



Recommandation finale du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments – **version en langage clair**

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 VPRIV, dont le nom générique est vélaglucérase alfa, soit inscrit sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance-médicaments publics du pays qui couvrent Cerezyme (imiglucérase), dans le traitement de la maladie de Gaucher lorsqu'il s'avère rentable.

Motifs de la recommandation :

1. Une étude de petite envergure comptant 35 participants atteints de la maladie de Gaucher constate que VPRIV n'est pas inférieur à l'imiglucérase quant l'amélioration de la concentration d'hémoglobine moyenne.
2. En général, VPRIV est moins coûteux que l'imiglucérase, sous réserve de la dose et du poids du patient.

À souligner :

1. Sous l'angle du coût unitaire, VPRIV à 4,89 \$ l'unité (U) coûte moins cher que l'imiglucérase qui revient à 6,15 \$ l'unité. Cependant, l'imiglucérase est offerte en flacons de 200 U et de 400 U, alors que VPRIV se vend exclusivement en flacons de 400 U. Lorsque la dose est inférieure à la quantité présente dans le flacon (p. ex., enfant de moins de 10 kg pour qui la dose va de 45 à 60 U/kg), l'excédent inutilisé doit être jeté et VPRIV devient alors plus coûteux que l'imiglucérase.
2. Le Comité souligne que VPRIV ne représente pas une solution de rechange à l'imiglucérase lorsque celle-ci est inefficace.

Contexte :

VPRIV est un médicament prescrit dans le cadre d'une enzymothérapie substitutive. Santé Canada a autorisé sa commercialisation dans le traitement de la maladie de Gaucher chez l'enfant ou l'adulte. Il vient remplacer l'enzyme glucocérébrosidase absente, responsable de la dégradation du lipide (corps gras) glucocérébroside, pour pallier la production insuffisante de l'enzyme chez les personnes atteintes de la maladie. Cette production insuffisante provoque l'accumulation du lipide dans les globules blancs de certains organes, notamment le cerveau, la moelle osseuse, le foie et la rate. L'administration de VPRIV rehausse le taux d'enzyme, ce qui

Recommandation en langage clair

permet de réduire les dépôts de lipide. La vélaglucérase alfa, ingrédient actif de VPRIV, est une enzyme semblable à l'enzyme humaine naturelle glucocérébrosidase.

VPRIV se présente en flacons renfermant 400 unités de poudre. Une fois la poudre dissoute dans un liquide, le flacon contient 100 U par millilitre de liquide. La posologie recommandée par Santé Canada est de 60 U/kg en perfusion intraveineuse de 60 minutes toutes les deux semaines.

Synthèse des constatations du CCCEM :

Pour prendre sa décision, le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : l'examen des études médicales sur VPRIV, l'examen de l'évaluation économique du fabricant du médicament et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance aux yeux des personnes aux prises avec la maladie.

Études cliniques

Le CCCEM a passé en revue une étude sur le sujet, soit l'étude HGT-GCB-039 (étude 039) qui s'est déroulée dans quelques pays durant neuf mois. Cette étude a pour objectif de déterminer si la perfusion intraveineuse de VPRIV à la dose de 60 U/kg toutes les deux semaines est non inférieure à la perfusion intraveineuse d'imiglucérase à raison de 60 U/kg toutes les deux semaines. Les 35 participants sont traités par VPRIV ou par l'imiglucérase. La plupart des participants n'ont jamais subi d'enzymothérapie substitutive et ils présentent une légère anémie (bas taux d'hémoglobine) et soit de la thrombopénie (plaquettes en nombre réduit), soit de la mégalosplanchnie (augmentation du volume d'organes). Dans chacun des groupes de traitement, 6 % des patients abandonnent l'étude durant le traitement.

Le petit nombre de patients, le nombre inégal d'enfants de moins de sept ans dans les deux groupes et l'imprécision de la notion de non-infériorité limitent la portée de l'étude. En outre, l'étude n'exigeait pas des participants qu'ils manifestent des symptômes de la maladie, de sorte que ses résultats ne reflètent peut-être pas la réponse 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 : les résultats des analyses sanguines, dont la concentration d'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. Le principal but de l'étude clinique consiste à mesurer la variation moyenne de la concentration d'hémoglobine du début de l'étude à la semaine 41. Dans l'éventualité où l'augmentation de la concentration d'hémoglobine amenée par VPRIV n'est pas inférieure de plus de 1 g/dl à celle attribuable à l'imiglucérase, VPRIV sera jugé non inférieur à l'imiglucérase.

Force est de constater que l'étude ne se penche pas sur les aspects d'importance aux yeux des groupes de patients que sont les complications osseuses, la douleur et la fatigue.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- La concentration d'hémoglobine moyenne s'améliore du début de l'étude à la semaine 41 dans les deux groupes de traitement (lorsque l'on prend en considération les données concernant tous les patients qui ont amorcé l'étude), passant de 11,5 à 13,1 g/dl dans le

Recommandation en langage clair

groupe de VPRIV et de 10,5 à 11,9 g/dl dans le groupe de l'imiglucérase. Les chercheurs estiment que VPRIV n'est pas inférieur à l'imiglucérase parce que la différence entre les deux traitements du point de vue du changement de la concentration d'hémoglobine est de 0,136 g/dl. Si l'on tient compte seulement des données sur les participants qui ont terminé l'étude, VPRIV est encore là jugé non inférieur à l'imiglucérase.

- Du début de l'étude à la semaine 41, la numération plaquettaire augmente respectivement de 77,2 % et de 110,7 % dans les groupes de VPRIV et de l'imiglucérase; la différence entre les traitements sous cet angle n'a pas d'importance statistique.
- Les deux traitements produisent une baisse importante du volume du foie et de la rate dans la période allant du début de l'étude à la semaine 41 (foie : -1,1 % et -1,3 % pour l'imiglucérase et VPRIV; rate : -2,5 % et -1,3 % pour l'imiglucérase et VPRIV); 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 selon le questionnaire sur la santé SF-36 (qui attribue des notes à des aspects de la santé), 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 du groupe de patients.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Les patients éprouvant un effet indésirable grave sont plus nombreux dans le groupe de VPRIV 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 baisse prononcée du nombre de plaquettes sont les effets indésirables graves imputés à VPRIV.
- Personne n'a mis un terme à sa participation à l'étude clinique pour cause d'effet indésirable.
- Les effets indésirables les plus fréquents dans les deux groupes sont la douleur articulaire, la fièvre, la grippe, le rhume et le mal de tête.

Coût et rentabilité

L'évaluation économique du fabricant compare VPRIV et l'imiglucérase du point de vue du coût dans le traitement de la maladie de Gaucher. L'information à l'appui de cette comparaison de coût provient de l'étude 039 qui démontre que VPRIV n'est pas inférieur à l'imiglucérase quant à la variation de la concentration d'hémoglobine.

Le coût annuel moyen du traitement par VPRIV 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 pour traiter la maladie de Gaucher, l'emploi de VPRIV pourrait se traduire par une hausse de coût de 5 720 \$ ou par des économies pouvant aller jusqu'à 157 560 \$ par patient par an, selon la dose et l'ampleur de la quantité de médicament jeté 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 :

- Aux yeux du groupe, les complications osseuses de la maladie de Gaucher détériorent énormément la qualité de vie. En outre, les symptômes physiques, comme la douleur et la

Recommandation en langage clair

Programme commun d'évaluation des médicaments

fatigue, représentent des problèmes importants, qui compromettent la capacité de travailler et de s'adonner à des activités de loisir.

- La pénurie d'imiglucérase due à la fermeture d'une usine de fabrication en 2009 a provoqué des interruptions de traitement et de graves problèmes pour les patients. Ceux-ci considèrent VPRIV comme une solution de rechange à l'imiglucérase, leur offrant l'assurance d'un traitement en cas d'approvisionnement problématique d'imiglucérase.

Autres sujets de discussion :

- Bien que VPRIV exerce apparemment un effet bénéfique quant aux éléments du sang et au volume d'organes (rate et foie), ces aspects de la maladie de Gaucher n'occasionnent pas de problèmes importants à moins que les éléments du sang soient vraiment bas ou que l'expansion du volume des organes soit marquée. L'effet de VPRIV 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 :

La présente version en langage clair de la recommandation finale au sujet du médicament examiné, formulée par le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM), s'inspire de la version technique de la recommandation.

Avant de formuler sa recommandation, le CCCEM a pris en considération les données probantes cliniques et pharmacoéconomiques les plus concluantes, disponibles alors. Les professionnels de la santé et les personnes désirant obtenir de l'information détaillée sont priés de se reporter à la version technique qui paraît dans la [base de données sur les médicaments du PCEM](#) sur le site Web de l'ACMTS (<http://www.acmts.ca>).

À propos du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM)

Le CCCEM relève de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Il est composé d'experts dans le domaine de l'évaluation des médicaments et de représentants du public. Il formule des recommandations sur la pertinence d'inscrire ou non les médicaments examinés sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance-médicaments publics participants ; il n'en demeure pas moins que ce sont les régimes d'assurance-médicaments qui prennent les décisions à ce sujet.

La recommandation du Comité, de couvrir ou non le médicament, repose sur l'examen, éclairé par des données probantes, de l'efficacité clinique et de la sûreté du médicament, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options de traitement disponibles. Le PCEM,

Recommandation en langage clair

Programme commun d'évaluation des médicaments

dans ses examens, et le CCCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

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. 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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou d'une société pharmaceutique.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels.

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.

Recommandation en langage clair