

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

(finale)

MIGALASTAT (GALAFOLD — Amicus Therapeutics)

Indication : la maladie de Fabry

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le migalastat dans le traitement à long terme de la maladie de Fabry (déficit en α -galactosidase [α -Gal A]), sur la foi d'un diagnostic établi, chez l'adulte porteur d'une mutation du gène codant l' α -Gal A considérée comme étant sensible selon un essai biologique in vitro, sous réserve des critères et conditions ci-dessous :

Critères :

- Le migalastat est indiqué chez les patients atteints de la maladie de Fabry et porteurs d'une mutation sensible, qui seraient admissibles au traitement enzymatique substitutif (TES).
- Le migalastat ne doit pas être utilisé en concomitance avec le TES.

Conditions :

- Rembourser le migalastat selon les mêmes critères que ceux qui s'appliquent au remboursement du TES de la maladie de Fabry chez le patient porteur d'une mutation sensible.
- Le patient est soigné par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la maladie de Fabry.
- Le coût du migalastat pour le régime d'assurance médicaments devrait être inférieur à celui du TES le moins cher.

Gamme de produits : Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement
d'un médicament

Version : 1.0

Date de publication : Janvier 2018

Longueur du rapport : 9 pages

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 du 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, 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.

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 *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

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.

MIGALASTAT (GALAFOLD — AMICUS THERAPEUTICS)

Indication : la maladie de Fabry

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le migalastat dans le traitement à long terme de la maladie de Fabry (déficit en α -galactosidase [α -Gal A]), sur la foi d'un diagnostic établi, chez l'adulte porteur d'une mutation du gène α -Gal A réputée sensible selon un essai biologique in vitro, sous réserve des critères et des conditions ci-dessous.

Critères

- Le migalastat est indiqué chez les patients atteints de la maladie de Fabry et porteurs d'une mutation sensible, qui seraient admissibles au traitement enzymatique substitutif (TES).
- Le migalastat ne doit pas être utilisé en concomitance avec le TES.

Conditions

- Rembourser le migalastat selon les mêmes critères que ceux qui s'appliquent au remboursement du TES de la maladie de Fabry chez les patients porteurs d'une mutation sensible.
- Le patient est soigné par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la maladie de Fabry.
- Le coût du migalastat pour le régime d'assurance médicaments devrait être inférieur à celui du TES le moins cher.

Motifs de la recommandation

1. Le CCEM est au fait qu'un traitement oral, comme le migalastat, représenterait une option de rechange au TES par voie intraveineuse, et que les patients préfèrent les options orales. Bien que la méthodologie de l'essai clinique comparant le migalastat à un traitement de référence (ATTRACT) n'autorise aucune inférence quant à l'équivalence, à la supériorité ou à la non-infériorité du migalastat par rapport au TES, le CCEM a pris en considération les résultats de cet essai clinique de comparabilité dans l'optique du besoin d'un traitement oral de la maladie de Fabry.
2. Un essai clinique de phase III en mode ouvert (ATTRACT; N = 60) démontre que le migalastat est comparable au TES (par l'agalsidase alfa ou par l'agalsidase bêta) pour ce qui est de l'effet sur la fonction rénale (variation annualisée du débit de filtration glomérulaire [DFG] en 18 mois) chez les patients recevant le TES et étant porteurs de mutations sensibles au migalastat. L'étude FACETS (N = 67), essai clinique de phase III, à double insu, compare le migalastat au placebo chez des patients porteurs de mutations sensibles au migalastat qui n'ont pas été soumis à un TES pendant six mois au moins avant l'étude. Bien que, dans cet essai, le résultat ne corresponde pas au principal critère d'évaluation (proportion de patients dont le nombre moyen d'inclusions de globotriaosylcéramide (Gb3) dans les capillaires interstitiels diminue de 50 % ou plus en six mois dans l'analyse selon l'intention de traiter), il y a une différence statistiquement significative, favorable au migalastat, quant aux inclusions de Gb3 par capillaire interstitiel (CI) lorsque l'analyse porte exclusivement sur les patients porteurs de mutations sensibles.
3. Au prix indiqué du migalastat et selon le prix courant des TES, le coût annuel du traitement du patient pesant 75 kg par le migalastat (310 250 \$) est plus élevé que celui du traitement par l'agalsidase alfa (299 821 \$), mais moins élevé que celui du traitement par l'agalsidase bêta (312 186 \$). Chez le patient de moins de 75 kg, le migalastat est plus coûteux que les deux TES. Cependant, comme la question de l'efficacité clinique comparative du migalastat et des TES est teintée d'incertitude, il en va de même du rapport coût/efficacité du migalastat par rapport aux TES; il serait possible d'atténuer l'incertitude quant au rapport coût/efficacité du migalastat si son prix par patient était nettement inférieur à celui du TES.

À souligner

Tous les patients canadiens atteints de la maladie de Fabry sont suivis par l'entremise de Canadian Fabry Disease Initiative qui détermine l'admissibilité des patients (un groupe de cinq médecins détermine leur admissibilité au traitement financé par les régimes publics), tient un registre de données et distribue des fonds pour le TES. Le CCEM recommande que le migalastat soit géré dans le cadre de cette initiative.

Points de discussion

- Les essais cliniques ATTRACT et FACETS comportent plusieurs limites, d'où l'incertitude qui règne quant à l'efficacité comparative du migalastat et du TES. Bien que l'étude ATTRACT atteigne son objectif déterminé au préalable, soit de démontrer la comparabilité du migalastat et du TES en fonction des deux principaux critères d'évaluation, de vastes intervalles de confiance accompagnent les estimations de l'effet, et la validité interne de l'étude soulève des préoccupations, notamment le déséquilibre des groupes sur le plan des caractéristiques démographiques de référence et sur le plan de l'attrition. La méthodologie de l'essai clinique ATTRACT, étude de comparabilité, est également une source d'incertitude; le critère de comparabilité établi au préalable veut que la différence entre les moyennes de la variation annualisée du DFG pour le migalastat et le TES soit inférieure à 2,2 ml/min/1,73 m²/an et qu'il y ait un chevauchement de plus de 50 % des intervalles de confiance (IC) à 95 % des moyennes. Le Comité précise que les résultats de l'essai clinique ATTRACT ne sauraient être interprétés comme une démonstration de l'équivalence, de la non-infériorité ou de la supériorité du migalastat par rapport au TES. Dans l'essai clinique FACETS, l'on n'a pas les résultats de la biopsie de 30 % des patients admissibles (10 patients sur 33), alors que la biopsie constitue le principal résultat d'intérêt de cet essai, et le CCEM estime que la prudence est de mise dans l'interprétation des résultats sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS), car la taille des échantillons n'est pas indiquée, il n'y a pas d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses statistiques et la période à double insu est relativement brève (six mois).
- Les essais cliniques ATTRACT et FACETS ont déterminé des critères d'admissibilité leur permettant de recruter des patients atteints de la maladie de Fabry à divers degrés de gravité. Toutefois, les patients participant à ces essais sont atteints de la maladie à un stade relativement précoce et d'intensité légère, d'où la difficulté de généraliser les résultats aux patients atteints de la maladie de stade avancé.
- De l'avis d'un clinicien expert dans le traitement de la maladie de Fabry, il existe un besoin thérapeutique à combler pour certaines manifestations de la maladie (la douleur et l'accident vasculaire cérébral [AVC], par exemple) et ni l'un ni l'autre des essais cliniques ne sont conçus pour évaluer si le migalastat peut combler ce besoin. Le clinicien ajoute que le migalastat ne pourra vraisemblablement pas remplacer le TES chez les patients qui ne tolèrent pas celui-ci, vu que les graves réactions à la perfusion se produisent surtout chez des patients porteurs de mutations qui ne sont pas sensibles au migalastat.
- Santé Canada a autorisé l'usage du migalastat dans le traitement de la maladie de Fabry chez l'adulte, mais le médicament n'est pas indiqué chez le patient dont le DFG est inférieur à 30 ml/min/1,73 m²; il reste donc un besoin thérapeutique à combler pour l'enfant ou l'adolescent de moins de 18 ans, sans compter que certains patients porteurs de mutations sensibles, mais dont la fonction rénale est passablement diminuée ne seront pas admissibles au traitement par le migalastat.
- Quant aux changements observés à l'essai à partir de cellules rénales embryonnaires humaines durant les études FACETS et ATTRACT, le CCEM note que 50 des 67 patients (75 %) répartis de manière aléatoire dans les groupes d'intervention de l'étude FACETS sont porteurs de mutations sensibles d'après l'essai de susceptibilité au migalastat (28 patients [82 %] du groupe du migalastat et 22 patients [67 %] du groupe du placebo). Le Comité discute également de l'hétérogénéité de la réponse au migalastat selon chacune des mutations sensibles; d'ailleurs la monographie du médicament précise que la réponse individuelle au traitement par le migalastat varie considérablement d'un patient porteur d'une mutation sensible à un autre.

Contexte

Santé Canada a autorisé la commercialisation du migalastat dans le traitement à long terme de la maladie de Fabry (déficit en α -galactosidase [α -Gal A]), sur la foi d'un diagnostic établi, chez l'adulte porteur d'une mutation du gène codant l' α -Gal A réputée sensible d'après un essai biologique in vitro. Le migalastat agit en tant que chaperon moléculaire pharmacologique, se liant sélectivement, de manière réversible et avec une grande affinité au site actif de l' α -Gal A de type sauvage et de formes mutantes précises de l' α -Gal A. La posologie recommandée par Santé Canada chez l'adulte de 18 ans ou plus est de 123 mg (une capsule)

tous les deux jours au même moment de la journée. Le migalastat est offert en capsules dures renfermant 123 mg de migalastat équivalant à 150 mg de chlorhydrate de migalastat.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : une revue systématique d'essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) et d'études pivots sur le migalastat et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également examiné les commentaires d'un clinicien expert expérimenté dans le traitement de la maladie de Fabry et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance pour les patients atteints de la maladie de Fabry et pour les aidants.

Observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts de patients, Canadian Fabry Association (CFA) et Canadian Organization for Rare Disorders (CORD), ont présenté un exposé commun. L'information communiquée provient de témoignages individuels écrits, d'entrevues semi-dirigées et d'un sondage conçu par CORD en collaboration avec CFA et diffusé sur Internet. Voici le résumé de l'information décrivant le point de vue des groupes de défense des intérêts des patients :

- La maladie de Fabry a d'énormes répercussions sur le bien-être physique et affectif des patients, et elle entrave considérablement leur capacité à accomplir les activités quotidiennes. Les douleurs profondes, vives ou atroces et l'enflure, particulièrement des mains et des pieds, sont souvent mentionnées comme étant les symptômes les plus incommodes.
- Les problèmes gastro-intestinaux, l'altération cognitive (difficulté à se concentrer, à mémoriser et à apprendre), les problèmes cardiovasculaires, l'AVC, l'accident ischémique transitoire, la transpiration excessive, le bourdonnement dans les oreilles, les lésions ou éruptions cutanées et des troubles neurologiques (engourdissement, fourmillement) sont également des symptômes courants. Les patients sont aussi aux prises avec des problèmes d'ordre financier, la dépression et des sautes d'humeur.
- La fatigue et la baisse d'énergie viennent entraver l'exécution des tâches quotidiennes. Ces symptômes ont un effet marqué sur le rendement scolaire et la capacité d'occuper certains emplois ou de produire à la hauteur des attentes, de participer à des activités sociales ou d'accomplir les activités de la vie quotidienne.
- Les patients espèrent que les nouveaux traitements seront les plus efficaces possible pour ce qui est de freiner l'évolution de la maladie, d'atténuer les symptômes et d'éviter les lésions organiques tout en entraînant peu ou pas d'effets indésirables.
- Grâce au migalastat, préparation orale, les patients espèrent pouvoir éviter les longues perfusions de médicament en fonction desquelles les familles doivent planifier leurs activités. Ces perfusions peuvent être difficiles à tolérer et peuvent provoquer une gamme d'effets indésirables.

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM porte sur deux essais cliniques de phase III (ATTRACT et FACETS). Le premier est un essai clinique multinational, ouvert, comparatif avec traitement de référence et à répartition aléatoire qui compare le migalastat et le TES intraveineux (agalsidase alfa ou agalsidase bêta) sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité chez des patients atteints de la maladie de Fabry qui ont reçu un TES avant l'étude et qui sont porteurs de mutations du gène GLA sensibles au migalastat. Cet essai comprend deux périodes, une première de 18 mois de traitement en mode ouvert où les patients sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1,5:1 dans le groupe qui passe du TES au chlorhydrate de migalastat (150 mg tous les deux jours; N = 36) et dans le groupe qui poursuit le TES (N = 24) et une seconde de 12 mois de prolongation en mode ouvert (période 2) où tous les patients sont traités par le migalastat. L'étude FACETS est un essai clinique à double insu qui compare le migalastat et le placebo pendant six mois chez des patients atteints de la maladie de Fabry et porteurs de mutations sensibles qui n'ont pas reçu de TES dans les six mois de la sélection. Les patients sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1:1 dans les groupes du chlorhydrate de migalastat oral (150 mg; N = 34) et du placebo apparié (N = 36) à raison d'une dose tous les deux jours.

Les principaux aspects qui limitent la portée des deux essais cliniques sont la taille de l'effectif, l'absence d'ajustement pour tenir compte des analyses statistiques multiples et le déséquilibre entre les groupes d'intervention pour ce qui est des caractéristiques initiales des patients (particulièrement préoccupant dans l'essai clinique où les participants sont peu nombreux) et pour ce qui est de l'attrition.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- Le DFG mesuré selon la clairance plasmatique de l'iohexol ($mDFG_{iohexol}$).
- Le DFG estimé selon la formule de la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration ($eDFG_{CKD-EPI}$).
- Le DFG estimé selon la formule Modification of Diet in Renal Disease ($eDFG_{MDRD}$).
- La biopsie rénale pour déterminer la teneur en Gb3 des capillaires interstitiels.
- L'échocardiogramme — mesure des paramètres cardiaques : indice de masse ventriculaire gauche (IMVG), la fraction d'éjection, la fraction de raccourcissement à la diastole et l'épaisseur de la paroi postérieure du ventricule gauche et de la cloison interventriculaire.
- Les évènements rénaux, cardiaques ou vasculaires cérébraux et les décès :
 - L'évènement rénal s'entend d'une diminution du $eDFG_{CKD-EPI} \geq 15$ ml/min/1,73 m² où le DFG estimé réduit est inférieur à 90 ml/min/1,73 m² et d'une augmentation du taux de protéines dans les urines de 24 heures ≥ 33 % où la protéinurie est ≥ 300 mg comparativement au taux de référence.
 - L'évènement cardiaque s'entend d'un infarctus du myocarde, de l'angine instable, d'une nouvelle arythmie symptomatique (nécessitant un traitement médicamenteux, une cardioversion directe, un stimulateur cardiaque ou l'implantation d'un défibrillateur), de l'insuffisance cardiaque congestive (classe III ou IV de la New York Heart Association).
 - L'évènement vasculaire cérébral s'entend d'un AVC ou d'un accident ischémique transitoire.
- Le questionnaire Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36) — questionnaire générique sur la santé utilisé dans les essais cliniques pour étudier les répercussions de la maladie chronique sur la QVLS. Il porte sur huit domaines : capacité fonctionnelle physique, douleur, vitalité, fonctionnement social, état psychologique, perceptions de la santé en général et restrictions dans les activités en raison de problèmes physiques ou de problèmes affectifs. Il offre deux volets sommaires : le sommaire de l'état physique et le sommaire de l'état mental.
- Le questionnaire Brief Pain Inventory (BPI) — à remplir par le patient afin d'évaluer la douleur et ses conséquences. Il se compose de huit questions sur la douleur.
- L'échelle Gastrointestinal Symptoms Rating Scale — évaluation de toute la gamme des symptômes gastro-intestinaux, de leur effet sur les activités de la vie quotidienne, de leur intensité, de la durée et de la fréquence des poussées. Il est possible de faire abstraction de certaines variables de l'échelle pour évaluer les changements en fonction d'indications précises lorsque la liste complète n'est pas nécessaire. Les 15 variables individuelles portent sur les symptômes du système digestif haut et du système digestif bas; pour chacune d'entre elles, la notation va de 0 à 3 et plus la note est haute, plus les symptômes sont graves. Les variables portant sur le système digestif haut sont la douleur abdominale, les brûlements d'estomac, les régurgitations acides, la sensation de succion à l'épigastre, les nausées et vomissements, les borborygmes (gargouillement abdominal), la distension abdominale, l'éructation (rejet de gaz par la bouche) et la flatulence.

Les deux principaux critères d'évaluation de l'essai clinique ATTRACT sont le DFG mesuré et le DFG estimé ($mDFG_{iohexol}$ et $eDFG_{CKD-EPI}$) pour déterminer la variation annualisée de la fonction rénale en 18 mois. Le principal critère d'évaluation de l'essai clinique FACETS, point de comparaison entre les deux groupes, est le pourcentage de patients des deux groupes d'intervention dont le nombre d'inclusions de Gb3 dans les capillaires interstitiels de chaque rein diminue de plus de 50 % en six mois par rapport au nombre de référence.

Efficacité

Dans l'essai clinique ATTRACT, le critère de comparabilité du migalastat et du TES (la différence entre les moyennes de la variation annualisée du DFG pour le migalastat et le TES ne dépasse pas 2,2 ml/min/1,73 m²/an et il y a un chevauchement de plus de 50 % des IC à 95 % des moyennes) est satisfait tant pour le DFG mesuré que pour le DFG estimé ($eDFG_{CKD-EPI}$) dans l'analyse selon l'intention de traiter modifiée.

Dans l'essai clinique FACETS, la variation en six mois du DFG mesuré moyen (\pm erreur type [ET]) dans l'analyse selon l'intention de traiter est de $-1,19 \pm 3,4$ ml/min/1,73 m² dans le groupe du migalastat (N = 34) et de $0,41 \pm 2,0$ ml/min/1,73 m² dans le groupe du placebo (N = 33).

Dans la population vue selon l'intention de traiter de l'essai clinique FACETS (c.-à-d., patients porteurs de mutations sensibles et patients porteurs de mutations non sensibles selon l'essai de susceptibilité au migalastat), 41 % des patients traités par le migalastat et 28 % des patients ayant reçu un placebo manifestent une réponse ($P = 0,3$). D'après l'analyse de la réponse, le principal critère d'évaluation n'est pas satisfait, car la différence entre les groupes n'est pas statistiquement significative. Une analyse rétrospective au terme de la période à double insu (six mois) porte sur les patients porteurs de mutations sensibles. La variation par rapport à l'analyse de référence démontre que le traitement de six mois par le migalastat est associé à une réduction statistiquement plus grande du nombre moyen d'inclusions de Gb3 dans les capillaires interstitiels que celle observée avec le placebo : respectivement $-0,250 \pm 0,103$ et $+0,071 \pm 0,126$; $P = 0,008$.

Dans l'essai clinique ATTRACT, l'IMVG moyen au début de l'étude est de $95,3 \pm 22,7$ g/m² dans le groupe du migalastat et de $92,9 \pm 25,7$ g/m² dans le groupe du TES (analyse en intention de traiter modifiée). Une baisse de l'IMVG est une indication que le traitement peut être bénéfique en cas de complications cardiaques de la maladie. Chez les patients qui passent du TES au migalastat, l'IMVG diminue notablement dans la période de 18 mois ($-6,6$ g/m²; IC à 95 % de $-11,0$ à $-2,2$); chez les patients qui poursuivent le TES, il n'y a pas de variation statistiquement significative de l'IMVG au terme de 18 mois (-2 g/m²; IC à 95 % de $-11,0$ à $7,0$).

Dans l'essai clinique FACETS, il n'y a pas de variation de l'IMVG initial durant la première période de six mois à double insu comparative avec placebo.

Durant la période de traitement de 18 mois, le pourcentage de patients subissant un événement rénal, cardiaque ou vasculaire cérébral ou qui décèdent est de 29 % (10 patients sur 34) dans le groupe qui passe du TES au migalastat et de 44 % (8 patients sur 18) dans le groupe qui poursuit le TES.

La collecte de données sur la QVLS s'est effectuée à l'aide du questionnaire SF-36v2. Dans l'essai clinique ATTRACT, les changements observés au fil du traitement ne dépassent pas la différence minimale d'importance clinique ni dans le groupe du migalastat ni dans le groupe du TES. Aucune analyse évaluant s'il y a des changements d'importance clinique ou statistiquement significatifs entre les groupes après ajustement pour tenir compte des différences au moment de référence n'est présentée. Dans l'essai clinique FACETS, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le placebo et le migalastat dans les six premiers mois.

L'évaluation de la douleur repose sur les questions du volet de la gravité de la douleur du BPI. Dans l'essai clinique ATTRACT, les changements sur ce plan ne dépassent pas la différence minimale d'importance clinique ni dans le groupe du migalastat ni dans le groupe du TES. L'essai ne fait pas état de comparaisons entre les groupes. Dans l'essai clinique FACETS, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le placebo et le migalastat quant aux changements observés à l'évaluation de la douleur selon le BPI dans les six premiers mois.

Dans l'essai clinique FACETS, le pourcentage de patients qui ont moins de diarrhée au terme de six mois est plus grand dans le groupe du migalastat (38 %) que dans le groupe du placebo (9 %), et il y a une différence statistiquement significative entre les deux groupes sur le plan des scores dans ce domaine ($-0,3$ pour le migalastat versus $0,2$ pour le placebo, $P < 0,05$).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

Dans l'essai clinique ATTRACT, la majorité des patients (94 % à 95 %) des deux groupes, migalastat et TES, ont subi un événement indésirable apparu au traitement (EIAT). Les événements indésirables les plus fréquents sont la rhinopharyngite et la céphalée, et leur fréquence est semblable dans les deux groupes.

Dans l'essai clinique FACETS, la majorité des patients (91 %) des deux groupes, migalastat et placebo, ont subi un EIAT. Les plus fréquents sont la céphalée et la rhinopharyngite, et ces deux effets sont plus fréquents dans le groupe du migalastat (respectivement 35 % et 18 %) que dans le groupe du placebo (21 % et 6 %).

Dans l'essai clinique ATTRACT, aucun patient ne cesse le traitement pour cause d'un EIAT durant la période de traitement à répartition aléatoire de 18 mois. Dans l'essai clinique FACETS, aucun patient du groupe du migalastat ne cesse le traitement pour cause d'un EIAT et un patient (3 %) du groupe du placebo abandonne le traitement pour cause d'un EIAT durant la période à double insu (six mois).

Les événements indésirables graves (EIG) sont moins fréquents dans le groupe du migalastat que dans le groupe du TES (19 % versus 33 %) dans l'essai clinique ATTRACT. L'EIG le plus courant est l'aggravation de l'insuffisance cardiaque chronique, à quatre reprises pour un patient en TES. Trois patients traités par le migalastat ont connu un épisode de douleur thoracique. L'on rapporte deux cas d'obésité morbide dans le groupe du migalastat.

Dans l'essai clinique FACETS, les EIG sont moins fréquents dans le groupe du migalastat (6 %) que dans le groupe du placebo (12 %). Deux patients du groupe du migalastat ont subi un EIG durant la période à double insu (six mois), un hématome après une intervention pour l'un, une hydronéphrose pour l'autre, les deux événements étant jugés sans lien avec le médicament à l'étude.

Aucun décès ne survient durant les essais cliniques ni durant les études de prolongation en mode ouvert.

Cout et rapport cout/efficacité

Le migalastat est offert en capsules à 123 mg au prix de 1 700 \$ la capsule. La posologie recommandée est de 123 mg tous les deux jours; le cout annuel du traitement s'élève à 310 250 \$ par patient.

Le fabricant a soumis une analyse cout/utilité comparant le migalastat à un comparateur mixte combinant deux TES (agalsidase alfa et agalsidase bêta) chez des patients âgés de 49 ans, l'âge moyen des participants de l'essai clinique ATTRACT. L'horizon temporel de la modélisation est de 50 ans divisé en cycles annuels. La modélisation adopte la perspective du système public de soins de santé au Canada. Le fabricant postule que le migalastat et le TES mixte s'équivalent sur la foi des résultats de l'essai clinique ATTRACT. Les taux d'événements indésirables proviennent eux aussi de cet essai clinique. Les coefficients de pondération des patients sont tirés de données inédites de l'organisme Canadian Fabry Disease Initiative. Le fabricant indique que le migalastat est l'option dominante (associée à des économies de 350 953 \$ et à un gain de 1,01 année de vie ajustée en fonction de la qualité [AVAQ]) par rapport aux TES.

Le PCEM a cerné plusieurs aspects de l'analyse soumise qui en limitent la portée; le principal tient à l'incertitude quant à l'efficacité clinique du migalastat. Dans son rapport d'examen clinique, le PCEM note que, dans l'essai clinique FACETS comparatif avec placebo, le migalastat ne satisfait pas le principal critère d'évaluation dans la population vue sous l'angle de l'intention de traiter et que l'efficacité clinique comparative du migalastat et du TES selon l'essai clinique ATTRACT est incertaine en raison des vastes IC, des problèmes de déséquilibre entre les groupes sur le plan des caractéristiques démographiques et de l'attrition. Et il y a aussi les limites que voici : le recours à un TES mixte comme comparateur, ce qui n'est pas approprié; l'hypothèse au sujet de la désutilité associée au TES en perfusion qui est éminemment incertaine, comme l'est l'hypothèse de l'ampleur du décrétement d'utilité; le fait que l'analyse probabiliste ne tienne pas compte d'une distribution du poids, ce qui a une influence sur la dose du TES qui est calculée en fonction du poids du patient. Le PCEM a également relevé des erreurs de calcul dans le modèle quant au cout annuel du migalastat, le cout pondéré du TES et de la désutilité associée à la dyspnée, qui favorise le migalastat.

Dans ses propres analyses, le PCEM compare le migalastat à chacun des TES individuellement dans deux scénarios (avec ou sans désutilité en raison de la voie d'administration) et il corrige les erreurs décelées dans le modèle. Bien que le migalastat domine l'agalsidase bêta, il est associé à des rapports cout/utilité différentiels qui dépassent les 200 000 \$ l'AVAQ comparativement à l'agalsidase alfa. Toutefois, les résultats varient selon les hypothèses au sujet de l'effet clinique comparatif et de la désutilité due à la perfusion. D'après les essais cliniques FACETS et ATTRACT, le PCEM juge dans son rapport d'examen clinique que l'effet d'importance clinique du migalastat est incertain. Le cout du traitement par le migalastat à raison de 123 mg tous les deux jours comparativement à celui du TES (dose recommandée dans la monographie) dépend du prix du traitement comparateur et du poids du patient. Selon le prix indiqué et le prix courant des TES, chez le patient pesant 75 kg, le traitement par le migalastat revient à un cout annuel (310 250 \$) supérieur à celui de l'agalsidase alfa (299 821 \$), mais inférieur à celui de l'agalsidase bêta (312 186 \$).

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 13 décembre 2017

Absences

Deux membres du CCEM sont absents.

Conflits d'intérêts

Aucun