goutte de sang séché sur papier-filtre (Hamilton 2012). Des cliniciens préfèrent recourir à ce service étant donné la facilité de prélèvement de l'échantillon.

Troisièmement, les cliniciens effectuant le suivi des patients traités avec la sébélipase alfa pourraient demander un test de détection d'anticorps neutralisant spécifique à ce médicament dans certaines situations. Actuellement, le réseau de la santé québécois n'offre pas ce service et le fardeau de la détection des anticorps neutralisants revient au fabricant. En définitive, selon les experts, l'implication du fabricant dans les analyses menant à l'initiation et au maintien du traitement qu'il commercialise soulève des enjeux éthiques.

### **Analyse d'impact budgétaire**

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de la sébélipase alfa, notamment pour le traitement des nourrissons atteints de DLAL. Elle repose entre autres sur des données internes du fabricant lui permettant d'estimer le nombre de patients admissibles au traitement. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

## Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>		
Nombre de naissances au Québec (sur 3 ans)	s. o.	81 146, 79 979 et 78 812
Prévalence de la DLAL chez le nourrisson	s. o.	1 par 350 000 naissances
Nombre de nourrissons attendus (sur 3 ans)	s. o.	1, 0 et 0
Nombre estimé de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■ <sup>a</sup>	2, 2 et 2
<b>FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS</b>		
Probabilité de survie au-delà de 12 mois	s. o.	55 %
Coût annuel de traitement par patient avec la sébélipase alfa	■ à ■ \$ <sup>b</sup>	888 784 \$ <sup>c</sup> à 1 785 914 \$ <sup>d</sup>

DLAL : Déficience en lipase acide lysosomale.

- a Une proportion de ■ % a été appliquée sur les cas anticipés au Canada par le fabricant afin de refléter la part de la population du Québec relativement à celle du Canada.
- b Ces coûts sont estimés en supposant l'usage de ■ fioles toutes les semaines.
- c Ce coût est estimé en supposant une dose de 3 mg/kg toutes les semaines et le poids médian d'un nourrisson âgé de 6 mois (2 fioles par semaine).
- d Ce coût est estimé en supposant une dose de 5 mg/kg toutes les semaines et le poids médian d'un enfant âgé de 48 mois (4 fioles par semaine). Il tient également compte de la marge bénéficiaire du grossiste et du coût des services professionnels du pharmacien.

Selon le fabricant, le traitement ■ engendrerait un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ sur le budget des établissements de santé.

Selon l'INESSS, les hypothèses émises par le fabricant au regard du nombre de patients à traiter sont plausibles, mais difficilement vérifiables. L'INESSS a réalisé sa propre analyse d'impact budgétaire, laquelle s'appuyant plutôt sur des données épidémiologiques. Voici les suppositions qui en découlent :

- Nombre de nourrissons attendus : Selon des projections dérivées des données de l'Institut de la Statistique du Québec, le nombre de naissances au Québec pour les trois prochaines années serait de 81 146, 79 979 et 78 812. En supposant une prévalence de la maladie chez les nourrissons de 1 sur 350 000 naissances (Guest 2018), le nombre de nourrissons attendus serait d'environ 1 tous les 4 ans. Dans son scénario de base, l'INESSS suppose que dès la première année, deux patients seraient traités avec la sébélipase alfa. Il est présumé qu'un seul de ces patients serait couvert par la RAMQ advenant son inscription.
- Coût annuel de traitement (un premier patient) : Pour ce patient, l'INESSS suppose un poids de 7,6 kg à l'amorce du traitement ainsi qu'une dose de 3 mg/kg toutes les semaines lors de la première année et de 5 mg/kg lors des deuxième et troisième années. Pour ces dernières années, ce poids a été ajusté pour tenir compte d'un rythme normal de croissance.
- Coût annuel de traitement (un second patient) : Pour ce patient, l'INESSS suppose plutôt un poids de 12,4 kg, une dose de 5 mg/kg toutes les semaines ainsi qu'un rythme normal de croissance.

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

**Impact budgétaire net de l'inscription de Kanuma<sup>MC</sup> sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement DLAL chez les nourrissons (INESSS)**

	An 1	An 2	An 3	Total
RAMQ	1 785 914 \$	1 785 914 \$	1 785 914 \$	5 357 742 \$
Établissement	888 784 \$	1 333 176 \$	1 777 568 \$	3 999 528 \$
Total	2 674 698 \$	3 119 090 \$	3 563 482 \$	9 357 270 \$
Nombre de personnes	2	2	2	2 <sup>a</sup>
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles <sup>b</sup>			6 237 946 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés <sup>c</sup>			10 246 054 \$

DLAL : Déficience en lipase acide lysosomale

- a Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
- b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une dose de 3 mg/kg toutes les semaines pour les deux patients et d'un an de traitement seulement pour le premier patient.
- c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une dose de 5 mg/kg toutes les semaines pour les deux patients et de l'ajout d'un cas incident à la troisième année, portant ainsi le nombre total de patients traités à trois.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, pour les trois premières années suivant l'inscription de la sébélipase alfa pour le traitement des nourrissons atteints de DLAL, des coûts additionnels d'environ 4,0 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé et d'environ 5,4 M\$ sur celui de la RAMQ. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que deux patients seraient traités au cours de ces années et que la RAMQ assumerait l'assurabilité de l'un de ces patients. Il est à préciser que ces résultats reposent sur un nombre restreint de facteurs faiblement étayés par des données robustes, ces derniers pouvant les faire grandement fluctuer, notamment : le nombre de patients traités, la dose reçue ainsi que la capacité du médicament et des autres soins critiques de santé à maintenir en vie ces enfants.

Il convient enfin de souligner qu'en raison du court horizon temporel de l'analyse, elle ne permet pas de mettre en évidence la somme budgétaire qu'il faudrait potentiellement allouer à long terme au traitement de ces patients. À cet effet, le coût de traitement d'un nourrisson devenu adulte s'élève à près de 8 M\$ par année.

**Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de ne pas inscrire la sébélipase alfa sur les listes des médicaments pour le traitement des nourrissons atteints de DLAL.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

**Motifs de la position unanime**

- Bien que le devis de l'étude VITAL soit un essai sans bras comparateur qui inclut peu de patients associé à un niveau de preuve faible et un niveau élevé d'incertitude, cette étude montre que la sébélipase alfa prolonge la survie des nourrissons atteints de DLAL.
- Il n'existe aucune donnée qui permet d'évaluer la qualité de vie des nourrissons traités avec

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



la sébélipase alfa.

- Les données sur l'efficacité et l'innocuité à long terme sont très limitées, notamment quant aux risques d'effets indésirables associés au développement d'anticorps neutralisants.
- La sébélipase alfa présente un profil d'innocuité acceptable.
- Considérant l'absence de traitement actuellement disponible et malgré l'incertitude de la preuve, la sébélipase alfa pourrait contribuer à combler une partie du besoin de santé important en prolongeant la survie des nourrissons atteints de DLAL.
- Le coût de traitement de la sébélipase alfa selon le prix soumis par le fabricant peut atteindre 8 M\$ par année récurrent à vie, ce qui est exorbitant.
- L'efficacité de la sébélipase alfa n'a pu être évaluée adéquatement pour le traitement de la DLAL détectée chez le nourrisson, compte tenu de la faiblesse des données cliniques. Toutefois, les résultats d'analyses exploratoires montrent qu'elle ne serait pas une stratégie efficace comparativement aux meilleurs soins de soutien.
- Son remboursement pour le traitement de deux patients souffrant de la DLAL engendrerait des coûts de 9,4 M\$ au cours des trois premières années, ce dernier réparti sur le budget des établissements de santé et celui de la RAMQ.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de la sébélipase alfa chez les nourrissons atteints de DLAL ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable.

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Chaque réduction de 1 % du prix de la sébélipase alfa diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 93 322 \$.
- Advenant une entente d'inscription pour la sébélipase alfa, l'indication reconnue proposée pour le traitement des nourrissons atteints d'un DLAL serait la suivante :
  - ◆ pour le traitement des personnes atteintes de la forme infantile d'un déficit en lipase acide lysosomale (DLAL), aussi appelé maladie de Wolman.

À l'instauration du traitement, la personne doit :

- présenter des manifestations cliniques du DLAL avant l'âge de six mois, notamment un retard de croissance depuis la naissance;  
et
- avoir reçu une confirmation de DLAL par dosage enzymatique;  
ou
- avoir reçu une confirmation génétique d'une suppression ou d'une mutation du gène associé au DLAL.

La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 5 mg/kg de sébélipase alfa une fois par semaine.

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

## PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brunt EM et Tiniakos DG (2009).** CHAPTER 41 Fatty Liver Disease. Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas: 1087-114.
- **Burton BK, Balwani M, Feillet F, et coll.** A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. N Engl J Med. 2015 Sep 10;373(11):1010-20.
- **Carter A, Brackley SM, Gao J, et coll.** The global prevalence and genetic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency: A rare condition that mimics NAFLD. J Hepatol 2019;70(1):142-50.
- **Erwin AL.** The role of sebelipase alfa in the treatment of lysosomal acid lipase deficiency. Therapeutic advances in gastroenterology 2017;10(7):553-62.
- **Food and Drug Administration (FDA).** 9 janvier 2015. Statistical review and evaluation, clinical studies, Kanuma™. [En ligne. Page consultée le 19 septembre 2019] [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/125561Orig1s000StatR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125561Orig1s000StatR.pdf)
- **Guest JF, Ingram A, Ayoub N, et coll.** Healthcare resource use and costs of managing children and adults with lysosomal acid lipase deficiency at a tertiary referral centre in the United Kingdom. PLoS ONE 2018;13(2):e0191945-e45.
- **Hamilton J, Jones I, Srivastava R, et coll.** A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalistat 2. Clin Chim Acta 2012;413(15):1207-10.
- **Jones SA, Rojas-Caro S, Quinn AG, et coll.** Survival in infants treated with sebelipase Alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study. Orphanet J Rare Dis. 2017 Feb 8;12(1):25
- **Jones SA, Valayannopoulos V, Schneider E, et coll.** Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. Genet Med. 2016;18(5):452-58.
- **Su K, Donaldson E, Sharma R.** Novel treatment options for lysosomal acid lipase deficiency: critical appraisal of sebelipase alfa. The application of clinical genetics 2016;9:157-67.
- **Valayannopoulos V, Malinova V, Honzík T, et coll.** Sebelipase alfa over 52 weeks reduces serum transaminases, liver volume and improves serum lipids in patients with lysosomal acid lipase deficiency. J Hepatol 2014;61(5):1135-42.
- **Wilson DP, Friedman M, Marulkar S, et coll.** Sebelipase alfa improves atherogenic biomarkers in adults and children with lysosomal acid lipase deficiency. Journal of Clinical Lipidology 2018;12(3):604-14.

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

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