

## PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

(finale)

### **ÉLIGLUSTAT (CERDELGA — SANOFI GENZYME)**

Indication : la maladie de Gaucher de type 1

#### **RECOMMANDATION :**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'éliglustat dans 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, sous réserve du critère et des conditions ci-dessous :

#### **Critère :**

- L'éliglustat ne doit pas être administré en concomitance avec un traitement enzymatique substitutif de la maladie de Gaucher de type 1.

#### **Conditions :**

- Le patient est sous les soins d'un clinicien expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la maladie de Gaucher.
- Rembourser l'éliglustat selon les mêmes modalités que celles qui s'appliquent aux enzymothérapies de remplacement couvertes dans la prise en charge de la maladie de Gaucher.
- Le coût de l'éliglustat pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui d'autres traitements de la maladie de Gaucher.

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

Version :                         1.0

Date de publication :         Juillet 2017

Longueur du rapport :       7 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.

## ÉLIGLUSTAT (CERDELGA — SANOFI GENZYME)

Indication : la maladie de Gaucher de type 1

### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'éliglustat dans 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, sous réserve du critère et des conditions ci-dessous :

### Critère :

- L'éliglustat ne doit pas être administré en concomitance avec un traitement enzymatique substitutif de la maladie de Gaucher de type 1.

### Conditions :

- Le patient est sous les soins d'un clinicien expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la maladie de Gaucher.
- Rembourser l'éliglustat selon les mêmes modalités que celles qui s'appliquent aux enzymothérapies de remplacement couvertes dans le traitement de la maladie de Gaucher de type 1.
- Le coût de l'éliglustat pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui d'autres traitements de la maladie de Gaucher.

### Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique comparatif direct, randomisé (ECR) et en mode ouvert (ENCORE; N = 159) démontre la non-infériorité de l'éliglustat par rapport à l'imiglucérase sur le plan de la stabilité de la maladie (résultat composite formé de paramètres hématologiques et de la taille d'organes) en 52 semaines de traitement chez des patients traités déjà par une enzymothérapie substitutive dont la maladie de Gaucher de type 1 est bien maîtrisée. Un ECR de soutien (ENGAGE; N = 40) démontre la supériorité de l'éliglustat sur le placebo dans l'amélioration des paramètres hématologiques et de la taille d'organes dans le traitement de la maladie de Gaucher de type 1 chez des patients jamais traités encore.
2. Le prix indiqué par le fabricant est de 695 \$ la capsule de 84 mg. La posologie recommandée est de 84 mg une fois par jour chez le métaboliseur lent (CYP2D6) et de 84 mg deux fois par jour chez le métaboliseur intermédiaire ou rapide; le coût annuel du traitement est donc de 253 675 \$ ou de 507 350 \$ selon la vitesse du métabolisme. Dans les propres analyses du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS, qui modifient des aspects de l'analyse coût/utilité du fabricant, l'éliglustat est dominé (c.-à-d. plus coûteux et moins efficace) par les traitements enzymatiques de remplacement (imiglucérase et vélaglucérase). Cela n'est pas le cas comparativement à la vélaglucérase dans le traitement de patients jamais traités encore (le rapport coût/utilité différentiel dépasse les 1,3 milliards de dollars l'année de vie ajustée en fonction de la qualité) en raison des légères différences dans le tableau des incidents indésirables. Par conséquent, au prix indiqué par le fabricant, l'éliglustat n'est pas une option efficace dans le traitement de la maladie de Gaucher de type 1.

### À souligner :

D'après les observations de patients transmises à l'ACMTS par un groupe de défense des intérêts de patients et un clinicien expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la maladie de Gaucher, l'offre d'un traitement par la voie orale serait utile en ce que cela constituerait une autre option thérapeutique possible dans la prise en charge de la maladie de Gaucher de type 1. Ni l'un ni l'autre des ECR ne font état de l'amélioration de la qualité de vie, que mentionne le groupe de patients, subséquente au passage de l'enzymothérapie de remplacement en perfusion intraveineuse toutes les deux semaines à l'éliglustat oral.

### Points de discussion :

- Même si, dans l'essai clinique ENCORE, l'éliglustat se révèle non inférieur à l'imiglucérase selon le critère d'évaluation établi au préalable, les patients répartis de manière aléatoire dans le groupe de l'éliglustat sont moins nombreux que ceux traités par l'imiglucérase à satisfaire les critères individuels de stabilité de la maladie (paramètres hématologiques et taille de la rate) sauf en ce qui a trait à la diminution de la taille du foie.
- Quant à l'incertitude entourant les marges de non-infériorité utilisées dans l'essai clinique ENCORE, notons que plusieurs organismes de réglementation (la Food and Drug Administration et l'Agence européenne des médicaments) et agences d'évaluation des technologies de la santé (le Pharmaceutical Benefits Advisory Council en Australie et le National Institute for Health and Care Excellence au Royaume-Uni) ont soulevé cette question.
- La plupart des patients répartis de manière aléatoire dans le groupe de l'éliglustat des études sont traités par le médicament à une dose différente de celles recommandées dans la monographie. L'incidence clinique de ces différences de dose est incertaine.
- Il n'y a pas de données sur l'efficacité clinique ou l'innocuité provenant de comparaisons entre l'éliglustat et d'autres traitements de la maladie de Gaucher chez des patients jamais traités encore et de comparaisons avec d'autres traitements outre l'imiglucérase chez des patients qui ont été traités auparavant.
- L'un des principaux souhaits des patients est d'avoir un traitement qui prend en charge efficacement les manifestations osseuses de la maladie de Gaucher. Toutefois, les études n'offrent pas suffisamment de preuves de l'effet de l'éliglustat à cet égard. Ces études ont exclu les patients ayant présenté des manifestations osseuses symptomatiques dans l'année avant leur début et elles n'ont pas été conçues pour évaluer le paramètre de la morbidité osseuse (p. ex., neuf mois de traitement sont insuffisants pour détecter des changements d'importance clinique dans la maladie osseuse).
- 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.
- Pour ce qui est de la fréquence des incidents indésirables, y compris des incidents indésirables graves, plus élevée avec l'éliglustat qu'avec l'imiglucérase, précisons que l'éliglustat peut allonger l'intervalle PR, QTc ou QRS. La monographie renferme des mises en garde et des contraindications, notamment au sujet de médicaments susceptibles d'interagir avec l'éliglustat et en présence de troubles cardiovasculaires. L'on recommande un monitoring électrocardiographique plus étroit chez les patients présentant un risque accru de ces anomalies. L'étude ENCORE a exclu les patients atteints de l'une ou l'autre de nombreuses affections cardiaques.

## Contexte :

Santé Canada a autorisé l'usage de l'éliglustat 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 CYP2D6. L'éliglustat agit par réduction du substrat; il est offert en capsules de 84 mg. La posologie autorisée par Santé Canada 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.

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

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : une revue systématique d'ECR sur l'éliglustat, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des patients.

## Observations de patients

Voici le résumé de l'information transmise par le groupe de défense des intérêts de patients qui a répondu à la demande de commentaires du PCEM :

- Les complications osseuses de la maladie de Gaucher représentent l'aspect de la maladie qui a les plus lourdes répercussions sur la qualité de vie. En outre, les symptômes physiques, dont l'hépatomégalie et la splénomégalie (qui sont souvent la source de problèmes d'image corporelle, particulièrement chez les jeunes patients), la douleur et la fatigue, occasionnent une grande

souffrance et viennent diminuer la capacité d'occuper un emploi ou de participer à des activités de loisir. Aussi, l'isolement social, l'anxiété et la détresse psychologique sont le lot de nombreux patients.

- L'enzymothérapie de remplacement, le principal traitement à l'heure actuelle, s'administre par perfusion intraveineuse toutes les deux semaines, ce qui est très inconfortable pour les patients. Ceux-ci préféreraient un traitement par la voie orale.
- Presque tous les sept répondants qui ont pris l'éliglustat font état de résultats très positifs.

## Essais cliniques

La revue systématique couvre deux ECR de phase III portant sur la maladie de Gaucher de type 1.

Une étude de 39 semaines à double insu (ENGAGE) évalue l'efficacité et l'innocuité du tartrate d'éliglustat (50 mg à 100 mg deux fois par jour) comparativement au placebo dans le traitement de la maladie de Gaucher de type 1 chez des patients de 16 ans ou plus qui n'ont jamais été traités encore (N = 40).

L'étude ouverte de 52 semaines (ENCORE) est conçue 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 = 159). Les patients sont répartis de manière aléatoire dans les groupes du tartrate d'éliglustat (50 mg à 150 mg deux fois par jour par la voie orale) et de l'imiglucérase (dose médiane de [redacted] [fourchette de [redacted]] U/kg en perfusion intraveineuse toutes les deux semaines).

La portée des essais cliniques est limitée par la petite taille de l'échantillon de l'étude ENGAGE (N = 40), la durée relativement brève (9 à 12 mois) et l'absence de justification documentaire de la marge de non-infériorité utilisée dans l'essai ENCORE. Ni l'un ni l'autre des essais cliniques n'évaluent les aspects jugés importants par le groupe de défense des intérêts de patients, notamment la maladie osseuse, les symptômes de la maladie de Gaucher et la qualité de vie. L'essai clinique ENCORE examine le médicament à une dose plus élevée (jusqu'à 150 mg de tartrate d'éliglustat deux fois par jour) que celle autorisée par Santé Canada (84 mg d'éliglustat équivalant à 100 mg de tartrate d'éliglustat deux fois par jour). Nous n'avons pas repéré d'études comparant l'éliglustat à l'imiglucérase chez des patients jamais traités encore ou comparant l'éliglustat à d'autres médicaments que l'imiglucérase dans le traitement de la maladie de Gaucher chez des patients traités déjà.

## Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné la stabilité de la maladie, la variation de la taille du foie et de la rate, la variation du taux d'hémoglobine et du taux de plaquettes, la maladie osseuse, la qualité de vie, les incidents indésirables et les incidents indésirables graves. Dans l'étude ENGAGE, le principal critère d'évaluation est la variation en pourcentage de la taille de la rate, mesurée en multiples de la taille normale, en 39 semaines. Dans l'étude ENCORE, 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 %.

La qualité de vie liée à la santé est mesurée à l'aide du questionnaire Short Form (36) Health Survey, instrument générique d'évaluation de l'état de santé. La maladie osseuse est évaluée d'après la variation de la densité minérale osseuse du fémur et de la colonne vertébrale (écart type et écart réduit), la présence de cellules de Gaucher dans la moelle osseuse (mesure de l'infiltration des cellules de Gaucher dans les os) et les crises osseuses dans la période à l'étude.

## Efficacité

- Chez les patients jamais traités encore, 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 %; intervalle de confiance (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 de la variation absolue du taux d'hémoglobine (12 g/l; IC à 95 % de 6 à 19 g/l,  $P = 0,0006$ ).

- 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 (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.
- 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 %) puisque la limite supérieure de l'IC à 95 % est inférieure à la marge de non-infériorité de 15 % dans l'essai clinique ENCORE.
- 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 au questionnaire Short Form (36) Health Survey, sauf en ce qui concerne le fonctionnement physique. Bien que l'étude ENCORE présente des données relatives au Short Form (36) Health Survey, il n'y a pas de comparaisons entre les groupes. L'on ne peut donc pas se prononcer quant à l'effet relatif des interventions.
- Les études sont trop brèves pour offrir de solides données sur la réduction des complications osseuses, qui ont un effet dévastateur sur la qualité de vie d'après les observations de patients transmises à l'ACMTS.

### Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- 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 %.
- 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 deux études.
- Dans l'étude ENCORE, l'on dénombre ■ tumeurs dans le groupe de l'éliglustat (■), mais aucune dans le groupe de l'imiglucérase ni dans les deux groupes de l'étude ENGAGE.
- Dans l'étude ENCORE, l'on observe une arythmie cardiaque ou une syncope chez ■ patients du groupe de l'éliglustat (■), mais chez aucun patient du groupe de l'imiglucérase. Dans l'étude ENGAGE, un patient (5 %) du groupe du placebo connaît un épisode de ce genre, alors qu'il n'y en a pas dans le groupe de l'éliglustat.
- 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. Les incidents indésirables les plus fréquents avec l'éliglustat sont l'arthralgie, la céphalée, la rhinopharyngite, la diarrhée, la fatigue, la nausée et la dorsalgie.

### Cout et rapport cout/efficacité

L'éliglustat est offert en capsules de 84 mg. La posologie recommandée est de 84 mg une fois par jour chez le métaboliseur lent (CYP2D6) et de 84 mg deux fois par jour chez le métaboliseur intermédiaire ou rapide. Au prix de 695 \$ la capsule, le cout annuel du traitement revient à 253 675 \$ ou à 507 350 \$ selon la vitesse du métabolisme.

L'analyse cout/utilité du fabricant compare l'éliglustat à deux enzymothérapies de remplacement, l'imiglucérase et la vélaglucérase chez des adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1, certains qui n'ont pas reçu de traitement encore, d'autres qui sont sous traitement et dont l'état est stable. L'analyse s'inscrit dans l'horizon temporel de la vie entière (jusqu'à 100 ans) et adopte la perspective d'un payeur canadien des soins de santé. Les états de santé du modèle du fabricant sont déterminés par la gravité de la maladie. Le postulat de l'équivalence entre l'éliglustat et l'imiglucérase et la vélaglucérase formulé par le fabricant s'appuie sur un examen des données disponibles issues d'essais cliniques. Le modèle incorpore donc les mêmes probabilités de passage d'un état de santé à un autre que celles des études sur l'éliglustat (court terme) et d'une étude de cohorte rétrospective (long terme). Les taux de cessation de traitement et d'incidents indésirables sont établis d'après les données provenant de revues systématiques commandées par le fabricant et d'études publiées sur l'éliglustat, l'imiglucérase et la vélaglucérase. Les couts et les valeurs d'utilité sont tirés d'écrits publiés. Dans l'analyse de référence, 96 % des patients reçoivent l'éliglustat à raison de deux capsules par jour.

Selon l'analyse de référence du fabricant où le poids du patient est de 70 kg, l'éliglustat domine (plus efficace et moins coûteux) l'imiglucérase et la vélaglucérase.

Le PCEM estime que plusieurs aspects de l'analyse présentée en limitent la portée :

- L'hypothèse de l'efficacité clinique comparable de l'éliglustat et de l'enzymothérapie de remplacement est incertaine. La méthodologie (marges de non-infériorité) et les résultats de l'essai clinique ENCORE soulèvent des préoccupations. Les études de l'éliglustat ne comportent qu'une brève période de suivi, on ne sait donc rien du bénéfice durable du médicament. De plus, aucune comparaison appropriée entre l'éliglustat et la vélaglucérase n'est présentée.
- Il y a surestimation de l'avantage d'utilité du traitement oral comparativement au traitement intraveineux (voie d'administration de l'enzymothérapie de remplacement). Le fabricant attribue un avantage d'utilité de 0,23 au traitement oral, cet avantage n'a pas de validité apparente (c.-à-d. il est de plus grande ampleur que celui découlant de la transplantation rénale pour un patient en dialyse) et il n'est pas appuyé par les données sur la qualité de vie des essais cliniques. Cet avantage d'utilité est le principal facteur déterminant de l'avantage en années de vie ajustées en fonction de la qualité que procurerait l'éliglustat.
- Le fabricant surestime la dose de l'enzymothérapie de remplacement. Il fixe la dose à 60 U/kg alors que la dose médiane dans les essais cliniques est d'environ ■ U/kg. Le clinicien expert consulté par le PCEM et les régimes d'assurance médicaments adhérant au Programme indiquent que la dose moyenne de l'enzymothérapie de remplacement est bien inférieure à 60 U/kg.

Selon l'analyse de référence du PCEM, fondée sur les hypothèses d'un patient de 70 kg, d'une dose d'enzymothérapie de remplacement de 40 U/kg, de l'absence de coûts infirmiers pour l'administration intraveineuse à domicile et de l'absence d'avantage d'utilité pour le traitement oral comparativement au traitement intraveineux, l'éliglustat est dominé (moins efficace et plus coûteux) par les deux enzymothérapies dans la population traitée dont l'état est stable et par l'imiglucérase dans la population qui n'a pas reçu de traitement encore d'après de légères différences dans le profil d'incidents indésirables. Le rapport coût/utilité différentiel pour l'éliglustat comparativement à la vélaglucérase chez les patients qui n'ont pas reçu de traitement encore s'élève à plus de 1,3 milliard de dollars l'année de vie ajustée par la qualité. Lorsque seuls les coûts sont évalués, l'éliglustat coûte de 636 798 \$ à 701 462 \$ de plus que l'imiglucérase et de 2 028 606 \$ à 2 071 406 \$ de plus que la vélaglucérase chez les patients jamais traités et les patients traités dont l'état est stable. Les aspects qui ont le plus d'impact sur les résultats sont l'hypothèse d'un grand avantage d'utilité pour la voie d'administration orale de l'éliglustat et la surestimation de la dose de l'enzymothérapie de remplacement.

## Membres du CCEM :

Les D<sup>rs</sup> 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.

## Réunion du 21 juin 2017

### Absences :

Deux membres sont absents.

### Conflits d'intérêts :

Aucun