



RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

VÉLAGLUCÉRASE ALFA (VPRIV – Shire Human Genetic Therapies Inc.) Indication : la maladie de Gaucher

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que la vélaglucérase alfa soit inscrite sur la liste des médicaments assurés des provinces et des territoires qui couvrent l'imiglucérase, dans le traitement de la maladie de Gaucher lorsqu'elle s'avère une option rentable.

Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique de petite envergure (N = 35), comparatif, randomisé (ECR) et à double insu, constate que la vélaglucérase alfa n'est pas inférieure à l'imiglucérase, sur la foi de l'amélioration de la concentration d'hémoglobine moyenne, dans le traitement de la maladie de Gaucher.
2. La vélaglucérase alfa est moins coûteuse que l'imiglucérase (sous réserve de la dose et du poids du patient).

À souligner :

1. Du point de vue du coût unitaire, la vélaglucérase alfa à 4,89 \$ l'unité coûte moins cher que l'imiglucérase dont le prix est de 6,15 \$ l'unité. Toutefois, si l'on tient compte du gaspillage possible et de la présentation d'imiglucérase, soit des flacons de 200 U et de 400 U, par opposition aux seuls flacons de 400 U pour ce qui est de la vélaglucérase alfa, l'imiglucérase peut se révéler plus économique selon la dose calculée en fonction du poids du patient (p. ex., l'enfant qui pèse moins de 10 kg pour qui la dose ira de 45 U à 60 U/kg).
2. Le Comité souligne que la vélaglucérase alfa ne représente pas une solution de rechange à l'imiglucérase lorsque celle-ci est inefficace.

Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation de la vélaglucérase alfa en tant qu'enzymothérapie substitutive à long terme dans le traitement de la maladie de Gaucher chez l'enfant ou l'adulte. Le médicament se vend en flacons à usage unique de 400 unités de poudre lyophilisée stérile. La posologie recommandée par Santé Canada est de 60 U/kg en perfusion intraveineuse de 60 minutes toutes les deux semaines.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Synthèse des constatations du CCCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une étude méthodique d'ECR à double insu sur la vélaglucérase alfa, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

Essais cliniques

L'étude méthodique porte sur un ECR à double insu mené auprès de personnes atteintes de la maladie de Gaucher. L'étude HGT-GCB-039, désignée ci-après étude 039, est une étude multinationale de neuf mois destinée à déterminer la non-infériorité de la vélaglucérase alfa à la dose de 60 U/kg en perfusion intraveineuse toutes les deux semaines par rapport à l'imiglucérase à raison de 60 U/kg en perfusion intraveineuse toutes les deux semaines. Elle prévoit la répartition aléatoire des 35 participants dans ces deux groupes d'intervention. La plupart des participants n'ont jamais été traités encore et ils présentent une légère anémie et soit de la thrombopénie, soit de la mégalosplanchnie. Dans chacun des groupes d'intervention, 6 % des patients abandonnent l'essai durant le traitement.

Les limites de l'étude ont trait à la petite taille de l'échantillon, à la distribution inégale des enfants de moins de sept ans dans les groupes d'intervention et à l'absence de justification du choix de la marge de non-infériorité. En outre, l'étude n'exigeait pas de ses participants qu'ils manifestent des symptômes de la maladie, de sorte que ses résultats ne reflètent peut-être pas la réponse à la vélaglucérase alfa de personnes symptomatiques.

Critères de jugement

Le PCEM a précisé les critères de jugement au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères suivants : des paramètres hématologiques dont la concentration de l'hémoglobine et la numération plaquettaire, la variation de la taille du foie et de la rate, la qualité de vie, les effets indésirables graves et les effets indésirables. La variation absolue moyenne de la concentration d'hémoglobine du moment de référence à la semaine 41 constitue le principal critère de jugement de l'essai clinique. Celui-ci est conçu de telle sorte que la vélaglucérase alfa est jugée non inférieure à l'imiglucérase du point de vue du principal critère de jugement lorsque la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) unilatéral à 97,5 % de la différence absolue entre les traitements est supérieure à -1 g/dl.

À l'évidence, l'essai clinique ne se penche pas sur les paramètres d'importance aux yeux du groupe de patients que sont les complications osseuses, la douleur et la fatigue.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- Dans la population considérée selon le principe de l'intention de traiter, la concentration d'hémoglobine moyenne s'améliore du moment de référence à la semaine 41 dans les deux groupes d'intervention, passant de 11,5 à 13,1 g/dl dans le groupe de la vélaglucérase alfa et de 10,5 à 11,9 g/dl dans le groupe de l'imiglucérase. Les chercheurs déterminent que la

vélaglucérase alfa est non inférieure à l'imiglucérase (marge de non-infériorité de -1 g/dl) sur la foi de la différence entre les traitements : différence moyenne (DM) de 0,136 g/dl; IC à 95 % : -0,596 à 0,867. L'essai démontre également la non-infériorité de la vélaglucérase dans la population telle qu'elle est prévue dans le protocole.

- Du moment de référence à la semaine 41, la numération plaquettaire a augmenté respectivement de 77,2 % et de 110,7 % dans les groupes de la vélaglucérase alfa et de l'imiglucérase; les différences entre les traitements n'ont pas de portée statistique.
- Les deux traitements ont produit une baisse d'importance clinique du volume normalisé selon le poids du foie et de la rate dans la période allant du moment de référence à la semaine 41 (foie : -1,1 % et -1,3 % pour l'imiglucérase et la vélaglucérase; rate : -2,5 % et -1,3 % pour l'imiglucérase et la vélaglucérase); les différences entre les traitements n'ont pas de portée statistique.
- Il n'y a pas d'amélioration notable de la qualité de vie dans les deux groupes d'intervention selon le questionnaire sur la santé SF-36, ni selon les volets de la santé physique et de la santé mentale de ce questionnaire.
- L'étude est trop brève pour évaluer vraiment la diminution des complications osseuses qui altèrent énormément la qualité de vie des malades, d'après les observations des groupes de patients.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Les patients éprouvant un effet indésirable grave sont plus nombreux dans le groupe de la vélaglucérase alfa que dans le groupe de l'imiglucérase, plus précisément trois participants du premier groupe par rapport à aucun dans l'autre. La dermatite allergique, des convulsions mettant en péril la vie de la personne et la thrombopénie sont les effets indésirables graves imputés à la vélaglucérase alfa.
- Personne, ni dans le groupe de la vélaglucérase, ni dans le groupe de l'imiglucérase, n'a mis un terme à sa participation à l'essai clinique pour cause d'effet indésirable.
- L'arthralgie, la pyrexie, la grippe, la rhinopharyngite et la céphalée sont les effets indésirables les plus fréquents dans les deux groupes.

Coût et rentabilité

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant compare la vélaglucérase alfa et l'imiglucérase dans le traitement de la maladie de Gaucher. Les données probantes cliniques à l'appui de cette analyse proviennent de l'étude 039 qui démontre la non-infériorité de la vélaglucérase par rapport à l'imiglucérase quant à la variation de la concentration d'hémoglobine.

Le coût annuel moyen du traitement par la vélaglucérase alfa va de 50 830 \$ à 609 960 \$ selon le poids du malade (gamme de 20 à 80 kg) et la dose du médicament (gamme de 30 à 60 U/kg). Par rapport à l'imiglucérase, seul autre médicament offert au Canada dans l'enzymothérapie substitutive en vue du traitement de la maladie de Gaucher, l'emploi de la vélaglucérase alfa pourrait se traduire par une hausse de coût de 5 720 \$ ou par des économies de 157 560 \$ par patient par an, selon la dose et l'ampleur du gaspillage le cas échéant.

Observations de groupes de patients :

Voici le résumé des observations transmises par un groupe de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

Programme commun d'évaluation des médicaments

- Le groupe souligne que les complications osseuses de la maladie de Gaucher représentent l'aspect de la maladie qui a le plus de répercussions sur la qualité de vie. En outre, les symptômes physiques, telles la douleur et la fatigue, occasionnent une énorme souffrance et compromettent la capacité d'occuper un emploi et de s'adonner à des activités de loisir.
- La pénurie d'imiglucérase récente due à la fermeture d'une usine de fabrication en 2009 a provoqué des interruptions de traitement et engendré une grande détresse chez les patients. Ceux-ci s'attendent à ce que la vélaglucérase alfa constitue une solution de rechange à l'imiglucérase efficace qui les protégerait en cas d'approvisionnement problématique.

Autres sujets de discussion :

- Bien que la vélaglucérase alfa exerce apparemment un effet bénéfique sur le plan des paramètres hématologiques et de l'hépatosplénomégalie, ces aspects de la maladie de Gaucher n'engendrent pas une morbidité importante à moins que l'anémie ou la mégalosplanchnie ne soit marquée. L'effet de la vélaglucérase sur l'espérance de vie est inconnu.

Membres du CCCEM présents :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle et Yvonne Shevchuk, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

Membres du CCCEM absents :

D^{re} Anne Holbrook (vice-présidente).

Conflits d'intérêts :

Les membres du CCCEM n'ont pas de conflits d'intérêts à déclarer concernant cette présentation.

À propos du présent document :

Le CCCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation paraissent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation du CCCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

Programme commun d'évaluation des médicaments

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.

Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMTS prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMTS ne peut pas cependant garantir : 1) que la version française de ce document soit en tout point de vue une traduction exacte et complète de la version anglaise ou 2) que la version française de ce document ne puisse pas prêter à une interprétation différente de celle de la version officielle anglaise.

Programme commun d'évaluation des médicaments