

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

## Sommaire du rapport clinique

**ÉLIGLUSTAT (Cerdelga)**

(Sanofi Genzyme)

Indication : la maladie de Gaucher de type 1

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	1.0
Date de publication :	Aout 2017
Longueur du rapport :	10 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 d'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, 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, des territoires ou de fournisseurs d'information.

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.

<b>Médicament</b>	Éliglustat (Cerdelga)
<b>Indication</b>	Le traitement à long terme de la maladie de Gaucher de type 1 chez l'adulte métaboliseur lent, métaboliseur intermédiaire ou métaboliseur rapide, tel qu'il est déterminé par le génotypage du CYP2D6.
<b>Demande d'inscription</b>	Conformément à l'indication
<b>Fabricant</b>	Sanofi Genzyme

## Sommaire

### Introduction

La maladie de Gaucher est une maladie héréditaire de surcharge lysosomale à transmission autosomique récessive due à un déficit de l'enzyme glucocérébrosidase<sup>1</sup>. En raison de ce déficit, le substrat de l'enzyme, le glucocérébroside, s'accumule dans les macrophages du système réticuloendothélial, particulièrement dans la rate, le foie, la moelle osseuse, le squelette et les poumons. Les manifestations de la maladie sont multiples : anémie, thrombopénie, hépatosplénomégalie, retard de croissance chez l'enfant, maladie osseuse et taux accru de tumeurs malignes. La prévalence de la maladie de Gaucher dans le monde est d'environ un cas sur 50 000 à 100 000 personnes<sup>2,3</sup>. Variante non neuronopathique, la maladie de Gaucher de type 1 est la forme la plus fréquente de la maladie, comptant pour 95 % des cas<sup>1,4</sup>.

Deux types de pharmacothérapies sont utiles dans le traitement de la maladie de Gaucher : l'enzymothérapie de remplacement où l'enzyme lysosomale manquante ou défectueuse est remplacée et la thérapie de réduction du substrat dont l'objectif consiste à diminuer la production de glucocérébroside plutôt que d'accélérer son élimination<sup>1</sup>. L'éliglustat est un nouveau médicament qui agit par réduction du substrat en inhibant la glucosylcéramide synthétase; ce faisant, il réduit la synthèse de glucocérébroside<sup>5</sup>.

L'éliglustat est indiqué dans le traitement à long terme d'adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 qui sont des métaboliseurs lents, des métaboliseurs intermédiaires ou des métaboliseurs rapides, tel qu'il est déterminé par le génotypage du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). La posologie recommandée est de 84 mg une fois par jour par la voie orale chez les métaboliseurs lents et de 84 mg deux fois par jour chez les métaboliseurs intermédiaires ou rapides<sup>5</sup>. La capsule de 84 mg d'éliglustat équivaut à 100 mg de tartrate d'éliglustat<sup>5</sup>.

Le présent sommaire résume la revue systématique entreprise pour examiner les bénéfices et les effets néfastes de l'éliglustat en capsules de 84 mg dans le traitement à long terme de la maladie de Gaucher de type 1 chez les adultes métaboliseurs lents, intermédiaires ou rapides pour le CYP2D6.

### Résultats et interprétation

#### Études retenues

La revue systématique porte sur deux essais cliniques pivots de phase III qui satisfont les critères d'inclusion. L'étude ENGAGE est un essai clinique randomisé et à double insu évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'éliglustat comparativement au placebo chez des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 qui n'ont pas été traités encore (N = 40). Les participants sont répartis dans un rapport de 1:1 dans les groupes du tartrate d'éliglustat (50 à 100 mg deux fois par jour) et du placebo durant une période de 39 semaines. Le principal critère d'évaluation est la variation en pourcentage de la taille de la rate en 39 semaines. Les participants ont un âge moyen de 31,8 ans, ils sont de race blanche pour la très grande majorité (98 %) et ils présentent une thrombopénie (■) et une hépatosplénomégalie modérées ou graves.

L'étude ENCORE est un essai clinique randomisé en mode ouvert conçu pour évaluer la non-infériorité de l'éliglustat par rapport à l'imiglucérase dans le traitement de la maladie de Gaucher de type 1 chez des adultes traités par enzymothérapie de remplacement pendant trois ans à tout le moins et qui ont atteint les objectifs thérapeutiques (N = 160). Les patients sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 2:1 dans les groupes du tartrate d'éliglustat (50 mg à 150 mg deux fois par jour) et de l'imiglucérase (██████████). Le principal critère d'évaluation est la proportion de patients dont l'état demeure stable au terme de 52 semaines; la stabilité s'entend du taux d'hémoglobine qui ne diminue pas de plus de 15 g/l, de la numération plaquettaire qui ne diminue pas de plus de 25 %, de la taille de la rate (en multiples de la normale) qui n'augmente pas de plus de 25 % et de la taille du foie (en multiples de la normale) qui n'augmente pas de plus de 20 %. L'éliglustat est jugé non inférieur à l'imiglucérase si la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % de la différence de proportion de patients à l'état stable est dans la marge de non-infériorité de 25 % dans l'ensemble d'analyse prévu au protocole. Les participants ont un âge moyen de 37,5 ans, ils sont de race blanche pour la plupart (92 %) et 59 % ont été traités par enzymothérapie substitutive à une dose  $\geq$  35 U/kg toutes les deux semaines.

## Efficacité

Chez les patients jamais traités encore de l'étude ENGAGE, l'éliglustat amène une diminution statistiquement significative de la taille de la rate en 39 semaines de traitement comparativement au placebo (différence de variation en pourcentage : -30 %; IC à 95 % de -37 % à -23 %;  $P < 0,0001$ ). L'on note également une différence statistiquement significative entre l'éliglustat et le placebo pour ce qui est de la variation en pourcentage de la taille du foie (-6,6 %; IC à 95 % de -11,4 % à -1,9 %;  $P = 0,007$ ) et de la numération plaquettaire (41 %; IC à 95 % de 24 % à 58 %;  $P < 0,0001$ ), et pour ce qui est de la variation absolue du taux d'hémoglobine (12 g/l; IC à 95 % de 6 à 19 g/l,  $P = 0,0006$ ) (voir le tableau 1).

Chez les patients qui ont reçu un traitement et dont la maladie est bien maîtrisée, 85 % de ceux qui sont répartis dans le groupe de l'éliglustat voient leur état demeurer stable pendant 52 semaines comparativement à 94 % des patients répartis dans le groupe de l'imiglucérase, selon l'ensemble d'analyse prévu au protocole (différence absolue de -8,8 %; IC à 95 % de -17,6 % à 4,2 %). L'éliglustat se révèle non inférieur conformément au critère de non-infériorité établi par le fabricant, car la limite inférieure de l'IC à 95 % est en deçà de la marge de non-infériorité de 25 % déterminée au préalable. Cependant, rien dans la documentation n'appuie cette marge de non-infériorité, fondée sur une différence théorique entre l'enzymothérapie substitutive et le placebo<sup>6,7</sup>.

L'éliglustat remplit le critère de non-infériorité par rapport à l'imiglucérase quant à la variation en pourcentage du volume de la rate (-2,8 %; IC à 95 % de -8,1 à 2,5 %, ensemble d'analyse prévu au protocole) puisque la limite supérieure de l'IC à 95 % est inférieure à la marge de non-infériorité de 15 % dans l'essai clinique ENCORE. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'éliglustat et l'imiglucérase pour ce qui est de la variation en pourcentage de la taille du foie (-0,3 %; IC à 95 % de -3,3 % à 2,8 %) ou de la numération plaquettaire (2,8 %; IC à 95 % de -3,0 % à 8,5 %) et il n'y a pas de différence d'importance clinique quant à la variation absolue du taux d'hémoglobine (-3 g/l; IC à 95 % de -6 à -0,3). Les examinateurs du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS considèrent ces paramètres comme étant de nature exploratoire, car rien n'est fait pour contrôler l'erreur de type 1 par famille de comparaisons dans les multiples comparaisons.

Les deux essais cliniques ENGAGE et ENCORE examinent des indicateurs de substitution et des critères exploratoires. Le taux de chitotriosidase baisse de 44 % dans le groupe de l'éliglustat comparativement au groupe du placebo dans l'étude ENGAGE, et ce taux, au début de l'étude et la semaine 52, est semblable dans les groupes de l'éliglustat et de l'imiglucérase dans l'étude ENCORE (données descriptives seulement). Les deux essais cliniques ne disent rien sur la chimiokine CCL18 (ligand de chimiokine de CC 18), les laboratoires qui ont exécuté les analyses ayant éprouvé des problèmes de contrôle de la qualité.

Ni l'une ni l'autre des études ne sont conçues et n'ont la puissance suffisante pour déceler des différences entre les interventions sur le plan de la maladie osseuse, aspect important pour les patients selon les observations des groupes de défense de patients. Elles ne détectent pas de différence de densité minérale osseuse à la colonne vertébrale ou au fémur selon le résultat du test T ou l'écart réduit. Cependant, le clinicien expert consulté par le PCEM est d'avis que les essais cliniques sont trop brefs pour être en mesure de déceler des différences d'importance clinique pour ce qui est des manifestations osseuses de la maladie. L'on observe une réduction du score Bone Marrow Burden (mesure de l'infiltration de la moelle osseuse par les cellules de Gaucher) avec l'éliglustat comparativement au placebo (différence entre les moyennes des moindres carrés de -1,1; IC à 95 % de -1,7 à -0,4); toutefois, l'importance clinique de cette différence est incertaine. Un patient du groupe du placebo de l'étude ENGAGE a connu une crise

osseuse durant les 39 semaines de l'étude de même qu'un patient du groupe de l'imiglucérase de l'étude ENCORE durant les 52 semaines de l'étude; aucun patient traité par l'éliglustat n'a traversé de crise osseuse. Les deux essais cliniques comprennent une phase de prolongation ouverte au cours de laquelle les patients sont traités par l'éliglustat pendant une période médiane de 11 mois (ENGAGE) ou de 41 mois (ENCORE). Dans cette dernière étude, deux patients subissent une crise osseuse.

Les deux études ont recours au système de notation de la gravité de la maladie de Gaucher, indication de la lourdeur de la maladie. L'étude ENGAGE ne constate pas de différence d'importance clinique entre l'éliglustat et le placebo au terme de 39 semaines de traitement, la différence entre les moyennes des moindres carrés (-0,3 point) ne dépassant pas la différence minimale d'importance clinique de 3,17 rapportée dans la documentation. L'étude ENCORE fait état des notes selon le système de notation de la gravité de la maladie de Gaucher, mais pour [REDACTED] des patients, les valeurs sont manquantes et il n'y a pas de comparaisons statistiques entre les groupes.

La qualité de vie, critère exploratoire dans les deux essais cliniques, est évaluée à l'aide du questionnaire Short Form (36) Health Survey (SF-36). Dans l'étude ENGAGE, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'éliglustat et le placebo pour ce qui est des domaines ou du score des composantes principales, sauf en ce qui concerne le fonctionnement physique. Bien que l'étude ENCORE présente des données relatives au SF-36, il n'y a pas de comparaisons entre les groupes; on ne peut donc pas se prononcer quant à l'effet relatif des interventions. La note à l'échelle de gravité de la fatigue (FSS pour Fatigue Severity Scale) est de 0,7 point plus haute avec l'éliglustat qu'avec le placebo dans l'étude ENGAGE, mais l'importance clinique de cette différence est incertaine. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes dans quelque domaine que ce soit du Brief Pain Inventory (BPI). Dans l'étude ENCORE, les notes FSS et BPI au début de l'étude et la semaine 52 sont du même ordre au sein des groupes; aucune comparaison entre les groupes n'est calculée. Ni l'un ni l'autre des essais cliniques ne sont conçus ou n'ont la puissance suffisante pour détecter des différences selon le questionnaire SF-36, l'échelle FSS ou le BPI.

Les principales limites de l'essai clinique ENGAGE tiennent à son petit échantillon (N=40) et à sa relative brièveté (neuf mois). Aucune étude ne compare l'éliglustat à l'imiglucérase chez des patients jamais traités encore ou ne compare l'éliglustat à d'autres médicaments utilisés dans le traitement de la maladie de Gaucher outre l'imiglucérase. Ces données seraient certes utiles aux cliniciens et aux décideurs pour déterminer la place de l'éliglustat dans le traitement de la maladie. Bien que les principaux résultats évalués dans les études ENCORE et ENGAGE (hémoglobine, plaquettes, taille du foie et de la rate) soient des indicateurs intermédiaires importants et des objectifs thérapeutiques dans la prise en charge de la maladie de Gaucher<sup>1</sup>, les études passent outre d'autres aspects importants notamment les complications osseuses graves, le risque de saignement et l'état fonctionnel du patient. Dans l'étude ENCORE, des patients sont passés de l'enzymothérapie substitutive à l'éliglustat; donc, l'effet de l'éliglustat observé chez ces patients peut tenir en partie à l'effet différé de cette enzymothérapie de remplacement.

Dans les deux études, la dose d'éliglustat est adaptée en fonction de la concentration minimale durant les quatre à huit premières semaines de traitement. Toutefois, le médicament est d'usage autorisé selon une posologie simplifiée déterminée par la vitesse du métabolisme CYP2D6<sup>7</sup>. À souligner que pour 15 % des patients de l'étude ENGAGE et 68 % des patients de l'étude ENCORE, la dose ne correspond pas à la posologie recommandée. De ces patients, 48 % dans l'étude ENCORE sont traités à une dose 50 % plus élevée que la dose maximale recommandée par Santé Canada.

## Effets néfastes

Dans l'ensemble, la proportion de patients traités par l'éliglustat rapportant un ou des incidents indésirables dans les études ENGAGE et ENCORE est respectivement de 90 % et de 92 % comparativement à 70 % des patients du groupe du placebo et 79 % des patients du groupe de l'imiglucérase. Dans l'étude ENGAGE, les incidents indésirables les plus fréquents avec l'éliglustat sont l'arthralgie (45 %), la céphalée (40 %), la rhinopharyngite (15 %) et la diarrhée (15 %). Pour ce qui est de l'étude ENCORE, les incidents indésirables les plus fréquents avec l'éliglustat sont l'arthralgie (15 %), la fatigue (14 %), la céphalée (13 %), la nausée (12 %), la diarrhée (12 %) et la dorsalgie (12 %).

Dans l'étude ENCORE, 11 patients (10 %) du groupe de l'éliglustat rapportent des incidents indésirables graves, tandis qu'aucun patient du groupe de l'imiglucérase n'en mentionne. À l'exception de la syncope, qui survient chez deux patients, les autres incidents distincts se produisent chez un seul patient, et aucun système organique n'est touché plus qu'un autre. La proportion des abandons de traitement pour cause d'effets indésirables est la même dans les deux groupes : 2 % (deux patients traités par l'éliglustat et un

patient traité par l'imiglucérase). Dans l'étude ENGAGE, l'on ne rapporte aucun incident indésirable grave et il n'y a pas d'abandon de traitement pour cause d'effets indésirables. Il n'y a pas de décès dans les études.

Dans l'étude ENCORE, l'on dénombre [REDACTED] tumeurs dans le groupe de l'éliglustat ([REDACTED]). Il s'agit [REDACTED] tumeurs sont rapportées dans le groupe de l'imiglucérase ou dans les deux groupes de l'étude ENGAGE.

Dans l'étude ENCORE, l'on observe une arythmie cardiaque ou une syncope chez [REDACTED] patients du groupe de l'éliglustat ([REDACTED]) et [REDACTED] patients du groupe de l'imiglucérase, et [REDACTED] ([REDACTED]) du groupe du placebo et [REDACTED] du groupe de l'éliglustat de l'étude ENGAGE. La neuropathie périphérique apparue au traitement est le lot de [REDACTED] patients ([REDACTED]) dans le groupe de l'éliglustat et de [REDACTED] dans le groupe de l'imiglucérase de l'étude ENCORE.

Aucune autre préoccupation en matière d'innocuité n'a été soulevée durant les phases de prolongation des études ENGAGE et ENCORE (durée médiane de traitement de 11 mois dans l'étude ENGAGE et de 41 mois dans l'étude ENCORE) ni au cours de deux essais cliniques de soutien (c.-à-d. l'étude 304 de phase II et les essais cliniques comparatifs randomisés de phase III EDGE, non conformes aux critères d'inclusion établis pour les besoins de la revue systématique).

L'éliglustat peut allonger l'intervalle PR, QTc ou QRS et ce faisant, occasionner une arythmie cardiaque. La monographie renferme des mises en garde et des contreindications, notamment au sujet de médicaments susceptibles d'interagir avec l'éliglustat et en présence de troubles cardiovasculaires<sup>5</sup>. L'on recommande un monitoring électrocardiographique plus étroit chez les patients présentant un risque accru de ces anomalies à l'ECG<sup>5</sup>.

## Place du médicament dans le traitement

L'information qui suit provient du clinicien expert consulté par les examinateurs du PCEM pour les besoins de la présente revue systématique.

L'enzymothérapie de remplacement est efficace dans la maîtrise des manifestations courantes de la maladie, dont les cytopénies, l'organomégalie et l'infiltration osseuse progressive. Cette pharmacothérapie demeure le traitement le plus efficace des maladies lysosomales, mais elle pose certains défis dans la prise en charge de la maladie de Gaucher. L'enzymothérapie substitutive nécessite une perfusion intraveineuse toutes les deux semaines. Bien que les fabricants de ces médicaments offrent un soutien à l'administration du médicament à domicile, il n'en demeure pas moins que la pharmacothérapie est inconfortable et épuisante. Même si la réaction allergique grave à l'enzymothérapie substitutive employée dans la prise en charge de la maladie de Gaucher est rare, les quelques patients qui en ont subi une ont dû cesser l'enzymothérapie ou prendre au préalable un médicament comme l'hydrocortisone, qui occasionne d'autres effets indésirables. La perfusion se fait par un cathéter veineux périphérique, mais cet accès veineux périphérique peut devenir impossible avec le temps et il sera alors nécessaire de recourir à un cathéter veineux central avec les risques que cela pose. Le miglustat, l'autre médicament qui agit par réduction du substrat, a un profil d'innocuité indésirable qui en limite l'usage chez de nombreux patients. Un traitement par la voie orale, comme l'éliglustat, constituerait une option plus commode pour les patients qui tolèrent l'enzymothérapie de remplacement, viendrait éliminer la nécessité de mettre en place un cathéter veineux central chez les patients qui n'ont plus d'accès veineux périphérique et représenterait une option de rechange pour les patients qui ne tolèrent pas l'enzymothérapie substitutive ou pour les patients chez qui la prémédication est nécessaire pour prévenir la réaction allergique. En raison de l'effet psychologique de la ponction veineuse périodique chez l'enfant atteint de la maladie de Gaucher, il est courant de mettre en place un cathéter veineux central pour les besoins de l'enzymothérapie substitutive; par conséquent, le traitement oral efficace et bien toléré serait encore plus avantageux chez l'enfant que chez l'adulte. Il est probablement assuré que l'on envisagera l'utilisation de l'éliglustat dans le traitement de la maladie de Gaucher chez l'enfant en raison de sa voie d'administration (orale); toutefois, le médicament n'est pas d'usage autorisé chez la personne de moins de 18 ans.

L'enzymothérapie de remplacement n'est pas efficace à 100 %, et chez certains patients, la maladie évolue en dépit du traitement. Chez les patients présentant des manifestations rares de la maladie qui menacent le pronostic vital (comme l'hypertension pulmonaire), l'effet de l'enzymothérapie de remplacement reste indéterminé faute de données. Il y a des complications tardives de la maladie, telle l'apparition de tumeurs ou de manifestations de la maladie de Parkinson, dont les mécanismes ne sont pas complètement élucidés. Enfin, certains cas, diagnostiqués à un stade avancé, se caractérisent par des manifestations irréversibles, notamment l'infarctus osseux, pour lesquelles l'enzymothérapie de remplacement n'est d'aucune utilité. Il n'y a pas de données en

ce moment qui permettraient de déterminer l'effet de l'éliglustat, le cas échéant, dans ces situations; restent donc des besoins thérapeutiques à combler tant et aussi longtemps que nous n'aurons pas plus d'information sur l'enzymothérapie de remplacement ou l'éliglustat. Aussi, l'enzymothérapie substitutive étant offerte depuis de nombreuses décennies, nous disposons d'information sur son effet et ses limites dans le traitement de la maladie de Gaucher très grave (de type 1 et d'autres formes). L'éliglustat est indiqué dans le traitement du seul type 1 de la maladie et comme l'étude pivot sur l'éliglustat est par son devis un essai clinique de non-infériorité dans le traitement de la maladie d'intensité légère ou modérée, l'effet de l'éliglustat dans le traitement de manifestations de la maladie de Gaucher de type 1 très grave n'est pas bien connu.

Dans le traitement de la maladie de Gaucher, il est possible d'adapter la posologie de l'enzymothérapie substitutive et, grâce à la surveillance étroite du patient, l'on peut déterminer la dose minimale efficace. Comme cette pharmacothérapie est offerte depuis fort longtemps, l'on a beaucoup de données sur cette adaptation posologique, et la diminution de la dose peut se traduire par des économies considérables tout en permettant d'obtenir d'excellents résultats cliniques. Les schémas posologiques adaptés sont une pratique courante dans la prise en charge de la maladie de Gaucher. Il importe donc que toute autre option thérapeutique, y compris l'éliglustat, ait un rapport coût/efficacité comparable à celui de ces schémas posologiques de l'enzymothérapie de remplacement.

À l'heure actuelle, l'enzymothérapie de remplacement est prescrite aux patients qui présentent des manifestations établies de la maladie; elle n'est pas recommandée en l'absence de signes de la maladie. L'Ontario a publié des lignes directrices sur l'enzymothérapie de remplacement<sup>8</sup>, et la plupart des autres provinces se conforment à de telles lignes directrices. Le miglustat, qui s'administre par la voie orale, figure dans ces lignes directrices. Les essais cliniques examinant l'éliglustat comptent deux groupes de patients : des patients pour qui le traitement est nécessaire, mais qui n'ont pas encore été traités par l'enzymothérapie substitutive, et des patients traités par l'enzymothérapie substitutive dont l'état est stable et qui passent à l'éliglustat. Dans les deux cas, semble-t-il, le traitement a été prescrit par le médecin traitant. Par conséquent, l'on ne prévoit pas que l'émergence d'une thérapie orale bien tolérée change quoi que ce soit aux indications de traitement ou au nombre de patients admissibles au traitement, mais plutôt que l'éliglustat devienne une option supplémentaire. Avant de déterminer le traitement, le patient est soumis à une série d'exams, qui sont les mêmes que l'on envisage l'enzymothérapie substitutive ou la thérapie orale. Cependant, le patient à qui l'on voudrait prescrire l'éliglustat devra subir d'autres exams, qui ne sont pas nécessaires pour ce qui est de l'enzymothérapie de remplacement, notamment le génotypage CYP2D6, l'évaluation des interactions médicamenteuses s'il prend d'autres médicaments (inhibiteurs modérés ou puissants de CYP2D6 ou de CYP3A) et un ECG (et la surveillance par ECG au cours du traitement s'il y a lieu).

## Autres considérations

Pour déterminer l'admissibilité du patient au traitement par l'éliglustat ainsi que la posologie, il faut procéder au génotypage du CYP2D6<sup>5</sup>. Dans sa correspondance avec le PCEM, le fabricant précise que [REDACTED]<sup>9</sup>. Le fabricant pense que la proportion de métaboliseurs lents, de métaboliseurs intermédiaires et de métaboliseurs rapides (CY2D6) chez les patients canadiens est du même ordre que ce qui est représenté dans l'essai clinique ENCORE (respectivement 4 %, 13 % et 77 %). D'après cet essai clinique, environ 6 % des patients sont des métaboliseurs ultrarapides ou de vitesse indéterminée, qui ne se prêteraient pas au traitement par l'éliglustat.

À l'heure actuelle, l'éliglustat n'est pas d'usage autorisé chez l'enfant ni en association avec l'enzymothérapie de remplacement; cependant, il pourrait y avoir lieu d'étendre son usage à ces groupes. Pour l'heure, il n'y a pas de données probantes sur l'efficacité et l'innocuité de l'éliglustat combiné avec l'enzymothérapie de remplacement. Par ailleurs, les deux essais cliniques pivots n'ont recruté que deux patients de moins de 18 ans.

## Conclusion

Chez des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 jamais traités encore, l'éliglustat produit une diminution statistiquement significative de la taille du foie et de la rate et une hausse du taux d'hémoglobine et de plaquettes comparativement au placebo.

Les patients du groupe des adultes traités par l'enzymothérapie de remplacement et dont l'état est stable qui passent à l'éliglustat sont moins nombreux que ceux traités par l'imiglucérase à satisfaire les critères de stabilité de la maladie (paramètres hématologiques et taille d'organes) bien que l'éliglustat se révèle non inférieur à l'imiglucérase selon le critère d'évaluation établi au préalable. Cependant, le choix de la marge de non-infériorité aux fins de l'analyse ne fait pas l'unanimité et il se peut que les patients qui passent à l'éliglustat jouissent d'un effet différé de l'enzymothérapie de remplacement.

Nous n'avons pas d'information sur l'efficacité de l'éliglustat dans le traitement de la maladie avec manifestations osseuses, les essais cliniques ayant exclu ces patients. Les essais cliniques pivots, comparatifs et randomisés ENGAGE et EBCORE n'offrent pas suffisamment de preuves pour se prononcer quant à l'effet de l'éliglustat sur la maladie osseuse, par manque de puissance statistique et brièveté du suivi. Ni l'un ni l'autre ne sont conçus pour déceler des différences entre les interventions sur le plan de la qualité de vie ou des symptômes de la maladie de Gaucher.

Peu de patients ont cessé le traitement par l'éliglustat pour cause d'effets indésirables. Il faudra d'autres études pour déterminer l'innocuité de l'éliglustat en présence de maladies cardiovasculaires et préciser le risque d'incidents indésirables à long terme.

**Tableau 1 : Résumé des résultats sur l'efficacité**

Étude/traitement	N	Patients stables pendant 52 semaines n (%) <sup>a</sup>		Différence absolue de pourcentage de patients stables avec éliglustat comparativement à imiglucérase (IC à 95 %)		Valeur P
<b>ENCORE (EAP)</b>						
Éliglustat	99	84 (85)		-8,8 % (-17,6 % à 4,2 %)		PI
Imiglucérase	47	44 (94)				
Étude/traitement	N	Moyenne initiale (ÉT)	Moyenne à la fin du traitement (ÉT)	Moyenne MC de la variation en % dans la période à l'étude (ET)	Différence entre les traitements en % (IC à 95 %) <sup>a</sup>	Valeur P
<b>Taille de la rate (MN)</b>						
<b>ENGAGE</b>			<b>Semaine 39</b>			
Éliglustat <sup>b</sup>	20	13,9 (5,9)	10,2 (5,1)	-27,8 (2,4)	-30,0 (-36,8 à -23,2)	< 0,0001
Placébo	20	12,5 (6,0)	12,8 (6,4)	2,3 (2,4)		
<b>ENCORE (EAP)<sup>c</sup></b>			<b>Semaine 52</b>			
Éliglustat	70	3,2 (1,4)	3,1 (1,4)	-6,1 (1,6)	-2,8 (-8,1 à 2,5)	0,29 <sup>d</sup>
Imiglucérase	39	2,6 (1,1)	2,5 (1,0)	-3,2 (2,1)		
<b>Taille du foie (MN)</b>						
<b>ENGAGE</b>			<b>Semaine 39</b>			
Éliglustat <sup>b</sup>	20	1,44 (0,35)	1,35 (0,28)	-5,2 (1,6)	-6,6 (-11,4 à -1,9)	0,007
Placébo	20	1,36 (0,28)	1,39 (0,31)	1,4 (1,6)		
<b>ENCORE (EAI)<sup>e</sup></b>			<b>Semaine 52</b>			
Éliglustat	106	0,94 (0,19)	0,96 (0,18)	2,3 (0,9)	-0,3 (-3,3 à 2,8)	0,86 <sup>d</sup>
Imiglucérase	53	0,92 (0,16)	0,95 (0,16)	2,6 (1,3)		
<b>Numération plaquettaire (10<sup>9</sup>/l)</b>						
<b>ENGAGE</b>			<b>Semaine 39</b>			
Éliglustat <sup>b</sup>	20	75,1 (14,1)	99,0 (28,4)	32,0 (6,0)	41,1 (24,0 à 58,2)	< 0,0001
Placébo	20	78,5 (22,6)	71,5 (25,2)	-9,1 (6,0)		
<b>ENCORE (EAI)<sup>c</sup></b>			<b>Semaine 52</b>			
Éliglustat	106	203,3 (79,3)	214,5 (83,3)	4,2 (1,7)	2,7 (-3,1 à 8,5)	0,36 <sup>d</sup>
Imiglucérase	53	187,5 (56,8)	192,0 (61,9)	1,5 (2,4)		
<b>Hb (g/l)</b>				<b>Moyenne MC de la variation dans la période à l'étude (ET)</b>	<b>Différence entre les traitements (g/l) (IC à 95 %)</b>	<b>Valeur P</b>
<b>ENGAGE</b>			<b>Semaine 39</b>			
Éliglustat <sup>b</sup>	20	121 (18)	128 (16)	7 (2)	12 (6 à 19) <sup>a</sup>	0,0006
Placébo	20	128 (16)	122 (20)	-5 (2)		
<b>ENCORE (EAI)</b>			<b>Semaine 52</b>			
Éliglustat <sup>c</sup>	106	136 (13)	134 (13)	-2 (0,8)	-3,3 (-5,9 à -0,7)	0,013 <sup>d</sup>
Imiglucérase	53	139 (13)	140 (14)	1 (1,1)		

EAI = ensemble d'analyse intégral; EAP = ensemble d'analyse prévu au protocole; ET = erreur type; ÉT = écart type; HB = hémoglobine; IC = intervalle de confiance; MC = moindres carrés; MN = multiple de la normale; PI = pas indiqué; RDO = report de la dernière observation.

<sup>a</sup> Le modèle d'analyse de covariance comprend le groupe d'intervention, la valeur initiale et les facteurs de stratification (RDO).

<sup>b</sup> L'on a eu recours à l'imputation par RDO pour un patient pour qui les données de la semaine 39 étaient manquantes.

<sup>c</sup> L'analyse exclut un patient traité par l'éliglustat qui est passé à l'imiglucérase et tous les patients ayant subi une splénectomie totale.

<sup>d</sup> Hors du plan d'analyse statistique prévu; comporte un risque d'inflation de l'erreur de type 1 par famille de comparaisons.

Sources : rapports d'étude clinique<sup>10,11</sup>

**Tableau 2 : Résumé des effets néfastes**

	ENGAGE (39 semaines)		ENCORE (52 semaines)	
	Éliglustat N = 20	Placébo N = 20	Éliglustat N = 106	Imiglucérase N = 53
<b>Patients subissant ≥1 incidents indésirables, n (%)</b>	18 (90)	14 (70)	97 (92)	42 (79)
<b>IIG, n (%)</b>	0	0	11 (10)	0
<b>Décès, n (%)</b>	0	0	0	0
<b>Abandon de traitement pour cause d'effets indésirables, n (%)</b>	0	0	2 (2)	1 (2)
<b>Effets indésirables notables, n (%)</b>				
Arythmie cardiaque d'importance clinique ou syncope	■	■	■	■
Neuropathie périphérique	■	■	■	■
Anomalie de la conduction nerveuse	■	■	■	■
Tumeur	■	■	■	■

IIG = incident indésirable grave.  
Sources : rapports d'étude clinique<sup>10,11</sup>