

VIMIZIM^{MC} – Maladie de Morquio de type A

FÉVRIER 2017

Marque de commerce : Vimizim

Dénomination commune : Élosulfase alpha

Fabricant : Biomarin

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneur : 1 mg/ml (5 ml)

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Vimizim^{MC} sur les listes des 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^{MC} 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 en cause 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 les suivantes : une petite taille, des déformations osseuses, des difficultés respiratoires, ainsi que 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 forme classique de la maladie de Morquio de type A est habituellement de moins de 30 ans et celle des personnes atteintes de la forme non classique est de moins de 60 ans. Au Québec, de 40 à 50 personnes sont atteintes de cette maladie, dont la moitié présente la forme non classique.

Vimizim^{MC} est une enzyme fabriquée en laboratoire pour remplacer l'enzyme déficiente. Elle doit être administrée toutes les semaines, pendant toute la vie. Les personnes atteintes de la maladie de Morquio de type A ne reçoivent aucun médicament pour traiter les causes de la maladie, seuls les symptômes et la douleur sont pris en charge.

Lors de la première évaluation de Vimizim^{MC} en février 2015, sa valeur thérapeutique n'avait pas été reconnue en raison de bénéfices jugés très modestes quant à la mobilité et à l'endurance des patients. En effet, Vimizim^{MC} améliore de seulement 22,5 m la distance que les patients peuvent parcourir en marchant pendant 6 minutes par rapport à un placebo. De plus, il 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^{MC} ne s'améliore pas non plus.

Les nouvelles données laissent croire que les gains obtenus chez certaines personnes au test de marche effectué sur 6 minutes et au test de marches gravies en 3 minutes se maintiennent pendant au moins 2 ans. Malheureusement, en raison de l'absence d'un traitement comparateur, il est difficile d'apprécier ce résultat, d'autant plus que l'ampleur des gains initiaux avait été jugée très modeste. De plus, les

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).

données disponibles chez les enfants de 5 ans ou moins proviennent d'une étude de faible qualité qui ne permet pas de déterminer si le traitement est efficace chez ces patients.

L'INESSS est sensible à la souffrance des personnes atteintes de la maladie de Morquio de type A. Cependant, comme lors de la première évaluation, les nouvelles données ne prouvent pas que Vimizim^{MC} réponde aux attentes des patients. Ces données ne permettent pas de confirmer que Vimizim^{MC} améliore à long terme l'endurance, la qualité de vie ou la douleur des personnes atteintes de la maladie de Morquio de type A. En conséquence, l'INESSS n'est pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique de Vimizim^{MC}.

Puisque la valeur thérapeutique de Vimizim^{MC} 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.

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 seconde évaluation de Vimizim^{MC} par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Février 2015 [Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique](#)

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), enzyme en cause dans la dégradation du sulfate de kératane et du 6-sulfate de chondroïtine, deux glycosaminoglycanes. 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 à 50, au Québec.

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).

De façon générale, les enfants atteints de la maladie de Morquio de type A semblent en bonne santé à la naissance. En revanche, 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-épimétaphysaire 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, notamment un fort risque de compression de la moelle épinière. Les manifestations extra-squelettiques, plus tardives, comprennent des difficultés respiratoires, une hépatomégalie, des valvulopathies, une perte d'audition et des opacités cornéennes. Il n'y a cependant 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 maladie, le décès survient généralement au cours de la deuxième ou troisième décennie, principalement en raison d'une restriction respiratoire obstructive ou d'une atteinte cardiaque. Ceux atteints d'un phénotype qui progresse 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

Lors de la précédente évaluation, la valeur thérapeutique de l'élosulfase alpha pour le traitement de la maladie de Morquio de type A n'a pas été reconnue. L'évaluation de celle-ci s'appuyait principalement sur l'étude MOR-004 (Hendriksz, 2014 et 2015), essai clinique multicentrique de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé avec un placebo et d'une durée de 24 semaines. Les résultats de cette étude, dont la qualité méthodologique a été qualifiée d'adéquate dans le contexte d'une maladie métabolique héréditaire rare, indiquent que l'élosulfase alpha améliore de 22,5 mètres la distance parcourue au test de marche sur 6 minutes (TM6M) par rapport au placebo (36,5 mètres contre 13,5 mètres). En l'absence d'une distance minimale cliniquement significative établie au TM6M pour cette maladie, ce gain a toutefois été jugé d'ampleur très modeste lorsqu'il a été mis en perspective avec les capacités initiales de marche des patients (210 mètres en moyenne). De plus, les résultats des autres paramètres d'évaluation, notamment le test de montée d'escaliers en 3 minutes (*3 Minute Stair Climb Test*, 3MSCT) et les tests évaluant la fonction respiratoire ainsi que ceux liés à la qualité de vie, n'ont pas permis de déceler de différences entre les groupes. Par ailleurs, les données fragmentaires de l'étude de prolongation MOR-005 présentées dans le rapport de la *Food and Drug Administration* (FDA 2014) ne montrent pas d'amélioration de la distance parcourue au TM6M ni du nombre de marches gravies au 3MSCT au-delà de 24 semaines. Bien que l'effet semblait se maintenir jusqu'à 72 semaines, le devis ouvert de l'étude MOR-005 et l'absence de

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).

traitement comparateur incitaient à la prudence quant à l'efficacité à plus long terme de l'élosulfase alpha.

Ainsi, l'INESSS a jugé que les données étaient insuffisantes ou trop incertaines pour apprécier adéquatement les bénéfices cliniques de l'élosulfase alpha pour le traitement de la maladie de Morquio, en raison des modestes bénéfices qui lui sont attribués au TM6M, du manque d'appui qu'auraient pu conférer les autres paramètres d'évaluation, de l'absence de données chez les enfants de moins de 5 ans et chez les personnes en fauteuil roulant, ainsi que de l'absence de test évaluant spécifiquement la douleur. L'INESSS était également préoccupé par les incertitudes entourant la proportion réelle de personnes qui pourraient tirer un bénéfice cliniquement significatif d'un traitement au moyen de l'élosulfase alpha, l'efficacité à long terme de celui-ci, sa capacité à inverser les dommages squelettiques ou extra-squelettiques préalables ou à freiner le développement des diverses atteintes physiologiques de la maladie ainsi que diminuer le devenir chirurgical des personnes atteintes de la maladie de Morquio.

Dans les présents travaux, de nouvelles données cliniques s'ajoutent à l'évaluation de la valeur thérapeutique. Parmi celles-ci, les analyses d'Hendriksz (septembre 2016 et novembre 2016), issues de la phase de prolongation MOR-005, ainsi que l'étude MOR-007 (Jones 2015) sont retenues. L'étude MOR-001 a également été considérée (Harmatz 2013 et 2015).

Les analyses d'Hendriksz (septembre 2016 et novembre 2016) présentent les résultats d'efficacité de l'étude MOR-005 obtenus aux semaines 72 et 120. Rappelons que cette dernière est une prolongation de l'essai MOR-004, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'élosulfase alpha à long terme. Tous les sujets ayant terminé de participer à l'étude MOR-004, sans violation majeure au protocole, étaient admissibles. Au total, 173 des 176 participants ayant reçu au moins une dose ont accepté d'y prendre part. 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 qui recevaient l'élosulfase alpha (2 mg/kg toutes les semaines ou toutes les 2 semaines). Lorsque l'étude pivot a été complétée, tous les patients qui participaient à la phase de prolongation ont pu recevoir, de façon ouverte l'élosulfase alpha à la dose de 2 mg/kg toutes les semaines (partie 2). Le paramètre d'évaluation principal est la distance de marche parcourue au TM6M. Étant donné l'absence de comparateur, une cohorte historique issue de l'étude internationale longitudinale MOR-001 qui documente l'histoire naturelle de la maladie de Morquio de type A a été utilisée à des fins comparatives dans cette analyse. Pour être inclus dans cette cohorte, les patients devaient être âgés d'au moins 5 ans, être en mesure de parcourir entre 30 mètres et 350 mètres au TM6M, n'avoir jamais reçu d'élosulfase alpha, et des données de suivi après 1 an et 2 ans les concernant, devaient être disponibles. Le tableau suivant fait état des principaux résultats obtenus chez la population en intention de traiter de l'étude MOR-005 et chez celle de la cohorte historique.

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).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude MOR-005 (Hendrikzs septembre 2016)

	Variation au TM6M ^{a,b} (mètres)		Variation au 3MSCT ^{b,c} (marches / minute)	
	Année 1 ^d	Année 2 ^e	Année 1 ^d	Année 2 ^e
Tous les patients de l'étude MOR-005 ^f	25,5 n = 166	16,8 n = 154	5,1 n = 164	4,3 n = 154
Patients de l'étude MOR-005 ayant reçu l'élosulfase alpha toutes les semaines dans l'étude MOR-004	31,8 n = 54	32,1 n = 51	5,0 n = 54	5,3 n = 51
Cohorte historique issue de l'étude MOR-001 ^g	- 8,4 n = 80	- 16,4 n = 40	- 0,7 n = 80	- 1,1 n = 40

- a Test de marche sur 6 minutes correspondant à la distance en mètres qu'une personne peut parcourir en marchant rapidement pendant 6 minutes.
- b Variation par rapport aux valeurs de base de la moyenne des moindres carrés.
- c *3 Minute Stair Climb Test*, correspondant au nombre moyen de marches gravies par minute en 3 minutes
- d Données colligées lors de l'évaluation à la semaine 72 pour l'étude MOR-005 et lors du suivi à 1 an pour la cohorte historique issue de l'étude longitudinale MOR-001
- e Données colligées lors de l'évaluation à la semaine 120 pour l'étude MOR-005 et lors du suivi à 2 ans pour la cohorte historique issue de l'étude MOR-001.
- f Inclut tous les patients admissibles à l'étude MOR-005 ayant reçu au moins une dose d'élosulfase alpha.
- g Inclut tous les patients de l'étude MOR-001 âgés de 5 ans ou plus pouvant parcourir entre 30 mètres et 350 mètres au TM6M et n'ayant pas reçu d'élosulfase alpha.

Les résultats de l'analyse d'Hendrikzs (septembre 2016) portent à croire que l'amélioration de la distance de marche parcourue au TM6M, par rapport aux valeurs d'origine, s'est maintenue jusqu'à la semaine 120 chez les patients ayant reçu l'élosulfase alpha toutes les semaines dans l'étude MOR-004. Cependant, aucune amélioration supplémentaire n'est dénotée au-delà de celle observée à 24 semaines dans l'étude MOR-004 (36,5 mètres). Lorsque tous les patients ayant participé à l'étude MOR-005 sont considérés, les résultats sont inconstants et difficiles à interpréter, car les bénéfices obtenus semblent régresser graduellement jusqu'à la semaine 120 chez plusieurs d'entre eux, et ce, en toute cohérence avec l'évolution normale de la maladie telle qu'observée chez la cohorte historique. Par ailleurs, aucune amélioration du nombre de marches gravies au test 3MSCT n'est observée au-delà de 24 semaines, mais l'effet semble relativement se maintenir. Notons que dans l'étude MOR-004, l'élosulfase alpha ne s'était pas distinguée du placebo au regard de ce paramètre. Les résultats montrent également que le taux urinaire de sulfate de kératane diminue de façon graduelle et continue jusqu'à la semaine 120, ce qui semble indiquer la fonctionnalité de l'enzyme à long terme. Quant aux paramètres évaluant la fonction respiratoire (Hendrikzs novembre 2016) tels que la ventilation volontaire maximale, le volume expiratoire maximal par seconde et la capacité vitale forcée, une tendance vers une amélioration d'au plus 10 %, par rapport aux valeurs initiales est observée à partir de la semaine 72 et celle-ci semble se maintenir jusqu'à la semaine 120. Toutefois, en l'absence de comparateur, l'ampleur du bénéfice ne peut être appréciée. En ce qui concerne l'innocuité, même si tous les patients ont rapporté des effets indésirables, aucun de ces derniers n'est nouveau ou inattendu et moins de 3 % des patients ont cessé le traitement en raison de ceux-ci. Aucune donnée quant à la qualité de vie ou à la douleur n'est rapportée dans l'étude MOR-005.

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 caractéristiques initiales des patients ayant participé à l'étude MOR-005 semblent relativement similaires à celles des patients de la cohorte historique. Toutefois, il est difficile de tirer des conclusions de cette comparaison en raison de plusieurs limites qui la rendent très incertaine :

- Les patients ayant participé à l'étude MOR-004 ont bénéficié d'un suivi et d'un encadrement étroit par une équipe multidisciplinaire formée notamment d'infirmières, de physiothérapeutes et de médecins de diverses spécialités. De plus, les co-interventions dont ils ont pu tirer avantage n'ont pas été documentées. Ces éléments ont pu permettre d'assurer une meilleure mobilité à ces patients. D'ailleurs, la proportion importante de répondants (amélioration au TM6M d'au moins 15 % par rapport aux valeurs initiales) dans le groupe placebo de l'étude MOR-004 après 24 semaines (31 %) en témoigne. D'un autre côté, les patients de la cohorte historique n'ont pas bénéficié de ce type de suivi; leurs rendez-vous médicaux se limitant à un suivi normal à tous les 6 mois environ.
- Les évaluations n'ont pas été réalisées au même moment pour les deux cohortes, soit à 72 et à 120 semaines pour ce qui est de l'étude MOR-005 et à environ 52 et 104 semaines en ce qui a trait à la cohorte historique.
- Le nombre de patients de la cohorte historique inclus dans l'analyse effectuée la deuxième année est peu élevé pour des raisons inconnues.

Ces éléments limitent la validité et la portée des résultats rapportés. Même si la maladie de Morquio est dégénérative, ces différences sont susceptibles d'avoir contribué à l'important écart entre les deux cohortes. Par conséquent, la comparaison avec la cohorte historique ne peut être retenue pour évaluer l'ampleur du bénéfice que pourrait octroyer à long terme l'élosulfase alpha sur l'endurance des patients atteints de la maladie de Morquio.

Quoique les résultats obtenus lors de la phase de prolongation MOR-005 tendent à montrer que l'amélioration de la mobilité obtenue à 24 semaines avec l'administration de 2 mg/kg d'élosulfase alpha toutes les semaines pourrait se maintenir jusqu'à 120 semaines chez certains patients, ces résultats ne peuvent être considérés qu'avec une grande prudence, car il n'y a pas de groupe témoin et la comparaison avec la cohorte historique ne peut être retenue en raison de limites trop importantes. Ainsi, l'INESSS demeure préoccupé par le gain d'ampleur très modeste de 22,5 mètres obtenu dans l'étude MOR-004 comparativement au placebo et par la grande variabilité de la réponse qui correspond à l'hétérogénéité des atteintes cliniques. Même si la fonctionnalité de l'enzyme de remplacement est étayée par la diminution importante du taux de sulfate de kératane, aucune corrélation ne peut être établie avec l'amélioration de l'endurance, l'évolution de la maladie et le devenir chirurgical des patients. À cet effet, aucun indice ne laisse croire qu'elle pourrait prévenir les interventions chirurgicales. Mentionnons également qu'en raison d'une altération restrictive et obstructive, il est difficile d'évaluer la fonction respiratoire de ces patients et d'apprécier si une légère amélioration peut trouver écho dans leur vie quotidienne. Ainsi, les données de la phase de prolongation évaluées jusqu'à présent ne sont pas parvenues à montrer qu'une très modeste amélioration au TM6M, même si elle est soutenue dans le temps, peut améliorer significativement la mobilité, l'endurance et la qualité de vie des patients, réduire leur douleur, accroître leur indépendance dans l'accomplissement de leurs activités de la vie quotidienne et quant à leur fauteuil roulant et réduire le fardeau des proches aidants.

L'étude MOR-007 est un essai de phase II, multicentrique, à devis ouvert, non comparatif et d'une durée de 52 semaines, qui a pour but d'explorer l'innocuité et l'activité de l'élosulfase

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).

alpha chez les 15 enfants de moins de 5 ans (9 mois à 4,9 ans) atteints de la maladie de Morquio de type A. L'élosulfase alpha était administrée à raison d'une dose de 2 mg/kg toutes les semaines. Le principal paramètre d'évaluation est l'innocuité. Les principaux résultats relatifs à l'activité biologique de l'enzyme de remplacement, à 52 semaines, sont les suivants :

- la taille moyenne des enfants de plus de 2 ans (n = 12) s'est améliorée de 5,3 cm par rapport aux valeurs initiales;
- le taux urinaire de sulfate de kératane a diminué de 43,5 % par rapport aux valeurs initiales.

Cette étude est de très faible niveau de preuve, car elle n'a pas de groupe comparateur et elle inclut un très faible nombre de patients dont la maladie se manifeste de façon hétérogène. Par conséquent, aucune conclusion ne peut en être tirée. Il en ressort néanmoins une tendance des résultats à montrer que l'enzyme de remplacement a une activité biologique chez les enfants de moins de 5 ans atteints de la maladie de Morquio, comme en témoigne la réduction importante du taux urinaire de sulfate de kératane. Notons cependant que les taux urinaires de ce glycosaminoglycane diminuent normalement avec l'âge, ce qui rend d'autant plus délicate l'interprétation des données. Les résultats laissent également présager que l'élosulfase alpha pourrait améliorer la croissance de ces enfants. Toutefois, étant donné que celle-ci varie considérablement à cet âge, selon les enfants, il est nécessaire d'obtenir des données à plus long terme. Sur le plan de l'innocuité, tous les patients ont rapporté des effets indésirables, principalement liés aux infusions notamment de la pyrexie, et des vomissements. En revanche, aucun de ces effets n'était nouveau ou inattendu par rapport à ce qui a été signalé dans les études précédentes, et aucun patient n'a cessé le traitement en raison de ceux-ci.

Bien qu'il soit 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, l'étude MOR-007 ne visait qu'à explorer l'innocuité et la fonctionnalité de l'enzyme chez les enfants de moins de 5 ans et par conséquent, les interrogations formulées par l'INESSS à cet effet lors de la dernière évaluation demeurent entières. De même, les données disponibles ne sont pas informatives au sujet de la capacité des thérapies de remplacement enzymatique à renverser les dommages préalables.

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 entraîne éventuellement le recours aux aides à la marche et au fauteuil roulant et hypothèque lourdement la qualité de vie des patients. Actuellement, le traitement de la maladie de Morquio 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 conçu pour tenter de répondre aux besoins de santé de ces patients. Néanmoins, les nouvelles données évaluées ne permettent toujours pas d'établir qu'il comblerait ce criant besoin de santé.

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).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription 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

- Les données sont insuffisantes pour démontrer la valeur thérapeutique de l'élosulfase alpha chez les patients atteints de la maladie de Morquio de type A.
- L'étude de prolongation MOR-005 présente plusieurs lacunes, car elle est ouverte et sans groupe témoin. De plus, la comparaison entre les patients ayant participé à cette étude et ceux de la cohorte historique ne peut être retenue en raison de nombreuses limites.
- Les résultats de l'étude MOR-005 portent à croire que les bénéfices obtenus avec l'élosulfase alpha à 24 semaines au TM6M se maintiennent jusqu'à 120 semaines chez certains patients. Toutefois, l'ampleur du bénéfice initial est toujours jugée cliniquement très modeste et peu convaincante chez des patients qui étaient en mesure de marcher 210 mètres en moyenne initialement.
- Bien que la fonction respiratoire des patients semble légèrement s'améliorer au long cours, aucune conclusion ne peut être tirée de ces résultats en l'absence de comparateur, d'autant plus qu'aucune différence n'avait été décelée à la semaine 24 par rapport au placebo au regard de ces paramètres.
- L'absence de tests évaluant la qualité de vie et l'évolution de la douleur à long terme est déplorée.
- Les données chez les enfants de moins de 5 ans sont trop parcellaires et de faible qualité pour en tirer des conclusions.
- L'élosulfase alpha semble bien tolérée chez les patients de tous âges.
- Bien qu'il existe un criant besoin de santé chez les patients atteints de la maladie de Morquio de type A (puisque'il n'y a aucune option thérapeutique), les données disponibles ne permettent pas d'établir que l'élosulfase alpha pourrait combler ce besoin.

Motifs de la position minoritaire

- Les résultats de la phase de prolongation montrent que l'amélioration de la mobilité des patients obtenue initialement avec l'élosulfase alpha semble se maintenir à long terme. Bien que le gain initial de 22,5 mètres comparativement au placebo soit modeste, il peut être très significatif chez des patients dont la mobilité est compromise. Ce regain de mobilité ainsi que son maintien peut permettre à certains d'accomplir quelques activités qu'ils ne seraient pas en mesure de réaliser sans ce traitement.
- Bien que l'effet global du traitement semble varier selon les patients, il importe que ceux qui répondent bien à l'élosulfase alpha puissent y avoir accès.
- 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

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).

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
- **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;109(1):54-61.
- **Harmatz P, Mengel KE, Giugliani R, et coll.** Longitudinal analysis of endurance and respiratory function from a natural history study of Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab* 2015;114(2):186-94.
- **Hendriksz CJ, Berger KL, Parini R, et coll.** Impact of long-term elosulfase alfa treatment on respiratory function in patients with Morquio A syndrome. *J Inherit Metab Dis* 2016 Nov;39(6):839-47.
- **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 Inherit Metab Dis* 2014;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* 2015;114(2):178-85.
- **Hendriksz CJ, Parini R, AlSayed MD, et coll.** Long-term endurance and safety of elosulfase alfa enzyme replacement therapy in patients with Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab* 2016 Sep; 119(1-2):131-43.
- **Jones SA, Bialer M, Parini R, et coll.** Safety and clinical activity of elosulfase alfa in pediatric patients with Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA) less than 5 y. *Pediatr Res* 2015;178(6):717-22.

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).