

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Avalglucosidase alfa (Nexviazyme)

Indication : Dans le traitement au long cours de la maladie de Pompe d'apparition tardive (déficit en alphasglucosidase acide).

Promoteur : Sanofi Genzyme, une division de Sanofi-Aventis Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Nexviazyme?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Nexviazyme dans le traitement au long cours de la maladie de Pompe d'apparition tardive, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Nexviazyme ne devrait être remboursé que chez les patients qui ont un diagnostic établi de maladie de Pompe d'apparition tardive, qui sont en mesure de marcher et n'ont jamais été traités par Myozyme ou ont présenté une intolérance à Myozyme pendant la première année de traitement. Nexviazyme ne devrait pas être remboursé chez les patients qui ont une hypertrophie du myocarde connue associée à la maladie de Pompe, sont atteints d'une forme grave de la maladie ou n'obtiennent pas de façon répétée des mesures de capacité vitale forcée (pourcentage de la capacité vitale forcée prévue) de 30 % à 85 %.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Nexviazyme ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un clinicien expérimenté dans le traitement de maladies lysosomales ou d'autres types de maladies neuromusculaires, et si son coût est inférieur à celui de Myozyme dans le traitement de la maladie de Pompe d'apparition tardive.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Un essai clinique montre que Nexviazyme est aussi efficace que Myozyme pour ce qui est des résultats liés à la respiration et à la distance de marche parcourue.
- Il n'y a pas suffisamment de données probantes selon lesquelles Nexviazyme répond mieux aux besoins non comblés des patients que Myozyme.
- D'après les prix courants accessibles au public, Nexviazyme est moins coûteux que Myozyme et est considéré comme ayant une efficacité semblable; par conséquent, le prix de Nexviazyme devrait être inférieur à celui de Myozyme.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, le remboursement de Nexviazyme devrait faire économiser aux régimes d'assurance médicaments publics 3 041 419 millions de dollars sur trois ans.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la maladie de Pompe d'apparition tardive?

La maladie de Pompe d'apparition tardive est causée par une anomalie génétique qui permet aux sucres complexes de s'accumuler dans les cellules des organes et des tissus, particulièrement dans les muscles, ce qui nuit à leur bon fonctionnement. De nombreuses personnes atteintes de la maladie de Pompe ont des problèmes cardiaques et respiratoires, et elles ont presque toutes des faiblesses musculaires. La plupart d'entre elles devront se déplacer en fauteuil roulant et recevoir de l'oxygène d'appoint à un certain moment de la maladie. On ne sait pas combien de personnes au Canada sont atteintes de la maladie de Pompe d'apparition tardive. Aux Pays-Bas, la prévalence de la maladie est estimée à 1 personne sur 57 000.

Besoins non comblés en contexte de maladie de Pompe d'apparition tardive

Des traitements qui améliorent la force musculaire et la respiration, et qui préviennent la progression de la maladie sont nécessaires. Les patients pourraient aussi tirer profit de traitements plus faciles à prendre, ayant moins d'effets secondaires, dont la durée de l'effet est plus longue, dont l'accès est plus facile et qui ne les obligent pas à se déplacer.

Combien coute Nexviazyme?

On s'attend à ce que le traitement par Nexviazyme coute annuellement environ 524 563 \$ par patient.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'avalglucosidase alfa dans le traitement au long cours de la maladie de Pompe d'apparition tardive (déficit en alphasglucosidase acide [GAA]), sous réserve des conditions énoncées au tableau 1.

Justification

Un essai clinique randomisé de phase III, multicentrique et mené à double insu (l'étude COMET; N = 100), qui admet des patients atteints de la maladie de Pompe d'apparition tardive n'ayant jamais été traités, âgés d'au moins 3 ans, en mesure de marcher et n'ayant pas besoin de ventilation effractive, montre que le traitement par l'avalglucosidase alfa procure des bénéfices cliniques semblables à ceux de l'alpha-glucosidase alfa. Dans l'essai, le traitement par l'avalglucosidase alfa est non inférieur à l'alpha-glucosidase alfa, et la différence moyenne de la variation de la capacité vitale forcée (CVF), soit le pourcentage prévu, entre les groupes de traitement à la semaine 49 est de 2,43 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -0,13 à 4,99). Les critères d'évaluation secondaires et exploratoires, notamment le test de marche de 6 minutes (6MWT, pour *6-minute walk test*), concordent avec le résultat de non-infériorité observé dans le critère d'évaluation principal de la CVF. Cependant, les critères d'évaluation secondaires et exploratoires ne sont pas ajustés pour tenir compte du risque d'erreur de type I. Les patients mentionnent le besoin d'avoir des traitements qui améliorent la force et la fonction respiratoire, et qui préviennent la progression de la maladie. Les patients souhaitent également un meilleur mode d'administration du médicament, moins d'effets secondaires, un effet continu dans l'organisme et un meilleur accès au traitement qui ne les oblige pas à se déplacer. Il n'y a pas suffisamment de données probantes selon lesquelles l'avalglucosidase alfa procure un quelconque avantage par rapport à l'alpha-glucosidase alfa en ce qui concerne les besoins non comblés des patients.

D'après le prix soumis par le promoteur pour l'avalglucosidase alfa et les prix courants accessibles au public pour tous les autres coûts des médicaments, l'avalglucosidase alfa est moins coûteuse que l'alpha-glucosidase alfa et leur efficacité est semblable.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
<p>1. Le traitement par l'avalglucosidase alfa est remboursé lorsqu'il est amorcé chez les patients répondant aux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> 1.1. avoir un diagnostic confirmé de maladie de Pompe d'apparition tardive; 1.2. être capable de marcher; 1.3. n'avoir jamais reçu de traitement par l'alglucosidase alfa ou présenter une intolérance à ce médicament pendant la première année de traitement. 	<p>Les données probantes de l'essai COMET appuient l'efficacité et l'innocuité de l'avalglucosidase alfa chez les patients répondant aux critères cliniques présentés.</p> <p>Le clinicien expert mentionne au CCEM que l'intolérance à l'alglucosidase alfa survient habituellement durant la première année de traitement.</p>	<p>Le diagnostic de la maladie de Pompe doit être fondé sur un déficit confirmé en enzyme GAA dans n'importe quelle source de tissu ou sur deux mutations confirmées du gène GAA.</p> <p>La capacité à marcher désigne la capacité à se déplacer sur plus de 40 mètres sans arrêter et sans appareil fonctionnel dans un contexte d'évaluation clinique. L'utilisation d'un appareil fonctionnel pour les déplacements quotidiens est permise.</p>
<p>2. Le traitement par l'avalglucosidase alfa n'est pas remboursé lorsqu'il est amorcé chez des patients présentant l'un des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> 2.1. hypertrophie du myocarde connue associée à la maladie de Pompe; 2.2. forme grave de la maladie; 2.3. incapacité à obtenir de façon répétée des mesures de la CVF (pourcentage prévu) de 30 % à 85 %. 	<p>Il n'y a pas de données probantes appuyant l'efficacité de l'avalglucosidase alfa chez les patients répondant aux critères cliniques mentionnés.</p>	<p>La maladie se définit par une perte de la capacité à marcher ou le besoin permanent de ventilation effractive.</p>
Renouvellement		
<p>3. L'évaluation de la réponse au traitement est effectuée tous les six mois. Le traitement par l'avalglucosidase alfa peut être renouvelé pourvu que le patient ne réponde à aucun des critères d'abandon du traitement.</p>	<p>Selon les observations des cliniciens experts, cela concorde avec la pratique clinique canadienne.</p>	—
Cessation		
<p>4. Le traitement par l'avalglucosidase alfa est arrêté si l'une des situations suivantes se présente :</p> <ul style="list-style-type: none"> 4.1. réactions graves non traitables liées à la perfusion; 4.2. déclin de la fonction motrice ou respiratoire à un rythme semblable à celui observé avant le traitement jusqu'à la perte de la capacité à marcher ou au besoin permanent de ventilation effractive. 	<p>Il n'y a pas suffisamment de données probantes selon lesquelles les patients qui présentent les manifestations cliniques mentionnées tireraient profit de l'avalglucosidase alfa. Cela concorde avec les lignes directrices canadiennes sur le diagnostic et la prise en charge de la maladie de Pompe.</p>	<p>Certaines réactions liées à la perfusion peuvent être gérées cliniquement par un prétraitement et une désensibilisation.</p> <p>La perte de la capacité à marcher est définie par une dépendance au fauteuil roulant ou par l'incapacité à se déplacer sur 40 mètres (130 pieds) sans arrêter et sans appareil fonctionnel; l'utilisation d'un appareil fonctionnel est acceptable pour les déplacements quotidiens.</p>

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Prescription		
5. Le patient doit être traité par un clinicien expérimenté dans le traitement des maladies lysosomales ou d'autres types de maladies neuromusculaires.	Le diagnostic juste de la maladie de Pompe et la prise en charge des patients qui en sont atteints sont importants afin de veiller à ce que l'avalglucosidase alfa soit prescrite aux patients appropriés.	—
Prix		
6. Le prix de l'avalglucosidase alfa est négocié afin de permettre une économie de coûts aux régimes d'assurance médicaments comparativement au coût de l'alglucosidase alfa dans le traitement de la maladie de Pompe d'apparition tardive.	D'après les prix courants soumis, l'avalglucosidase alfa est moins coûteuse que l'alglucosidase alfa.	—

CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; CVF = capacité vitale forcée

Points de discussion

- De nouveaux traitements de la maladie de Pompe qui améliorent les résultats cliniques et les résultats associés à la qualité de vie liée à la santé (QVLS) par rapport aux traitements actuellement disponibles sont nécessaires. Les données probantes examinées par le comité et les observations des cliniciens experts laissent croire que l'avalglucosidase alfa n'offre pas de bénéfice clinique additionnel comparativement à l'alglucosidase alfa.
- Selon le peu de points de données et la variabilité après le changement de traitement dans l'étude de prolongation COMET à la semaine 97, on ne sait pas avec certitude si les patients qui passent de l'alglucosidase alfa à l'avalglucosidase alfa voient une amélioration, un déclin ou un maintien de leur fonction respiratoire et motrice et de leur QVLS, ni si le changement de traitement est efficace à long terme. De plus, il n'y a pas de données probantes selon lesquelles les patients dont la réponse est mauvaise ou plafonne avec l'alglucosidase alfa tireraient profit d'un passage à l'avalglucosidase alfa.
- Les patients devraient arrêter le traitement par l'avalglucosidase alfa si leur espérance de vie est estimée courte en raison d'un stade avancé de déclin de la maladie de Pompe ou d'affections comorbides.
- Il est possible que des biosimilaires de l'alglucosidase alfa fassent leur entrée sur le marché dans l'avenir, bien qu'au moment du présent examen, l'efficacité comparative et le rapport coût/efficacité de tels biosimilaires comparativement à ceux de l'avalglucosidase alfa soient inconnus. Il est possible que l'avalglucosidase alfa ne soit pas rentable comparativement à un biosimilaire de l'alglucosidase alfa si un tel produit venait à pénétrer le marché.

Contexte

L'avalglucosidase alfa est autorisée par Santé Canada dans le traitement au long cours de la maladie de Pompe d'apparition tardive (ou d'un déficit en GAA). L'avalglucosidase alfa est une enzymothérapie de substitution. Le médicament est offert à la posologie de 20 mg/kg de poids corporel par perfusion intraveineuse toutes les deux semaines; il s'agit également de la posologie approuvée par Santé Canada.

La maladie de Pompe est un trouble autosomique récessif rare causé par des variants pathogènes dans le gène GAA qui entraînent un dysfonctionnement de l'enzyme GAA permettant au glycogène de s'accumuler dans les cellules, ce qui perturbe le fonctionnement cellulaire et endommage les tissus. Les patients atteints de la maladie de Pompe d'apparition tardive ont un fonctionnement enzymatique variable et réduit (entre 2 % et 40 % du fonctionnement normal), alors que les patients atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe ont une activité enzymatique minimale ou nulle. La maladie de Pompe est diagnostiquée au moyen d'une analyse moléculaire ou enzymatique, et la présence de deux variants pathogènes du gène GAA confirme le diagnostic. Les patients atteints de la maladie de Pompe d'apparition tardive ne présentent pas de cardiomyopathie hypertrophique (une caractéristique de la forme infantile de la maladie). De plus, la présentation clinique peut avoir lieu à n'importe quel âge et le rythme de progression de la maladie varie d'un patient à l'autre. Les caractéristiques cliniques peuvent passer d'une myopathie à progression lente, qui peut être précédée d'un intervalle asymptomatique, à une myopathie à progression beaucoup plus rapide qui mène à une dépendance au fauteuil roulant et à la ventilation, de même qu'au décès précoce.

Le clinicien expert que l'ACMTS a consulté aux fins de cet examen est d'avis qu'une prévalence de 1 personne sur 40 000 pour toutes les formes de la maladie de Pompe est une estimation raisonnable. Dans une étude menée aux Pays-Bas, on estime la prévalence à 1 personne sur 57 000 pour la maladie de Pompe d'apparition tardive spécifiquement. L'incidence de la maladie de Pompe d'apparition tardive est estimée à 1,75 sur 100 000 naissances. Selon une étude utilisant les données des naissances de 1969 à 1996 en Colombie-Britannique, on estime l'incidence à 1 personne sur 115 091 pour la maladie de Pompe. On s'attend à ce que ce chiffre soit inférieur au nombre réel de patients atteints de la maladie de Pompe d'apparition tardive au Canada puisque plusieurs cas n'auraient pas encore été diagnostiqués au moment de l'étude. Aucune donnée mise à jour sur la prévalence ou l'incidence propre au Canada n'a été relevée.

Les cliniciens consultés par l'ACMTS indiquent que l'enzymothérapie de substitution par l'avalglucosidase alfa, une GAA humaine recombinante, à une dose de 20 mg/kg en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines est le traitement de référence et le seul traitement particulier pour la maladie de Pompe d'apparition tardive, bien qu'il ne s'agisse pas d'une cure à cette maladie. Outre l'enzymothérapie de substitution, les traitements symptomatiques incluent la surveillance continue de la fonction pulmonaire et des capacités motrices pour déterminer le besoin nouveau ou accru d'assistance respiratoire et d'aide à la mobilité. L'exercice et les changements alimentaires sont d'autres traitements symptomatiques, alors que de nouveaux traitements visant la maladie, comme les nouvelles formes d'enzymothérapie de substitution et les thérapies géniques, sont en développement. Des interventions comme la physiothérapie, l'ergothérapie, l'orthophonie et les dispositifs technologiques d'assistance peuvent être utilisées pour favoriser la fonction respiratoire et motrice et tenter d'améliorer la QVLS.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- l'examen d'un essai clinique randomisé mené auprès de patients âgés de 16 ans ou plus ayant un déficit en enzyme GAA confirmé de toute source tissulaire ou 2 mutations du gène GAA confirmées;
- les points de vue de patients recueillis par un groupe de défense des intérêts des patients, Dystrophie musculaire Canada, en partenariat avec l'Association canadienne de Pompe;
- les commentaires des régimes d'assurance médicaments publics participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires d'un clinicien spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la maladie de Pompe;
- les observations d'un groupe de cliniciens, le Réseau canadien sur les maladies neuromusculaires, et d'autres cliniciens traitant la maladie de Pompe;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations de patients

Dystrophie musculaire Canada, en partenariat avec l'Association canadienne de Pompe, a réalisé un sondage et des entrevues semi-structurées par téléphone ou par téléconférence Zoom auprès de patients adultes ou de parents et d'aidants d'enfants vivant avec la maladie de Pompe. Au total, 41 personnes touchées par la maladie de Pompe ont fourni des renseignements aux fins de la demande.

Les répondants indiquent fréquemment que la maladie de Pompe nuit à leurs capacités motrices (notamment la mobilité, la force, l'équilibre et l'énergie) et à leur respiration. La qualité de vie est aussi importante pour le groupe de patients, et la vie sociale, la santé mentale, la capacité des patients à prendre part aux activités quotidiennes et la famille sont les principaux domaines affectés par la maladie de Pompe.

Certains répondants affirment n'avoir pris aucun médicament pour la maladie de Pompe et mettre l'accent sur la physiothérapie, alors que d'autres disent suivre une enzymothérapie de substitution depuis des années. Parmi ceux qui sont traités par l'α-glucosidase, certains décrivent des améliorations mineures suivies d'un plafonnement de l'effet, alors que d'autres ont l'impression de voir des améliorations majeures. Les patients et les aidants aimeraient que les nouveaux traitements améliorent la force et la fonction respiratoire, et préviennent la progression de la maladie. Les patients souhaitent également un meilleur mode d'administration du médicament, moins d'effets secondaires, un effet continu dans l'organisme et un meilleur accès au traitement qui ne les oblige pas à se déplacer.

Deux adultes signalent avoir reçu l'α-glucosidase par l'entremise d'un essai clinique et recevoir l'enzymothérapie de substitution depuis 2 ou 3 ans. Durant cette période, les patients

ont remarqué une amélioration de leur mobilité, de leur équilibre et de leur endurance, et les bénéfices les plus importants sont l'amélioration de la vie quotidienne et de la santé mentale.

Tous les patients du groupe ayant soumis des commentaires indiquent avoir reçu leur diagnostic au moyen d'une analyse sanguine et quelques-uns ont aussi subi une biopsie pour le confirmer. En général, les patients n'ont pas à payer pour l'analyse, bien que des coûts soient associés au déplacement pour les rendez-vous. Certains répondants indiquent ne pas avoir attendu, alors que d'autres ont fait face à des temps d'attente importants ou ont subi des tests multiples avant de recevoir leur diagnostic, et de nombreux patients se souviennent du stress de recevoir un mauvais diagnostic.

Observations de cliniciens

Clinicien expert consulté par l'ACMTS

Les objectifs les plus importants des formes de traitements actuellement disponibles sont de stabiliser ou d'améliorer la fonction motrice et respiratoire ainsi que de prévenir la progression de la maladie. Bien que le renversement de l'atteinte musculaire présente au moment du diagnostic serait idéal, de nouveaux outils ciblant la croissance et la régénération des cellules musculaires devront être développés dans l'avenir pour parvenir à cet objectif. Les traitements devraient aussi être les moins lourds possibles pour les patients et comporter un risque faible de réactions associées à la perfusion.

Le clinicien expert s'attend à ce que l'avalglucosidase alfa remplace l'alglucosidase alfa dans le traitement de première intention de la maladie de Pompe et à ce que tous les patients qui répondent aux critères d'admissibilité reçoivent le nouveau médicament. Cela inclurait ceux qui n'ont jamais reçu d'enzymothérapie de substitution ainsi que ceux qui sont déjà traités par l'alglucosidase alfa (qui passeraient à l'avalglucosidase alfa).

La maladie de Pompe est détectée au moyen d'un test enzymatique et d'un dépistage génétique. Le fabricant du médicament fournit un panel multigènes gratuit qui comprend un test pour la maladie de Pompe. Cela a permis aux cliniciens de dépister et de cibler les patients potentiels avant que ceux-ci ne se qualifient pour le dépistage génétique, lequel est financé par certaines autorités de la santé.

Tout patient ayant une maladie symptomatique devrait recevoir une enzymothérapie de substitution. L'hétérogénéité de la manifestation clinique de la maladie de Pompe d'apparition tardive empêche le traitement en prévention primaire, et les patients asymptomatiques devraient être surveillés étroitement afin de détecter tout signe précoce de progression de la maladie. Les patients ayant une maladie très avancée, comme ceux qui sont en fauteuil roulant et qui ont besoin d'une ventilation effractive permanente, pourraient être moins aptes à recevoir l'avalglucosidase alfa, bien que le contexte clinique doive être pris en compte à l'échelle individuelle.

Dans les lignes directrices canadiennes fondées sur des données probantes dans le traitement de la maladie de Pompe d'apparition tardive, on souligne l'importance d'avoir et d'atteindre des résultats objectifs clairement définis et de faire le suivi de la progression afin de poursuivre le traitement. Les évaluations de la fonction des muscles squelettiques (p. ex., le 6MWT, le score de la force musculaire quantitative) et des muscles respiratoires (p. ex. la CVF, la pression inspiratoire maximale, la pression expiratoire maximale, la variation de la CVF entre les positions debout et couchée) sont des résultats pertinents dans les essais cliniques. Les tests peuvent varier selon les établissements. On recommande de suivre les patients au

moins une fois par année dans un centre d'excellence régional. Les patients qui commencent un nouveau traitement devraient initialement être évalués tous les six mois, alors que les patients qui suivent un traitement au long cours et dont la maladie est stable devraient être évalués annuellement. Pour les patients qui vivent en région éloignée, il peut être acceptable d'effectuer une évaluation annuelle détaillée dans un centre d'excellence en plus d'une visite tous les six mois chez un médecin local.

La plupart des patients sont traités par une enzymothérapie de substitution jusqu'à ce qu'ils parviennent à une maladie de stade terminal, laquelle peut nécessiter un fauteuil roulant et une ventilation effractive permanente. Une réaction anaphylactique au médicament qui ne peut être prise en charge par une prémédication ainsi que des affections comorbides qui réduisent considérablement la durée de vie (p. ex., un cancer) peuvent mener à l'arrêt du traitement.

Souvent, les nouveaux patients commencent leur traitement dans un milieu clinique hospitalier et, une fois leur situation stabilisée, ils reçoivent leurs perfusions à domicile. Le suivi après la perfusion est toujours effectué par un centre ayant une expertise dans la prise en charge de la maladie de Pompe.

Observation de groupes de cliniciens

Le Réseau canadien sur les maladies neuromusculaires et huit cliniciens ayant de l'expérience dans le traitement de la maladie de Pompe ont soumis des observations.

Leurs observations sont semblables à celles présentées par le clinicien expert consulté par l'ACMTS.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les facteurs suivants sont considérés comme pouvant avoir une incidence majeure sur la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'ACMTS pour l'avalglucosidase alfa :

- amorce du traitement;
- poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement;
- prescription;
- généralisabilité des populations de l'essai aux populations plus vastes des provinces et territoires.

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions potentielles de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Questions de mise en œuvre	Réponses du Comité
Amorce du traitement	
<p>Dans la monographie, on renvoie aux patients âgés de six mois et plus. Les patients de moins de six mois seraient-ils traités par l'avalglucosidase alfa?</p>	<p>Actuellement, l'utilisation de l'avalglucosidase alfa chez les patients de moins de six mois sort de l'indication approuvée par Santé Canada. Le CCEM n'a pas examiné de données probantes sur l'efficacité et l'innocuité de l'avalglucosidase alfa chez cette population de patients.</p>
<p>Devrait-on envisager d'offrir l'avalglucosidase alfa aux patients qui ne répondent pas à l'alglucosidase alfa?</p>	<p>Selon le clinicien expert, on devrait envisager le traitement chez les patients qui pourraient répondre favorablement au passage de l'alglucosidase alfa à l'avalglucosidase alfa.</p> <p>Cependant, selon les résultats à la semaine 97 de l'étude de prolongation COMET, on ne sait pas avec certitude si les</p>
	<p>patients qui passent de l'alglucosidase alfa à l'avalglucosidase alfa présentent une amélioration, un déclin ou un maintien de leur fonction respiratoire et motrice et de leur QVLS. De plus, une incertitude demeure quant à l'efficacité à long terme du changement de traitement. Ainsi, le CCEM recommande de ne pas rembourser l'avalglucosidase alfa lorsque le traitement est amorcé chez des patients ayant déjà reçu un traitement par l'alglucosidase alfa, à l'exception des patients qui ne tolèrent pas ce dernier dans la première année du traitement.</p>
<p>Le traitement par l'avalglucosidase alfa serait-il administré toute la vie?</p>	<p>On s'attend à ce que le traitement par l'avalglucosidase alfa soit poursuivi jusqu'à ce que l'état du patient décline de sorte que ce dernier ne tire plus de bénéfice du médicament (p. ex., le patient ne marche plus et a besoin d'une ventilation effractive permanente).</p>
<p>Dans la recommandation portant sur l'alglucosidase alfa, le comité recommande aux régimes d'assurance médicaments de consulter des experts dans la prise en charge des maladies lysosomales afin d'établir des critères pour la surveillance et l'arrêt du médicament.</p>	<p>Le CCEM croit que les méthodes et les processus actuels concernant l'alglucosidase alfa peuvent aussi être utilisés pour l'avalglucosidase alfa.</p>
Poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement	
<p>Les médicaments actuellement remboursés ne nécessitent pas d'évaluation de la réponse pour la poursuite du traitement. L'ACMTS ne fournit pas de critères de renouvellement pour l'alglucosidase alfa. Devrait-il y avoir des critères de renouvellement pour ce médicament?</p>	<p>Le CCEM décrit des critères de renouvellement et d'arrêt au tableau 1 de la présente recommandation.</p>
Prescription	
<p>Qui devrait pouvoir prescrire l'avalglucosidase alfa?</p> <p>Les critères de prescription de l'avalglucosidase alfa devraient-ils concorder avec ceux de l'alglucosidase alfa?</p>	<p>La prescription de l'avalglucosidase alfa devrait être réservée aux cliniciens ayant de l'expérience dans le traitement des maladies lysosomales ou d'autres types de maladies neuromusculaires. Les critères de prescription de l'avalglucosidase alfa devraient concorder avec ceux de l'alglucosidase alfa et de la maladie de Pompe d'apparition tardive plutôt que de la forme infantile.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponses du Comité
Généralisabilité	
Y a-t-il des données concernant le passage de l'alglucosidase alfa à l'avalglucosidase alfa?	Il y a des données concernant les patients qui passent de l'alglucosidase alfa à l'avalglucosidase alfa. Elles sont présentées dans le rapport clinique. Cependant, on note une incertitude importante dans les données présentées et le CCEM n'est pas en mesure de déterminer l'efficacité du changement de traitement par rapport au maintien du traitement original.

CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; QVLS = qualité de vie liée à la santé

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Données probantes cliniques

Un essai clinique randomisé de phase III, multicentrique, mené à double insu et contre un comparateur actif est inclus dans l'examen de l'avalglucosidase alfa effectué par l'ACMTS. L'essai COMET vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'avalglucosidase alfa à une dose de 20 mg/kg de poids corporel administrée toutes les 2 semaines dans le traitement de la maladie de Pompe d'apparition tardive. L'étude comprend une période de sélection d'une durée maximale de 14 jours, une période de traitement à double insu de 49 semaines, une phase de prolongation en mode ouvert d'une durée maximale de 240 semaines, et un suivi d'une durée maximale de 4 semaines. À la fin de la phase à double insu, les patients du groupe recevant l'alglucosidase alfa passent à l'avalglucosidase alfa pour la durée de la phase de traitement en mode ouvert. Le critère d'évaluation principal de la CVF (pourcentage prévu) en position debout est utilisé pour tester la non-infériorité de l'avalglucosidase alfa comparativement à l'alglucosidase alfa au moyen d'une marge de non-infériorité de -1,1 %. Le test séquentiel se poursuit avec le test de supériorité pour la CVF (pourcentage prévu) suivi du critère d'évaluation secondaire de la distance de marche parcourue et du pourcentage prévu au test 6MWT. Les patients âgés de plus de trois ans sont admis à l'essai COMET s'ils ont un déficit en enzyme GAA confirmé dans toute source tissulaire ou s'ils sont porteurs de deux mutations du gène GAA confirmées. Les patients ayant une hypertrophie du myocarde connue associée à la maladie de Pompe ou une maladie grave (p. ex., dépendance au fauteuil roulant, ventilation effractive nécessaire) sont exclus de l'étude. Un traitement antérieur par l'alglucosidase alfa ou un autre médicament à l'étude pour la maladie de Pompe mènent aussi à l'exclusion.

Au total, 100 patients sont répartis aléatoirement dans un rapport de 1:1 dans deux groupes; l'un recevant l'avalglucosidase alfa et l'autre, l'alglucosidase alfa. L'âge moyen des patients de l'essai COMET est de 48 ans (écart type [ÉT] = 14) et les patients recevant l'alglucosidase alfa sont plus âgés. Les patients sont principalement caucasiens (94 %) et il y a un nombre semblable d'hommes et de femmes au sein des groupes et entre les groupes. La distance de marche parcourue moyenne au test 6MWT au début de l'étude est numériquement supérieure dans le groupe de l'avalglucosidase alfa (399,3 m; ÉT = 110,9) comparativement au groupe de l'alglucosidase alfa (378,1 m; ÉT = 116,2). Également, davantage de patients déclarent n'utiliser aucune aide à la mobilité dans le groupe recevant l'avalglucosidase alfa. L'utilisation d'un déambulateur à roulettes et d'une seule béquille est plus élevée dans le groupe du

traitement comparateur (6,1 % et 4,1 %) que dans le groupe de l'avalglucosidase alfa (aucun patient). L'âge moyen au diagnostic de la maladie de Pompe est plus bas chez les patients du groupe de l'avalglucosidase alfa (44,73 ans; ÉT = 14,74) que chez les patients du groupe de l'alglucosidase alfa (48,16 ans; ÉT = 14,64). Le délai entre le diagnostic et la première perfusion du médicament à l'étude est plus court dans le groupe de l'avalglucosidase alfa (15,60 mois; ÉT = 32,06) que dans le groupe de l'alglucosidase alfa (26,52 mois; ÉT = 59,86).

Efficacité

Les patients de la population en intention de traiter modifiée, qui est équivalente à la population en intention de traiter, présentent une variation de la moyenne des moindres carrés (MMC) à la CVF (pourcentage prévu) en position debout entre le début de l'étude et la semaine 49 de 2,89 % (IC à 95 % de 1,13 à 4,65) dans le groupe de l'avalglucosidase alfa et de 0,46 % (IC à 95 % de -1,39 à 2,31) dans le groupe de l'alglucosidase alfa. La différence moyenne de la variation entre les groupes de traitement est de 2,43 % (IC à 95 % de -0,13 à 4,99), pour laquelle la limite inférieure de l'IC à 95 % n'excède pas la marge de non-infériorité de -1,1 %, ce qui indique que la non-infériorité de l'avalglucosidase alfa comparativement à l'alglucosidase alfa est démontrée ($P = 0,0074$). La valeur de p pour le test de supériorité n'est pas statistiquement significative ($P = 0,0626$); ainsi, les tests statistiques ont été arrêtés pour tous les résultats en matière d'efficacité subséquents. L'analyse de la population traitée selon le protocole donne des résultats semblables, avec une variation de la MMC de la CVF (pourcentage prévu) entre le début de l'étude et la semaine 49 de 2,87 % (IC à 95 % de 1,02 à 4,73) dans le groupe de l'avalglucosidase alfa et de 0,19 % (IC à 95 % de -1,83 à 2,21) dans le groupe de l'alglucosidase alfa. La différence moyenne de la variation entre les groupes de traitement est de 2,69 % (IC à 95 % de -0,06 à 5,44; valeur de P pour la non-infériorité = 0,0076 et valeur de P pour la supériorité = 0,0555).

La variation moyenne entre le début de l'étude et la semaine 49 de la distance parcourue au test 6MWT est de 32,21 m (IC à 95 % de 12,47 à 51,94) dans le groupe de l'avalglucosidase alfa et de 2,19 m (IC à 95 % de -18,48 à 22,86) dans le groupe de l'alglucosidase alfa. La différence moyenne de la variation entre les groupes de traitement est de 30,01 m (IC à 95 % de 1,33 à 58,69), laquelle est numériquement supérieure dans le groupe de l'avalglucosidase alfa, avec un IC qui exclut la valeur nulle. La variation moyenne depuis le début de l'étude de la distance parcourue au test 6MWT (pourcentage prévu) est de 5,02 % (IC à 95 % de 1,95 à 8,09) dans le groupe de l'avalglucosidase alfa et de 0,31 % (IC à 95 % de -2,90 à 3,52) dans le groupe de l'alglucosidase alfa. La différence moyenne de la variation est de 4,71 % (IC à 95 % de 0,25 à 9,17) entre les traitements.

Innocuité

Durant la phase à double insu, 44 patients (86,3 %) recevant l'avalglucosidase alfa et 45 patients (91,8 %) recevant l'alglucosidase alfa présentent un événement indésirable (EI). Les événements les plus fréquemment signalés sont la rhinopharyngite (12 patients; 23,5 %), la douleur au dos (12 patients; 23,5 %) et les céphalées (11 patients; 21,6 %) dans le groupe de l'avalglucosidase alfa; dans le groupe de l'alglucosidase alfa, il s'agit des céphalées (16 patients; 32,7 %), de la rhinopharyngite (12 patients; 24,5 %) et des chutes (10 patients; 20,4 %). Dans l'ensemble, les EI graves (EIG) sont rares dans les deux groupes de traitement. Des EIG sont déclarés par 8 patients (15,7 %) recevant l'avalglucosidase alfa comparativement à 12 patients (24,5 %) recevant l'alglucosidase alfa. Quatre patients (8,2 %) du groupe de l'alglucosidase alfa ont arrêté le traitement en raison des EI suivants : infarctus du myocarde aigu, arthrite, dyspnée et urticaire. Aucun patient du groupe de l'avalglucosidase

alfa n'a arrêté le traitement en raison d'un EI. Un décès (2 %), causé par un infarctus du myocarde aigu, est survenu dans le groupe de l'avalglucosidase alfa.

Des réactions anaphylactiques apparues au traitement (prurit et éruptions cutanées) sont déclarées par 2 patients (4 %) dans chaque groupe de traitement durant la phase à double insu. Des réactions d'hypersensibilité apparues au traitement sont survenues chez 12 patients (23,5 %) du groupe de l'avalglucosidase alfa et chez 15 patients (30,6 %) du groupe de l'alglucosidase alfa; le prurit et les éruptions cutanées étant les réactions les plus fréquentes. Des réactions associées à la perfusion apparues au traitement sont survenues chez 13 patients (25,5 %) du groupe de l'avalglucosidase alfa et chez 16 patients (32,7 %) du groupe de l'alglucosidase alfa; le prurit et la nausée étant les réactions les plus fréquentes. Des réactions à médiation immunitaire apparues au traitement sont survenues [REDACTED] recevant l'avalglucosidase alfa et [REDACTED] recevant l'alglucosidase alfa; [REDACTED] étant les plus courantes. Presque tous les patients présentent des anticorps dirigés contre le médicament apparus au traitement. Dans l'ensemble, 10 patients (21,3 %) du groupe de l'avalglucosidase alfa et 16 patients (36,4 %) du groupe de l'alglucosidase alfa présentent des pointes de titres supérieures à 12 800. Aucune insuffisance cardiorespiratoire aiguë n'est signalée dans l'étude COMET.

Évaluation critique

Les différences dans les caractéristiques de départ entre les groupes de traitement sont une limite importante de l'essai COMET. Les patients du groupe de l'avalglucosidase alfa sont plus jeunes au départ, sont plus jeunes au moment du diagnostic, ont un délai plus court entre le diagnostic et le traitement, parcourent une distance moyenne plus grande au test 6MWT, et sont moins nombreux à utiliser une aide à la mobilité durant le test 6MWT. On note que le délai entre le diagnostic et la première perfusion du médicament à l'étude est différent entre les groupes de traitement et n'est pas ajusté dans l'analyse statistique, ce qui peut fausser les résultats. Le clinicien expert consulté dans le cadre de cet examen affirme que les différences peuvent être le résultat du petit nombre de patients, mais il remarque que les différences dans les caractéristiques de départ, dans la plupart des cas, causent des biais dans les résultats, à l'avantage du groupe de l'avalglucosidase alfa. Les patients symptomatiques à un plus jeune âge verront probablement leur maladie progresser plus rapidement et on s'attend à ce qu'un traitement plus précoce procure de meilleurs résultats, mais on ne connaît pas avec certitude la direction et l'ampleur des biais causés par les différences dans ces facteurs dans les caractéristiques de départ. Les 5 patients (10,2 %) qui ont arrêté le traitement durant la phase à double insu sont dans le groupe de l'alglucosidase alfa, et on ne sait pas quel effet ces pertes ont eu sur les résultats étant donné le faible nombre de patients. Presque tous les résultats présentés dans cet examen ont des données manquantes, et aucune méthode n'est utilisée pour gérer ces lacunes, ce qui doit être pris en compte au moment d'interpréter les résultats. Les données manquantes ne sont pas imputées pour le critère d'évaluation principal et on suppose qu'il s'agit d'omissions aléatoires. Cette hypothèse peut favoriser un traitement par rapport à un autre, bien que des analyses de sensibilité aient été effectuées pour évaluer l'effet des données manquantes, lesquelles appuient l'hypothèse d'omissions aléatoires pour le critère d'évaluation principal. Pour tenir compte de la multiplicité, une stratégie de test séquentiel a été utilisée, et un test statistique a été arrêté au premier résultat non significatif (test de supériorité du critère d'évaluation principal). Par conséquent, tous les critères d'évaluation secondaires et tertiaires n'ont pas été ajustés pour tenir compte des erreurs de type I et devraient être interprétés comme étant complémentaires au critère d'évaluation principal. Les analyses par sous-groupes pour le critère d'évaluation principal sont déterminées a priori, bien qu'il n'y ait pas d'ajustement pour la multiplicité; chaque

sous-groupe comportait un petit nombre de patients; et les IC à 95 % larges indiquent une imprécision dans les estimations.

La marge de non-infériorité de -1,1 % est fondée sur les données de l'essai LOTS à double insu et contre placebo sur l'alglucosidase alfa à 20 mg/kg toutes les 2 semaines. La marge de non-infériorité de -1,1 % conserve environ la moitié de la limite inférieure de l'IC à 80 % de l'effet estimé du traitement par l'alglucosidase alfa comparativement au placebo pour ce qui est de la CVF (pourcentage prévu) dans l'essai LOTS à 12 mois (c.-à-d. 2,14). Le clinicien expert croit qu'il s'agit d'une approche raisonnable pour estimer la marge et qu'il s'agit également d'un choix raisonnable de marge d'un point de vue clinique. La conservation de la moitié de l'effet du traitement comparateur concorde avec les lignes directrices de la FDA sur les essais de non-infériorité. Bien que les lignes directrices de la FDA indiquent qu'un IC de 95 % soit couramment utilisé, la publication sur l'étude COMET stipule que l'IC a été réduit à 80 % à la suggestion des organes de réglementation. La justification de cet IC n'est pas davantage expliquée. L'hypothèse de constance est telle que l'effet du comparateur actif (c.-à-d. l'alglucosidase alfa) dans l'essai de non-infériorité actuel est le même que l'effet observé dans les essais antérieurs et requiert que les essais soient suffisamment semblables. Les similitudes dans la méthodologie des études, les critères d'admissibilité, les doses des traitements et les principaux critères d'évaluation entre les essais COMET et LOTS appuient l'hypothèse de constance. Qui plus est, l'analyse de l'hypothèse de constance prédéterminée estime un effet de 2,87 pour l'alglucosidase alfa comparativement au placebo dans l'essai COMET et un effet de 3,02 dans l'essai LOTS, d'après le modèle prédictif. Les chercheurs considèrent que la différence de l'effet est petite (-0,15) comparativement à la marge de non-infériorité (1,1 %). Étant donné que la maladie de Pompe est rare, le clinicien expert note que les patients qui reçoivent l'alglucosidase alfa sont semblables dans les deux études. Cependant, des différences importantes dans les caractéristiques de départ (p. ex., âge plus avancé au départ, âge plus avancé à l'apparition des symptômes, CVF plus élevée et meilleurs scores au test 6MWT) sont observées entre les patients qui reçoivent l'alglucosidase alfa dans l'essai COMET et dans l'essai LOTS. Bien que ces différences devraient entraîner un biais à l'avantage de l'alglucosidase alfa dans l'essai COMET, le clinicien expert ne croit pas qu'elles expliquent la raison pour laquelle les patients de l'essai COMET ne répondent pas aussi bien au traitement que ceux de l'essai LOTS. Par conséquent, les améliorations moins grandes que prévu observées chez les patients du groupe de l'alglucosidase alfa dans l'essai COMET pourraient fausser l'interprétation des résultats à l'avantage de l'alglucosidase alfa. Bien que ces préoccupations puissent influencer sur l'interprétation de la tendance vers la supériorité notée dans l'essai COMET, le clinicien expert est d'avis qu'elles n'ont pas d'effet sur les conclusions statistiquement significatives de l'essai selon lesquelles l'alglucosidase alfa est non inférieure à l'alglucosidase alfa.

En général, les patients de l'essai COMET sont semblables à ceux vus dans la pratique clinique canadienne. Malgré les données probantes limitées sur le traitement des enfants atteints de la maladie de Pompe d'apparition tardive, le clinicien expert affirme que les résultats sont généralisables à cette population, mais pas aux patients atteints de la forme infantile de maladie, et souligne le besoin urgent d'obtenir des données supplémentaires sur ces derniers. La pratique clinique, les soins courants et la déclaration des EI peuvent varier entre les pays, ce qui peut fausser les résultats. Selon les lignes directrices canadiennes sur la prise en charge de la maladie de Pompe, des évaluations régulières doivent être effectuées, au moins tous les six mois, ce qui est moins fréquent que les visites dans l'essai COMET. Le meilleur accès aux ressources de soins de santé et la plus grande attention des cliniciens devraient être pris en compte au moment de généraliser les résultats à la pratique réelle.

Comme la maladie de Pompe dure toute la vie, les données sur un an disponibles sur le traitement par l'avalglucosidase alfa de la phase à double insu sont quelque peu limitantes, bien que la phase de prolongation en mode ouvert de l'essai COMET soit toujours en cours. La recherche de la documentation effectuée pour orienter la description et la critique des mesures des résultats montre le manque de données probantes appuyant la validité, la fiabilité et la sensibilité au changement de certains des résultats de l'étude. Par conséquent, on note une incertitude entourant l'utilisation de mesures comme la pression expiratoire maximale, le questionnaire court sur la santé en 12 points (SF-12, pour *Short Form 12-Item*) et la mesure de la fonction motrice générale en 88 points (GMFM-88, pour *Gross Motor Function Measure-88*) pour évaluer le traitement chez les patients atteints de la maladie de Pompe d'apparition tardive. De plus, la recherche documentaire n'a pas permis de trouver de différence minimale importante pour les populations atteintes de la maladie de Pompe.

Comparaisons indirectes

Nous n'avons pas trouvé de données probantes comparatives indirectes aux fins du présent examen.

Autres données pertinentes

Études NEO1 et NEO-EXT

Description des études

L'étude NEO1 est une étude de phase I, multicentrique, en mode ouvert, à dose ascendante, visant à déterminer l'innocuité, la tolérabilité, les paramètres pharmacocinétiques et les effets pharmacodynamiques de l'avalglucosidase alfa chez les patients atteints de la maladie de Pompe d'apparition tardive n'ayant jamais été traités (groupe 1) et ayant été traités par l'avalglucosidase alfa pendant au moins 9 mois (groupe 2). Les patients reçoivent des perfusions intraveineuses d'avalglucosidase alfa toutes les 2 semaines pour un total de 13 perfusions à l'une des doses suivantes : 5 mg/kg, 10 mg/kg ou 20 mg/kg. Les patients doivent avoir au moins 18 ans et présenter un déficit en enzyme GAA confirmé ou une mutation du gène GAA confirmée, et ne pas avoir d'hypertrophie cardiaque connue, avoir une CVF en position debout d'au moins 50 % (pourcentage prévu), et avoir la capacité de marcher sur 50 m sans arrêter et sans appareil fonctionnel.

L'étude NEO-EXT est la phase de prolongation à long terme de NEO1. Tous les patients ayant suivi le traitement à une dose de 5 mg/kg ou de 10 mg/kg avaient la possibilité de s'inscrire à l'étude de prolongation et de recevoir la dose de 20 mg/kg pendant un maximum de 6 ans. Les résultats résumés dans cet examen portent principalement sur la dose de 20 mg/kg approuvée par Santé Canada.

Efficacité

Tous les résultats en matière d'efficacité de l'étude NEO1 sont considérés comme étant de nature exploratoire.

Dans l'étude NEO1, la CVF moyenne (pourcentage prévu) de départ chez les patients recevant l'avalglucosidase alfa à 20 mg/kg est de 63,4 % (ÉT = 17,84) dans le groupe 1 et de 70,4 % (ÉT = 16,40) dans le groupe 2. À la semaine 25, la CVF moyenne (pourcentage prévu) passe à 69,5 % (ÉT = 20,63) dans le groupe 1 et à 69,9 % (ÉT = 16,92) dans le groupe 2, pour une variation moyenne à partir du début de l'étude de 6,2 % (ÉT = 3,15) dans le groupe 1 et de 1,4 % (ÉT = 5,71) dans le groupe 2. Dans l'étude NEO-EXT, la CVF moyenne (pourcentage

prévu) de départ est de 69,2 % (ÉT = 19,27) dans le groupe combiné 1 et de 77,3 % (ÉT = 16,45) dans le groupe combiné 2. À la semaine 286, la CVF moyenne (pourcentage prévu) passe à 65,7 % (ÉT = 30,07) dans le groupe combiné 1 et à 74,5 % (ÉT = 21,24) dans le groupe combiné 2. Les résultats au-delà la semaine 286 sont disponibles; toutefois, les données ne sont pas informatives en raison du nombre réduit de patients.

Dans l'étude NEO1, le pourcentage prévu moyen de départ au test 6MWT chez les patients recevant l'avalglucosidase alfa à 20 mg/kg est de 75,2 % (ÉT = 9,80) dans le groupe 1 et de 72,8 % (ÉT = 20,59) dans le groupe 2. À la semaine 25, le pourcentage prévu moyen au test 6MWT passe à 79,1 % (ÉT = 12,55) dans le groupe 1 et à 65,6 % (ÉT = 12,03) dans le groupe 2, pour une variation moyenne à partir du début de l'étude de 3,9 % (ÉT = 3,45) dans le groupe 1 et de -1,3 % (ÉT = 8,94) dans le groupe 2. Dans l'étude NEO-EXT, les résultats du test 6MWT à la semaine 286 sont de 64,9 % (ÉT = 28,05) dans le groupe 1 et de 69,1 % (ÉT = 21,37) dans le groupe 2. Les résultats au-delà de la semaine 286 sont disponibles; toutefois, les données ne sont pas informatives en raison du nombre réduit de patients.

Innocuité

Dans la période initiale de l'essai NEO1, 1 des 3 patients du groupe 1 recevant la dose de 20 mg/kg a présenté des EI, soit une rhinopharyngite et un érythème. Les 6 patients du groupe 2 recevant la dose de 20 mg/kg ont présenté des EI; l'arthralgie et la douleur musculosquelettique sont les deux seuls EI signalés par plusieurs patients (33,3 %). Dans l'essai NEO-EXT, tous les 24 patients, y compris ceux qui sont passés à la dose de 20 mg/kg, ont présenté des EI. Les EI les plus fréquents sont la rhinopharyngite (15 patients; 62,5 %), les chutes (12 patients; 50,0 %), la diarrhée (11 patients; 45,8 %), les céphalées (10 patients; 41,7 %) et les spasmes musculaires (10 patients; 41,7 %). Parmi les patients recevant la dose de 20 mg/kg, aucun ne déclare d'EI dans l'essai NEO1. Dans l'essai NEO-EXT, 9 patients (37,5 %) déclarent un EIG, et aucun EIG n'a été signalé par plus d'un patient. Dans la période d'étude de l'essai NEO1, aucun patient recevant la dose de 20 mg/kg ne déclare d'EI ayant mené à l'arrêt du traitement. Dans l'essai NEO-EXT, 1 patient (4,2 %) abandonne le traitement en raison d'un EI. Aucun décès causé par un EI n'est déclaré dans les essais NEO1 et NEO-EXT.

Les effets néfastes notables, dont les réactions anaphylactiques, l'hypersensibilité, les réactions liées à la perfusion et les réactions à médiation immunitaire, sont moins courants dans la période d'étude de l'essai NEO1; en effet, leur occurrence augmente dans l'essai NEO-EXT. Dans l'essai NEO-EXT, 17 patients (70,8 %) présentent une réaction d'hypersensibilité apparue au traitement, 12 patients (50 %) présentent une réaction liée à la perfusion apparue au traitement, 2 patients (8,3 %) présentent une réaction anaphylactique apparue au traitement, et aucun patient ne présente de réaction à médiation immunitaire apparue au traitement.

Évaluation critique

Dans les essais NEO1 et NEO-EXT, les résultats en matière d'efficacité sont considérés comme étant strictement exploratoires. Les enjeux de faible nombre de patients inscrits, d'absence de groupe de traitement comparateur et d'absence de répartition aléatoire sont propres aux essais de phase 1. Ainsi, il n'est pas possible d'établir une relation de cause à effet entre le médicament à l'étude et les résultats observés. Les caractéristiques démographiques de départ varient entre les patients recevant différentes doses, probablement en raison du faible nombre de patients.

L'inclusion de la période de prolongation au long cours de l'étude de phase 1 NEO1 dans la demande du promoteur permet une plus grande généralisabilité des données sur l'innocuité et la tolérabilité au-delà des points temporels présentés dans les essais pivots; cependant, la méthodologie de l'étude limite grandement la généralisabilité de tout résultat.

Essai de prolongation COMET

Les résultats à long terme de l'essai de prolongation COMET, qui incluent des données à la semaine 97, indiquent que les patients qui passent de l'alglucosidase alfa à l'avalglucosidase alfa après la semaine 49 semblent montrer une augmentation immédiate puis une chute de la variation de la MMC du pourcentage prévu de la CVF de départ, la variation entre le début de l'étude et la semaine 97 étant de 0,36 % (ET = 1,12 %). En comparaison, le groupe recevant l'avalglucosidase alfa à partir du début de l'étude présente une variation de la MMC entre le début de l'étude et la semaine 97 de 2,65 % (ET = 1,05 %). De plus, les patients du groupe ayant changé de traitement montrent une fluctuation de la variation de la MMC de la distance parcourue au test 6MWT de départ après la semaine 49. Ces patients montrent une variation de la MMC finale à partir du début de l'étude de 4,56 m (ET = 12,44 m) comparativement aux patients recevant l'avalglucosidase alfa à partir du début de l'étude, qui montrent une variation de 18,60 m (ET = 12,01 m) à la semaine 97. Les scores des composantes physique et mentale du SF-12 ne montrent pas de tendance claire entre les semaines 49 et 97 dans l'un ou l'autre des groupes de traitement. Selon le peu de points de données et la variabilité après le changement de traitement, on ne sait pas avec certitude si les patients qui passent de l'alglucosidase alfa à l'avalglucosidase alfa présentent une amélioration, un déclin ou un maintien de leur fonction respiratoire et motrice et de leur QVLS. Par conséquent, une incertitude demeure quant à l'efficacité à long terme du changement de traitement.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Tableau 3 : Résumé des renseignements économiques

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse de minimisation des coûts
Population cible	Patients atteints de la maladie de Pompe d'apparition tardive
Traitement	Avalglucosidase alfa
Prix indiqué	Avalglucosidase alfa, flacon de 100 mg : 1 596,59 \$
Cout du traitement	249 752 \$ annuellement pour un patient de 30 kg 624 381 \$ annuellement pour un patient de 75 kg
Comparateurs	Alglucosidase alfa
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Horizon temporel	1 an
Principales sources de données	Essai COMET

Aspect	Description
Costs considered	Coûts d'acquisition des médicaments
Submitted results	À un coût estimé de 524 563 \$ par patient annuellement, l'avalglucosidase alfa coûte 27 397 \$ de moins que l'alglucosidase alfa (551 960 \$ par patient annuellement).
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • L'équivalence clinique de l'avalglucosidase alfa et de l'alglucosidase alfa est incertaine. • Le poids moyen des enfants est incertain. • Le taux d'observance du traitement est incertain.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	L'ACMTS n'a pas réalisé d'analyse du scénario de référence.

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur :

- Le nombre de patients atteints de la maladie de Pompe d'apparition tardive au Canada est incertain, tout comme le nombre de patients qui recevraient le traitement remboursé par le régime public.
- Le gaspillage de médicament excédentaire ou l'arrondissement des doses au flacon le plus près n'ont pas été pris en compte.
- Les taux d'observance du traitement sont incertains.
- Le poids moyen des enfants est incertain.

Dans ses nouvelles analyses, l'ACMTS intègre le gaspillage issu de l'arrondissement des doses à la taille de flacon la plus près disponible.

D'après ces nouvelles analyses, on s'attend à ce que l'impact budgétaire du remboursement de l'avalglucosidase alfa chez les patients atteints de la maladie de Pompe d'apparition tardive soit une économie de 737 680 \$ la première année, de 1 033 962 \$ la deuxième année et de 1 269 777 \$ la troisième année, pour une économie budgétaire triennale totale de 3 041 419 \$ (ou de 3 044 660 \$, frais d'exécution d'ordonnance et majoration du prix du médicament inclus) lorsqu'on tient compte à la fois des nouveaux patients et des patients qui changent de traitement. L'ACMTS remarque que les économies sont réduites lorsque seuls les nouveaux patients (n'ayant jamais reçu de traitement) sont pris en compte dans l'analyse. Une incertitude persiste quant au nombre de patients atteints de la maladie de Pompe d'apparition tardive ayant besoin d'une enzymothérapie de substitution au Canada.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, M^{me} Heather Neville et MM. Dan Dunskey et Bob Gagné.

Date de la réunion (premier examen) : Le 24 février 2022

Absences : Aucune

Conflits d'intérêts : Un membre n'a pas participé en raison d'un conflit d'intérêts.

Date de la réunion (reconsidération) : Le 23 juin 2022

Absences : Aucune

Conflits d'intérêts : Un membre n'a pas participé en raison d'un conflit d'intérêts.