



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

TALIGLUCÉRASE ALPHA (Elelyso — Pfizer Canada inc.) Indication : la maladie de Gaucher

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire la taliglucérase alpha sur la liste des médicaments assurés dans le traitement enzymatique substitutif de longue durée de la maladie de Gaucher de type 1 chez l'enfant ou l'adulte ou dans le traitement des manifestations hématologiques de la maladie de Gaucher de type 3 chez l'enfant.

Motifs de la recommandation :

1. Bien que les quatre études examinées ici (001 [N = 33], 002 [N = 33], 004 [N = 59] et 005 [N = 11]) constatent que la taliglucérase alpha amène une amélioration sur le plan de paramètres hématologiques et du volume de la rate et du foie, ces études voient leur portée limitée par leur mode ouvert d'administration du médicament à l'étude, l'absence de groupe comparateur et la relative brièveté du suivi. Au vu de ces limites, le Comité en arrive à la conclusion que les avantages cliniques de la taliglucérase alpha dans le traitement de la maladie de Gaucher sont pour le moins incertains.
2. En l'absence de comparaisons directes, le Comité a pris en considération la comparaison indirecte présentée par le fabricant. Toutefois, plusieurs aspects de cette comparaison naïve point par point en parallèle, qui ne fait pas état de données statistiques en bonne et due forme ou d'estimation des effets relatifs, en restreignent grandement la portée.
3. En définitive, le Comité estime que, par insuffisance de preuves, il est impossible d'évaluer les avantages cliniques de la taliglucérase alpha par comparaison avec d'autres thérapies enzymatiques substitutives indiquées dans le traitement de la maladie de Gaucher au Canada (vélaglucérase alpha et imiglucérase).

À souligner :

- Deux autres options thérapeutiques sont offertes dans le traitement enzymatique substitutif de la maladie de Gaucher au Canada; la taliglucérase alpha ne viendrait donc pas combler un besoin clinique pressant insatisfait jusqu'à maintenant.
- En raison de l'insuffisance de preuves, l'on ne peut évaluer l'effet de la taliglucérase alpha sur la prévention des crises osseuses (douleurs osseuses parfois atroces), aspect d'importance aux yeux du groupe de défense des intérêts des patients.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Contexte :

La taliglucérase alpha est une forme recombinante de la glucocérébrosidase humaine qui catalyse la dégradation du glycolipide glucocérébroside et réduit son accumulation dans les organes et les tissus. La taliglucérase alpha remplace l'enzyme déficiente dans la maladie de Gaucher, principalement dans les macrophages. Elle est indiquée dans le traitement enzymatique substitutif de longue durée de la maladie de Gaucher de type 1 chez l'adulte et l'enfant (2 à 17 ans) et dans le traitement des manifestations hématologiques de la maladie de Gaucher de type 3 chez l'enfant.

La taliglucérase alpha se présente sous forme de poudre lyophilisée stérile dans un flacon à usage unique renfermant 200 unités (U); après reconstitution, la solution est destinée à la perfusion intraveineuse. La dose initiale va de 30 à 60 U/kg en perfusion intraveineuse pendant une à deux heures toutes les deux semaines.

Résumé des éléments pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : l'examen méthodique d'essais cliniques comparatifs et randomisés et d'études pivots sur la taliglucérase alpha, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes atteintes de la maladie de Gaucher et de leurs aidants.

Observations de patients

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

- La maladie de Gaucher se manifeste à divers degrés de gravité selon le patient; elle a des répercussions physiques, émotionnelles, sociales et financières multiples. Dans certains cas, les symptômes sont légers et le traitement est superflu, tandis que dans d'autres, la maladie plus grave se manifeste par de la douleur osseuse, la dégénérescence articulaire, des fractures spontanées, de la nécrose osseuse et une organomégalie (foie et rate) marquée occasionnant une gêne et une distension abdominales. Des patients sont couramment aux prises avec des crises osseuses, soit des douleurs osseuses atroces, pouvant mener à l'hospitalisation.
- Les répercussions psychologiques de la maladie de Gaucher peuvent être dévastatrices pour le patient et ses aidants. La baisse de résistance ou de vitalité, la douleur fréquente et l'immobilité peuvent avoir un impact majeur sur la carrière et la vie sociale des patients, des aidants et des familles. Les enfants et les adolescents sont soucieux de l'image qu'ils projettent et les taquineries au sujet de leur apparence peuvent miner leur estime d'eux-mêmes.
- Le groupe de défense des patients souhaiterait que d'autres options thérapeutiques soient offertes dans le traitement de la maladie de Gaucher en particulier pour les patients dont le traitement actuel provoque des effets indésirables; en outre, s'il y avait pénurie de médicaments, il y aurait des solutions de rechange.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM porte sur les études que voici :

- Les études 001 et 005 : essais cliniques multicentriques, à double insu, randomisés et non comparatifs évaluant deux doses de taliglucérase alpha (30 et 60 U/kg) administrée à des patients jamais traités encore. L'étude 001 (N = 33) qui dure neuf mois a recruté des adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1, alors que l'étude 005 (N = 11) dure 12 mois et a recruté des enfants atteints de la maladie de Gaucher de type 1 ou 3. Le médicament est administré toutes les deux semaines.
- L'étude 002 en mode ouvert dont l'objectif consiste à évaluer la stabilité du passage de l'imiglucérase à la taliglucérase alpha chez des adultes (n = 28) et des enfants (n = 5) atteints de la maladie de Gaucher de type 1 dont l'état est stable. La taliglucérase alpha est administrée toutes les deux semaines à une dose équivalant à celle de l'imiglucérase.
- L'étude 004 (N = 59) en mode ouvert dont l'objectif consiste à évaluer la sureté du traitement par la taliglucérase alpha chez des adultes atteints de la maladie de Gaucher traités auparavant par l'imiglucérase. L'étude s'étend sur une période pouvant aller jusqu'à 33 mois, comprenant une phase obligatoire de 9 mois et une phase supplémentaire de 24 mois ou jusqu'à ce que l'autorisation de commercialisation soit accordée. La taliglucérase alpha est administrée toutes les deux semaines à une dose équivalant à celle de l'imiglucérase.

Dans son examen méthodique, le PCEM résume également les constatations de l'étude 003, phase de prolongation des études 001 et 002.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les résultats d'intérêt aux fins d'évaluation de l'efficacité dans le protocole de son examen méthodique :

- La taille de la rate et du foie – Mesurée à l'imagerie par résonance magnétique selon un protocole standard d'acquisition des images qui sont interprétées par deux radiologistes indépendamment l'un de l'autre à un service d'imagerie central. Les tailles normales de la rate et du foie sont estimées respectivement à 2 ml/kg et à 25 ml/kg.
- La variation de la valeur initiale de paramètres hématologiques : taux d'hémoglobine et numération plaquettaire.
- La variation de la valeur initiale de biomarqueurs : chitotriosidase et chimiokine CC ligand 18 (CCL18).
- L'atteinte osseuse évaluée comme suit :
 - Absorptiométrie à rayons X en double énergie (DEXA) — technique de mesure de la densité minérale osseuse (DMO). Le score T illustre la comparaison entre les résultats de l'examen DEXA et la DMO théorique de l'adulte de 30 ans bien portant, alors que le score z compare les résultats de l'examen DEXA à la DMO de personnes de même sexe et groupe d'âge.
 - Imagerie de déplacement chimique quantitative — Technique utilisée pour quantifier la réaction de la moelle osseuse (contenu lipidique) au traitement enzymatique substitutif de la maladie de Gaucher.
- La croissance de l'enfant – Mesure de sa taille et de son poids.
- Le questionnaire Child Health Questionnaire Parent Form 28 (CHQ-PF28) — Instrument d'évaluation de la qualité de vie de l'enfant dans les quatre dernières semaines sous les angles de la cohésion familiale, de la santé en général, de la capacité fonctionnelle

physique et de l'estime de soi. La somme des notes produit des échelles (scores normalisés) allant de 0 à 100 où 0 est l'état le pire et 100 l'état le mieux.

- Les incidents indésirables dans l'ensemble, les incidents indésirables graves, les abandons pour cause d'effets indésirables et les effets néfastes notables.

Voici les principaux objectifs des études :

- Étude 001 : Évaluer l'efficacité de la taliglucérase alpha en fonction de la diminution en pourcentage de la taille de la rate en neuf mois.
- Étude 002 : Évaluer la stabilité clinique sur la foi de la numération plaquettaire, du taux d'hémoglobine et de la taille de la rate et du foie au terme de neuf mois.
- Étude 004 : Évaluer la sureté du passage de l'imiglucérase à la taliglucérase alpha.
- Étude 005 : Évaluer l'efficacité de la taliglucérase alpha en fonction de la variation médiane en pourcentage du taux d'hémoglobine en 12 mois.

Efficacité

- Dans l'étude 001, le taux d'hémoglobine s'améliore dans une proportion statistiquement significative (par rapport à sa valeur initiale) dans les deux groupes de la taliglucérase alpha, à la dose de 30 U/kg ($P = 0,0010$) et à la dose de 60 U/kg ($P < 0,0001$), sans différence statistiquement significative entre les deux groupes ($P = 0,719$). La variation moyenne du taux initial (écart type [ÉT]) va comme suit :
 - Étude 001 : 1,6 g/dl (1,4) à la dose de 30 U/kg et 2,2 g/dl (1,4) à la dose de 60 U/kg.
 - Étude 002 : -0,2 g/dl (0,7) chez les adultes et 0,4 g/dl (1,4) chez les enfants.
 - Étude 004 : 0,5 g/dl (1,2).
 - Étude 005 : 1,4 g/dl (1,3) à la dose de 30 U/kg et 1,6 g/dl (0,7) à la dose de 60 U/kg.
- La numération plaquettaire s'améliore dans une mesure statistiquement significative par rapport à la valeur initiale dans le groupe du médicament à la dose de 60 U/kg de l'étude 001 ($P = 0,0031$), mais pas dans le groupe du médicament à la dose de 30 U/kg ($P = 0,0460$; $\alpha = 0,025$). Il y a une différence statistiquement significative entre les deux groupes ($P < 0,042$). La variation moyenne de la valeur initiale (ÉT) va comme suit :
 - Étude 001 : 11 427/mm³ (20 214) à la dose de 30 U/kg et 41 494/mm³ (47 063) à la dose de 60 U/kg.
 - Étude 002 : -2 527/mm³ (29 871) chez les adultes et 12 813/mm³ (43 756) chez les enfants.
 - Étude 004 : 29 205/mm³ (30 266).
 - Étude 005 : 45 500/mm³ (52 884) à la dose de 30 U/kg et 72 600/mm³ (59 197) à la dose de 60 U/kg.
- Dans l'étude 001, on note une amélioration statistiquement significative quant à la taille de la rate par rapport à la valeur initiale dans les deux groupes (30 U/kg et 60 U/kg) ($P < 0,0001$ dans les deux cas), sans différence statistiquement significative entre les groupes ($P = 0,060$). La variation moyenne en pourcentage de la valeur initiale (ÉT) va comme suit :
 - Étude 001 : -26,91 % (7,79) à la dose de 30 U/kg et -38,01 % (9,38) à la dose de 60 U/kg.
 - Étude 002 : -7,6 % (13,3) chez les adultes et -6,6 % (15,6) chez les enfants.
 - Étude 005 : -28,6 % (21,5) à la dose de 30 U/kg et -41,1 % (13,8) à la dose de 60 U/kg.

- Dans l'étude 001, on note une amélioration statistiquement significative quant à la taille du foie par rapport à la valeur initiale dans les deux groupes (30 U/kg : $P < 0,0041$ et 60 U/kg : $P < 0,0001$), sans différence statistiquement significative entre les groupes ($P = 0,349$). La variation moyenne en pourcentage de la valeur initiale (ÉT) va comme suit :
 - Étude 001 : $-10,48\%$ (11,27) à la dose de 30 U/kg et $-11,11\%$ (6,68) à la dose de 60 U/kg.
 - Étude 002 : $-3,5\%$ (8,1) chez les adultes et $2,4\%$ (6,8) chez les enfants.
 - Étude 005 : $-6,3\%$ (8,5) à la dose de 30 U/kg et $-14,0\%$ (9,0) à la dose de 60 U/kg.
- Dans l'étude 001, le taux de chitotriosidase s'améliore dans une mesure statistiquement significative par rapport à la valeur initiale dans le groupe du médicament à la dose de 30 U/kg ($P < 0,0001$) et dans le groupe du médicament à la dose de 60 U/kg ($P = 0,0016$). La variation moyenne du taux initial (ÉT) va comme suit :
 - Étude 001 : $-13\,264$ nmol/ml/h (8 378,2) à la dose de 30 U/kg et $-12\,165$ nmol/ml/h (12 064) à la dose de 60 U/kg.
 - Étude 002 : $-1\,206$ nmol/ml/h (1 685) chez les adultes et $-1\,877$ nmol/ml/h (2 425) chez les enfants.
 - Étude 005 : $-13\,210$ nmol/ml/h (9 811,6) à la dose de 30 U/kg et $-20\,528$ nmol/ml/h (8 715,4) à la dose de 60 U/kg.
- La variation moyenne du taux initial de CCL18 (ÉT) va comme suit :
 - Étude 002 : $-6,6\%$ (19,3) chez les adultes et $-4,4\%$ (37,3) chez les enfants.
 - Étude 005 : $-50,6\%$ (19,4) à la dose de 30 U/kg et $-52,6\%$ (22,5) à la dose de 60 U/kg.
- Dans l'étude 005, la variation moyenne de la taille et du poids (ÉT) va comme suit :
 - Taille : $4,2\%$ (2,2) à la dose de 30 U/kg et $7,6\%$ (2,1) à la dose de 60 U/kg.
 - Poids : $9,6\%$ (7,0) à la dose de 30 U/kg et $14,7\%$ (5,7) à la dose de 60 U/kg.
 - Âge anatomique à la radiographie : $1,9$ an (1,4) à la dose de 30 U/kg et $1,4$ an (0,3) à la dose de 60 U/kg.
- Les études 001 et 005 évaluent l'atteinte osseuse par un examen DEXA, mais les échantillons sont de petite taille et l'on ne procède à aucune induction statistique. Dans l'étude 001, la variation du score QCSI en 9 mois est de 0,0700 dans le groupe du médicament à la dose de 30 U/kg et de 0,1225 dans le groupe du médicament à la dose de 60 U/kg. Dans les 2 études, la variation des scores z, des scores t et de la DMO par rapport aux valeurs initiales est inférieure à 0,7 point à tous les sites osseux.
- L'étude 005 évalue la qualité de vie à l'aide du questionnaire CHQ-PF28. La santé en général s'améliore sur le plan numérique par rapport à l'état initial dans les deux groupes d'intervention en 12 mois, mais les échantillons sont de petite taille et l'on ne procède à aucune induction statistique.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Les proportions de patients ayant subi un incident indésirable grave à tout le moins vont comme suit :
 - Étude 001 : 0 % dans les deux groupes.
 - Étude 002 : 11,5 % des adultes et 0 % des enfants.
 - Étude 004 : 3,4 % des patients du groupe soumis à l'évaluation de l'innocuité.
 - Étude 005 : 0 % du groupe à la dose de 30 U/kg et 20,0 % du groupe à la dose de 60 U/kg.

- Les proportions de patients ayant subi un incident indésirable ou plus vont comme suit :
 - Étude 001 : 75,0 % du groupe à la dose de 30 U/kg et 68,8 % du groupe à la dose de 60 U/kg.
 - Étude 002 : 96,2 % des adultes et 80,0 % des enfants.
 - Étude 004 : 91,4 % des patients du groupe soumis à l'évaluation de l'innocuité.
 - Étude 005 : 83,3 % du groupe à la dose de 30 U/kg et 100,0 % du groupe à la dose de 60 U/kg.
- Les incidents indésirables les plus fréquents sont la céphalée (occurrence totale de 19,7 %), l'arthralgie (16,7 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (14,4 %) et la rhinopharyngite (12,9 %). L'on ne note pas d'occurrence accrue d'un incident en particulier dans un groupe mais pas dans l'autre.
- Les proportions d'abandons pour cause d'effets indésirables vont comme suit :
 - Étude 001 : 6,3 % dans chacun des groupes.
 - Étude 002 : 0 %.
 - Étude 004 : 3,4 % des patients du groupe soumis à l'évaluation de l'innocuité.
 - Étude 005 : 0 %.
- Les réactions liées à la perfusion et les réactions d'hypersensibilité sont le lot respectivement de 5,3 % et de 4,5 % des patients. Aucun cas d'anaphylaxie n'a été rapporté, toutes études confondues.
- Chez 22,7 % des patients, toutes études confondues, le test de détection d'anticorps contre la taliglucérase alpha est positif.

Cout et rentabilité

L'analyse coûts/conséquences du fabricant couvre un horizon temporel d'un an dans la perspective du système de santé public au Canada et compare la taliglucérase alpha à d'autres thérapies enzymatiques substitutives (imiglucérase et vélaglucérase alpha) et à l'absence de traitement enzymatique substitutif dans la prise en charge de la maladie de Gaucher de type 1 ou 3. Les coûts pris en compte sont le coût d'acquisition des médicaments, le coût de prise en charge des incidents indésirables et celui de la chirurgie. Quoiqu'il ne le mentionne pas dans son évaluation pharmacoéconomique, le fabricant précise dans sa lettre d'accompagnement qu'il demande le remboursement de son médicament par les provinces qui couvrent déjà des thérapies enzymatiques de substitution. L'analyse postule que les coûts d'administration sont les mêmes pour tous les traitements enzymatiques substitutifs. Le fabricant a mis sur pied un programme de soutien des patients qui comprend l'administration du médicament. Les données sur l'efficacité et l'innocuité comparatives des médicaments proviennent de deux examens méthodiques, alors que les données sur l'efficacité des soins en l'absence de traitement enzymatique substitutif s'inspirent de registres cliniques. L'information sur les incidents indésirables est tirée de la monographie des médicaments et des données du fabricant concernant la taliglucérase alpha. Le fabricant indique que l'ensemble des coûts annuels reliés au traitement par la taliglucérase alpha (337 725 \$) est inférieur au total des coûts liés à la vélaglucérase alpha (510 627 \$) ou à l'imiglucérase (640 178 \$), mais supérieur au total des coûts relatifs aux soins sans traitement enzymatique substitutif (1 578 \$).

Le PCEM a relevé certains aspects de l'analyse pharmacoéconomique du fabricant qui en limitent la portée :

- Absence d'information comparative sur la taliglucérase alpha et les deux autres options offertes dans le traitement enzymatique substitutif de la maladie de Gaucher.

- L'incertitude quant à l'établissement des couts liés aux effets néfastes comparatifs.
- L'incertitude à propos des critères de remboursement et de leur applicabilité par tous les régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.
- La brièveté de l'horizon temporel alors qu'il s'agit d'une maladie aux répercussions à long terme.
- L'analyse comparative au cœur de l'évaluation économique du fabricant fait abstraction des données ayant trait à la maladie de Gaucher de type 3 et aux enfants.
- Deux analyses cout-efficacité publiées au sujet du traitement enzymatique substitutif dans la prise en charge de la maladie de Gaucher ont été repérées, mais le fabricant ne s'en inspire pas pour présenter une analyse cout-efficacité.

Étant donné l'absence d'information clinique comparative sur la taliglucérase alpha par rapport aux autres thérapies enzymatiques substitutives offertes, impossible de savoir si, sur le plan clinique, elle se comporte de la même manière qu'elles; en outre, l'évaluation économique présentée ne permet pas d'évaluer la rentabilité de la taliglucérase alpha dans les provinces et les territoires qui ne remboursent pas les thérapies enzymatiques substitutives. Au prix indiqué de 3,24 \$ l'unité, la taliglucérase alpha coute moins cher que les autres options offertes dans le traitement enzymatique substitutif (4,89 \$ à 6,15 \$).

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- Dans ses observations, le groupe de patients précise que les crises osseuses sont l'un des plus importants sujets de préoccupation pour les patients atteints de la maladie de Gaucher; les études examinées ici n'offrent pas suffisamment d'information pour évaluer l'efficacité de la taliglucérase alpha dans la prévention de ces épisodes.
- En l'absence de comparaisons directes, le PCEM a résumé et évalué trois examens méthodiques comparant la taliglucérase alpha à d'autres options thérapeutiques dans le traitement de la maladie de Gaucher. Deux de ces examens proviennent du fabricant qui a proposé ainsi une comparaison naïve point par point en parallèle des thérapies enzymatiques substitutives offertes à l'heure actuelle; ces deux examens sont marqués de nombreuses lacunes méthodologiques. Les trois examens méthodiques concluent à l'absence de différences entre les diverses options des points de vue de l'efficacité et de l'innocuité; toutefois, les preuves sont de qualité limitée et la question de l'efficacité et de l'innocuité comparatives de la taliglucérase alpha et des autres options thérapeutiques dans le traitement enzymatique substitutif demeure éminemment incertaine.
- Dans les études examinées ici, la taliglucérase alpha est administrée au vu et au su des participants, un aspect qui pourrait influencer sur les résultats ayant trait à des paramètres subjectifs (le questionnaire CHQ-PF28, par exemple).
- Aucun des essais cliniques dont il est question ici n'a recours à l'analyse selon l'intention de traiter, et les résultats pourraient s'en trouver biaisés. L'étude 004 en particulier prête flanc à ce biais, elle dont 29 % des patients ont cessé le traitement par la taliglucérase alpha avant la fin de la période d'évaluation de neuf mois prévue.

Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- Aucune étude ne compare directement la taliglucérase alpha et d'autres options thérapeutiques offertes dans le traitement enzymatique substitutif de la maladie de Gaucher au Canada.
- Les essais cliniques examinés ici ne comptent que peu d'enfants (n = 16).
- Seuls deux participants sont atteints de la maladie de Gaucher de type 3, et ils n'ont pas répondu au traitement (taliglucérase alpha à raison de 30 U/kg toutes les deux semaines).

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Absences :

Le 15 juillet 2015 : aucune

Le 21 octobre 2015 : aucune

Conflits d'intérêts :

Le 15 juillet 2015 : aucun

Le 21 octobre 2015 : aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, 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 la suppression de renseignements confidentiels.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

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.