

VPRIV^{MC} – Maladie de Gaucher

JUIN 2016

Marque de commerce : Vpriv

Dénomination commune : Vélaglucérase alfa

Fabricant : Shire HGT

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneur : 400 U

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – À moins que certaines conditions soient respectées

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Vpriv^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie de Gaucher, à moins que les conditions suivantes soient respectées. Le cas échéant, une indication reconnue pour le paiement est proposée.

Conditions

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre le coût de Vpriv^{MC} acceptable en fonction de l'ensemble des critères prévus à la loi;
- Mise en place de centres désignés pour le traitement de la maladie de Gaucher.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement des adultes et des enfants atteints de la maladie de Gaucher de type 1.

Les patients doivent être évalués et suivis par une équipe multidisciplinaire œuvrant dans des centres désignés, spécialisés dans le traitement de la maladie de Gaucher.

Lors de la demande initiale, le médecin doit démontrer que la maladie se manifeste par des symptômes cliniques significatifs.

La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois. Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique sur les manifestations qui ont justifié le début du traitement.

Les autorisations sont données pour une dose maximale de 60 U/kg toutes les 2 semaines.

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

À l'intention du public

Vpriv^{MC} est un médicament utilisé pour diminuer les symptômes de la maladie de Gaucher, une maladie rare qui affecte environ 1 personne sur 100 000. Chez les personnes qui sont atteintes de cette maladie, la taille du foie et de la rate augmente et la concentration de l'hémoglobine et du nombre de plaquettes dans le sang diminue. De plus, la maladie de Gaucher entraîne de l'inconfort, de la fatigue et de la douleur.

Actuellement, les patients atteints de cette maladie sont traités avec Cerezyme^{MC}, dont le coût est assuré par un hôpital de Montréal. Toutefois, un nouveau médicament, Elelyso^{MC}, a été inscrit en juillet 2015 et les nouveaux patients recevront désormais celui-ci. C'est donc à ce dernier que Vpriv^{MC} doit être comparé.

Lors des deux dernières évaluations de Vpriv^{MC}, l'INESSS avait reconnu qu'il permet de réduire la grosseur du foie et de la rate et d'augmenter la concentration de l'hémoglobine dans le sang ainsi que le nombre de plaquettes. Les études ne permettaient toutefois pas de démontrer les bénéfices sur la qualité de vie et les complications osseuses, des aspects jugés majeurs. Lors de l'évaluation d'Elelyso^{MC}, l'INESSS a effectué une recherche de littérature afin d'obtenir des données scientifiques sur la qualité de vie et les complications osseuses en lien avec la maladie de Gaucher, mais n'a pas pu trouver d'études permettant de bien juger ces aspects du traitement. Par conséquent, les données sur la grosseur du foie et de la rate ainsi que sur la concentration de l'hémoglobine dans le sang et le nombre de plaquettes ont été considérées comme suffisantes pour reconnaître l'efficacité. Ainsi, la valeur thérapeutique de Vpriv^{MC} peut maintenant être reconnue sur la base des études cliniques fournies lors des évaluations précédentes. De plus, les nouvelles études fournies laissent croire que les bénéfices sur le volume du foie et de la rate, la concentration de l'hémoglobine et le nombre de plaquettes semblent se maintenir dans le temps.

Puisqu'on ne dispose pas de données comparant l'efficacité de Vpriv^{MC} à celle d'Elelyso^{MC}, il est n'est pas possible de juger du rapport entre leur coût et leur efficacité. Il est cependant à noter que le coût de traitement de Vpriv^{MC} est environ 50 % plus élevé que celui d'Elelyso^{MC}. Les données disponibles ne permettent pas de démontrer une meilleure efficacité de Vpriv^{MC} qui permette de justifier cette différence de coût de traitement par rapport à Elelyso^{MC}. Par ailleurs, lors de l'évaluation d'Elelyso^{MC}, il avait été impossible de statuer sa valeur pharmacoéconomique, en raison de l'absence de données.

L'INESSS est interpellé par le contexte particulier qui entoure l'évaluation de médicaments pour le traitement de maladies rares. Cependant, comme les ressources sont limitées, il doit émettre des recommandations pour que celles-ci soient investies de façon responsable afin de permettre d'aider le plus de patients possible dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, puisque le prix de Vpriv^{MC} est beaucoup plus élevé que celui d'Elelyso^{MC} et qu'il n'y a pas de preuve que son efficacité est meilleure, l'INESSS juge plus responsable que le fabricant contribue à la diminution du fardeau économique sur le système de santé.

ÉVALUATION

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La vélaglucérase alfa est une enzyme ayant la même séquence d'acides aminés que l'enzyme humaine, la glucocérébrosidase. Vpriv^{MC} est indiqué « pour l'enzymothérapie substitutive à long terme chez les enfants, les adolescents et les adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 ». Il s'agit de la troisième évaluation de la vélaglucérase alfa par l'INESSS.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

BREF HISTORIQUE

Juin 2011 [Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique](#)
Juin 2013 [Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La maladie de Gaucher est une maladie métabolique héréditaire rare à transmission autosomique récessive. Cette maladie de surcharge lysosomale est caractérisée par un déficit enzymatique en β -glucocérébrosidase. Il en résulte une accumulation du substrat, le glucocérébroside, dans les lysosomes des macrophages tissulaires de plusieurs organes. Les conséquences de ce dysfonctionnement sont, entre autres, la splénomégalie, l'hépatomégalie, l'anémie, la thrombocytopenie, l'atteinte du tissu osseux, le retard de croissance et l'atteinte pulmonaire. L'atteinte du tissu osseux se manifeste notamment par de la douleur chronique, des crises aiguës de douleur, des infarctus osseux, de l'ostéonécrose, de l'ostéopénie et des fractures. L'expression clinique de la maladie de Gaucher n'est pas homogène; la gamme des symptômes et la progression varient d'une personne à une autre, en raison de la multiplicité des mutations génétiques en cause. La maladie de Gaucher de type 1 représente plus de 90 % des cas et n'est habituellement pas associée à des symptômes neurologiques. Le type 2 est la forme la plus grave de la maladie, mais également la moins fréquente. Les patients présentent une atteinte neurologique précoce menant à un décès généralement avant l'âge de 2 ans. Le type 3 est caractérisé par une atteinte neurologique subaigüe ayant habituellement un début plus tardif. La prévalence de la maladie de Gaucher est d'environ 1/100 000, mais elle est plus élevée chez les Juifs ashkénazes parmi lesquels l'incidence annuelle peut atteindre 1/1 000. Approximativement 50 patients sont atteints de la maladie de Gaucher au Québec.

Actuellement, deux autres médicaments sont approuvés par Santé Canada pour le traitement enzymatique substitutif, en l'occurrence l'imiglucérase (Cerezyme^{MC}) et la taliglucérase alpha (Elelyso^{MC}). Seule la taliglucérase alpha figure à la *Liste des médicaments – Établissements*. Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) alloue un budget annuel récurrent intégré à la base budgétaire d'un établissement de la province de Québec pour couvrir les médicaments servant à traiter la maladie de Gaucher. Les patients qui reçoivent une thérapie grâce à ce financement sont traités avec l'imiglucérase. Toutefois, avec l'inscription de la taliglucérase alpha en juillet 2015, les nouveaux patients qui nécessitent une thérapie de remplacement enzymatique devraient recevoir cette dernière.

Analyse des données

Lors des évaluations précédentes, la valeur thérapeutique de la vélaglucérase alfa n'avait pas été reconnue pour le traitement de la maladie de Gaucher. Ces évaluations étaient basées notamment sur les études de Zimran (2010), de Gonzalez (2013), de Zimran (2013) et de Turkia (2013). Ces études montrent que la vélaglucérase alfa est efficace pour améliorer plusieurs paramètres intermédiaires comme le volume du foie et de la rate, la concentration d'hémoglobine et le décompte plaquettaire. Cependant, l'INESSS demeurait préoccupé en raison de l'insuffisance de données quant aux répercussions cliniques de ce traitement, notamment sur la qualité de vie, les douleurs ou tout autre symptôme incapacitant et enfin sur le risque de fractures.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Lors de l'évaluation de la taliglucérase alpha en juillet 2015, l'INESSS avait procédé à une recherche dans la documentation scientifique pour identifier des publications portant sur l'effet des thérapies de remplacement enzymatique sur la qualité de vie et les complications osseuses. Il a été constaté que des données de qualité apportant des informations sur les bénéfices cliniques des thérapies de remplacement enzymatique sur ces paramètres sont difficiles à obtenir puisque peu de personnes sont atteintes de la maladie et qu'elles ne présentent pas toutes des complications osseuses. De plus, ces dernières ne s'évaluent pas toutes de la même façon et elles nécessitent un traitement de longue durée avant que des bénéfices soient observés. De surcroît, l'amélioration de la qualité de vie peut prendre plus de temps à être modifiée par le traitement en fonction de la gravité et de la nature des symptômes, ce qui la rend difficilement quantifiable. Dans ce contexte et en concordance avec l'opinion des experts consultés, les données sur les paramètres viscéraux et hématologiques ont été considérées comme satisfaisantes pour reconnaître les bénéfices des thérapies de remplacement enzymatique pour cette condition.

En tenant compte de ces éléments, la valeur thérapeutique de la vélaglucérase alfa pourrait maintenant être reconnue sur la base des études cliniques fournies lors des évaluations précédentes puisqu'elles montrent que la vélaglucérase améliore les paramètres viscéraux et hématologiques des patients atteints de la maladie de Gaucher.

Pour la présente évaluation, de nouvelles données cliniques ont été soumises. Les publications d'Elstein (2015), de Hugues (2015), de Smith (2016) et de Zimran (2015) ont été retenues. De plus, la revue systématique de Shemesh (2015) a été considérée.

Les publications rapportent les résultats d'études de prolongation à devis ouvert ayant pour objectif de présenter des données à long terme sur l'efficacité et l'innocuité de la vélaglucérase alfa. L'étude de Zimran (2015) porte sur des patients adultes naïfs aux thérapies de remplacement enzymatique ayant participé à l'étude de Zimran (2010) alors que celle d'Elstein porte sur des adultes et des enfants préalablement traités avec de l'imiglucérase ayant participé à l'étude de Zimran (2013). Par ailleurs, la publication de Smith porte sur les enfants ayant participé aux études de Gonzalez, de Turkia et de Zimran (2013) tandis que celle de Hugues porte sur les adultes et les enfants naïfs aux thérapies de remplacement enzymatique ayant participé aux études de Gonzalez et de Turkia.

Ces études sont de faible niveau de preuve et elles incluent un petit nombre de patients. Elles tendent à montrer que les bénéfices obtenus sur le volume du foie et de la rate, la concentration d'hémoglobine et le décompte plaquettaire se maintiennent à long terme chez les adultes et les enfants. De plus, en ce qui concerne l'innocuité de la vélaglucérase alfa, elle est bien tolérée et aucun effet indésirable sérieux relié au traitement n'a été rapporté.

Efficacité comparative

La revue systématique de Shemesh a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des thérapies de remplacement enzymatique et des thérapies par réduction de substrat pour le traitement de la maladie de Gaucher. Une méta-analyse était planifiée après cette revue, mais elle n'a pas pu être réalisée principalement en raison de la variabilité de la présentation des données des études répertoriées. De plus, peu d'études ont été retenues lors de cette revue et elles incluent peu de patients. Des analyses ont tout de même été réalisées à partir des résultats des études incluses sans toutefois qu'une comparaison indirecte soit effectuée. L'INESSS considère donc

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

que cette revue systématique présente trop de limites pour que ces conclusions soient retenues. Par ailleurs, de l'avis des experts consultés, l'expérience clinique acquise avec les thérapies de remplacement enzymatique au Québec se résume à celle avec l'imiglucérase. Par conséquent, il leur est difficile de se prononcer sur l'efficacité comparative de ces médicaments.

Besoin de santé

Les patients atteints de la maladie de Gaucher qui nécessitent un traitement peuvent recevoir la taliglucérase ou l'imiglucérase. Actuellement, ils sont traités avec l'imiglucérase, grâce à un budget annuel récurrent intégré à la base budgétaire d'un établissement de la province de Québec. Toutefois, avec l'inscription récente de la taliglucérase alpha, les nouveaux patients nécessitant une thérapie de remplacement enzymatique devraient recevoir cette dernière. La vélaglucérase alfa représente donc une option thérapeutique supplémentaire pour le traitement de la maladie de Gaucher.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la vélaglucérase alfa satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la maladie de Gaucher.

Motifs de la position unanime

- Lors des évaluations précédentes, l'INESSS avait reconnu les bénéfices de la vélaglucérase alfa sur les paramètres viscéraux et hématologiques. Cependant, il demeurait préoccupé en raison de l'insuffisance de données quant aux répercussions cliniques bénéfiques de ce traitement, notamment sur la qualité de vie et les douleurs osseuses.
- Les informations sur les bénéfices cliniques des thérapies de remplacement sont difficiles à obtenir. Néanmoins, l'INESSS considère les données sur les paramètres viscéraux et hématologiques comme satisfaisantes pour reconnaître les bénéfices de ces thérapies pour la maladie de Gaucher.
- L'effet bénéfique obtenu avec la vélaglucérase alfa sur les paramètres viscéraux et hématologiques semble se maintenir à long terme chez les adultes et chez les enfants.
- Le profil d'innocuité à long terme est jugé satisfaisant.
- La vélaglucérase alfa représente une option thérapeutique supplémentaire pour le traitement de la maladie de Gaucher.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix d'une fiole de 400 U de vélaglucérase alfa est de 1 955 \$. Son coût de traitement annuel, à raison de 30 U/kg à 60 U/kg toutes les 2 semaines, varie de 50 830 \$ à 304 980 \$ pour un enfant de 10 kg à 40 kg et de 304 980 \$ à 559 130 \$ pour un adulte de 70 kg. Ce coût est supérieur d'environ 51 % à celui de la taliglucérase alpha, dont le prix d'une fiole de 200 U est de 648 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée est soumise par le fabricant. Le coût de traitement de la vélaglucérase alfa est comparé à celui de l'imiglucérase et de la taliglucérase alpha, toutes deux indiquées chez des personnes atteintes de la maladie de Gaucher. Cette analyse est basée sur une hypothèse d'équivalence

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

d'efficacité et d'innocuité entre les différentes thérapies de remplacement enzymatique. L'INESSS ne retient pas l'analyse soumise et ses résultats, car il n'adhère pas à cette dernière hypothèse. En effet, les données d'efficacité, d'innocuité et de qualité de vie disponibles ne permettent pas de comparer adéquatement ces thérapies. De plus, l'imiglucérase n'est pas inscrite aux listes des médicaments; la taliglucérase alpha constitue ainsi le seul comparateur valable. Toutefois, bien que cette dernière soit inscrite à la *Liste des médicaments – Établissements*, l'INESSS n'avait pas été en mesure d'apprécier son efficacité lors de son évaluation en juillet 2015, notamment en raison du manque de données cliniques et économiques par rapport aux meilleurs soins de soutien.

En conclusion, les données disponibles ne permettent pas de démontrer une efficacité additionnelle de la vélaglucérase alfa qui puisse justifier son coût supérieur d'environ 51 % par rapport à la taliglucérase alpha. Pour cette raison, l'INESSS est d'avis que la vélaglucérase alfa ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Selon les experts consultés, les patients actuellement traités reçoivent une thérapie de remplacement enzymatique à une dose plus faible que celle observée dans la plupart des publications décrivant l'utilisation de ces médicaments ailleurs dans le monde. Cette situation s'explique par la présence d'une équipe multidisciplinaire qui suit tous les patients traités et qui a établi des règles d'utilisation afin de permettre un usage optimal du médicament aux doses minimales efficaces, ceci en fonction de l'évolution clinique et possiblement du budget annuel qui est actuellement alloué. Advenant l'inscription de la vélaglucérase alfa, les règles d'utilisation de celle-ci et le suivi des patients devraient demeurer les mêmes.

Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire présentée est basée sur une approche épidémiologique qui repose sur l'opinion d'experts ainsi que sur des données internes. Il est estimé que ■ personnes atteintes de la maladie de Gaucher de type 1 reçoivent actuellement une thérapie de remplacement enzymatique et que ■ nouveaux patients seraient éligibles à commencer une nouvelle thérapie chaque année, ce qui porte à ■, ■ et ■ le nombre de personnes traitées pour les 3 premières années suivant l'inscription de la vélaglucérase alfa. Le fabricant suppose qu'aucun patient ne reçoit actuellement de ■ au Québec et que l'ensemble de ces patients reçoit plutôt ■. De plus, il estime que la vélaglucérase prendrait ■ %, ■ % et ■ % des parts de marché de ■ dans les 3 premières années suivant son inscription. Il est anticipé que ■ % des patients traités sont des adultes avec un poids moyen de 70 kg et que ■ % sont des enfants ou des adolescents avec un poids moyen de 35 kg. La vélaglucérase alfa serait administrée à une dose de ■ U/kg toutes les 2 semaines et aucune perte en médicament n'est présumée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Impact budgétaire de l'inscription de Vpriv^{MC} aux listes pour le traitement de la maladie de Gaucher

		An 1	An 2	An 3	Total	
IMPACT BRUT						
Fabricant	RAMQ ^a	█████ \$	█████ \$	█████ \$	█████ \$	
	Nombre de personnes	█████	█████	█████	█████ ^b	
	Établissements	█████ \$	█████ \$	█████ \$	█████ \$	
	Nombre de personnes	█████	█████	█████	█████ ^b	
INESSS ^c	Établissements	0 \$	149 313 \$	298 626 \$	447 939 \$	
	Nombre de personnes	0	1	2	2 ^b	
IMPACT NET						
Fabricant	RAMQ ^a	█████ \$	█████ \$	█████ \$	█████ \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles				█████ \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées				█████ \$
	Établissements	█████ \$	█████ \$	█████ \$	█████ \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles				█████ \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées				█████ \$
INESSS ^c	Établissements	0 \$	50 276 \$	100 552 \$	150 828 \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^d				0 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^e				301 857 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse que tous les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
- c Seule l'analyse d'impact budgétaire des établissements est présentée, car les coûts additionnels sur le budget de la RAMQ seraient négligeables.
- d Estimation effectuée en supposant que 100 % des nouveaux patients seraient traités avec la taliglucérase alpha
- e Estimation effectuée en supposant que 100 % des nouveaux patients seraient traités avec la vélaglucérase alfa

Dans l'ensemble, l'INESSS est d'avis que l'évaluation réalisée par le fabricant comporte certaines limites. Notamment, les éléments suivants ont été modifiés :

- Selon l'avis d'experts, seuls les nouveaux patients seraient traités par la vélaglucérase alfa et selon les estimations antérieures de l'INESSS, ceux-ci seraient moins nombreux.
- La vélaglucérase alfa prendrait des parts de marché uniquement à la taliglucérase alpha, qui constitue le seul comparateur valable car il s'agit de la seule thérapie de remplacement enzymatique actuellement inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Cette modification augmente de façon significative l'impact budgétaire.
- Il est supposé que tous les nouveaux patients seraient traités avec la taliglucérase alpha ou la vélaglucérase alfa dans des proportions semblables.
- La dose moyenne retenue pour les thérapies de remplacement est de 20 U/kg toutes les 2 semaines, ce qui correspond à la dose minimale efficace.
- Le poids moyen, estimé à partir du nombre d'adultes et d'enfants traités au Québec par une thérapie de remplacement, serait plutôt de 59 kg.
- Tous les patients seraient traités en milieu hospitalier compte tenu du fait que la taliglucérase alpha est inscrite uniquement sur la *Liste des médicaments – Établissements*.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS dans son scénario de base, l'inscription de la vélaglucérase alfa aux listes des médicaments pourrait mener à des coûts additionnels d'environ 150 828 \$ au budget des établissements. Ces estimations se basent sur le traitement de 0, 1 et 2 patients par année au cours des 3 premières années (nombre moyen annuel de 1 patient).

Perspective du clinicien

Actuellement, les patients qui reçoivent une thérapie sont traités avec l'imiglucérase. Les médecins qui traitent les personnes atteintes de cette maladie ont une expérience acquise avec celle-ci depuis plusieurs années et l'arrivée de nouveaux médicaments pour laquelle il existe peu de recul les rend réticents à une utilisation élargie de ces produits dans un court délai. Selon eux, la vélaglucérase alfa pourrait être prescrite lors de l'amorce d'un traitement afin de développer leur expérience clinique avec celle-ci. Le transfert de tous les patients recevant l'imiglucérase aux autres thérapies ne devrait pas être fait sur des bases uniquement économiques.

Introduction aux perspectives patient et citoyen

Qu'entend-on exactement par « perspective patient » et « perspective citoyenne »? Le parallèle entre les deux perspectives permet de saisir la spécificité de chacune. La première vise à donner voix aux patients et à leurs proches et à rendre ainsi possible la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne sont pas saisis par les instruments méthodologiques utilisés couramment en recherche. La perspective patient donne à ceux-ci l'opportunité de faire valoir leurs intérêts et de soulever des questions importantes à leurs yeux. De cette façon, les patients peuvent introduire leurs préoccupations et leurs interprétations dans l'évaluation d'un médicament dont ils espèrent un bénéfice. Les éléments tirés de la perspective patient ont le potentiel d'influencer l'appréciation de tous les critères prévus à la Loi.

La perspective citoyenne suppose quant à elle l'adoption d'une perspective plus distanciée mais plus globale. Bien que le citoyen puisse avoir une expérience de la maladie, chez lui ou chez ses proches, ce n'est pas en fonction des intérêts d'un groupe déterminé qu'il prend la parole. Il prête sa voix à la double préoccupation de l'équité dans l'accès et de la pérennité dans le temps. Il engage au réalisme économique et à l'empathie à l'égard de ceux qui pourraient s'estimer les laissés pour compte du système. La perspective citoyenne exige, en effet, de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'état se doit de promouvoir.

Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du contribuable, ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. Le citoyen est particulièrement attentif aux mesures qui rendent possible le débat démocratique : participation des concernés, diffusion de l'information quant aux sources utilisées dans l'évaluation et aux arguments motivant une recommandation, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal, le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre ensemble qui assume la diversité.

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues des patients ou des groupes de patients.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Ces lettres soulignent que le patient atteint de la maladie de Gaucher peut ressentir entre autres de l'inconfort, de la douleur et de la fatigue. Les complications osseuses sont celles le plus souvent rapportées comme ayant le plus d'effet négatif sur sa qualité de vie, sa capacité à travailler et ses loisirs. Au Québec, certains patients peuvent recevoir de la taliglucérase alpha ou de l'imiglucérase, dont le coût est couvert par un hôpital. En 2009, une pénurie d'imiglucérase a causé de l'angoisse chez certains d'entre eux qui craignaient de ne plus pouvoir être traités ou de voir leur dose diminuée. L'accessibilité à la vélaglucérase alfa constitue donc une option thérapeutique supplémentaire permettant de diminuer l'appréhension de certains patients face au risque d'une nouvelle pénurie.

Perspective du citoyen

L'analyse de la perspective citoyenne est difficile à réaliser, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament ou à chaque maladie. Il faut donc aborder les dossiers en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux.

C'est pour cette raison que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive ainsi que sur la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. Il faut insister sur le fait que la perspective citoyenne ne se veut pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants des citoyens, car ceux-ci ne sont pas suffisamment informés. C'est afin de pallier ce déficit d'information que les différentes approches de participation citoyenne développées au cours des dernières années ont en commun une phase informative avant de lancer la délibération citoyenne.

Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération, ce point de vue doit être reconstruit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et bien informé. Il y a ici une parenté avec le concept juridique de la personne raisonnable.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé est considérée comme une valeur importante et que les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. L'« accès raisonnable » signifie, en outre, la prise en compte des ressources disponibles, il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique. La réflexion citoyenne doit être alimentée par la présentation des gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. L'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais incontournable, de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

pourrait être obtenu avec les mêmes ressources dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la solidité de la preuve qui appuient ses recommandations pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

Cela étant acquis, le citoyen est certainement sensible à l'inconfort, à la douleur et à la fatigue que peuvent ressentir les patients atteints de la maladie de Gaucher. L'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen, il serait raisonnable de conclure que la vélaglucérase alfa pourrait apporter certains bénéfices à ces personnes, comme les autres thérapies de remplacement enzymatique. Néanmoins, les symptômes et la gravité de la maladie sont très variables d'un patient à l'autre. Les données appuyant l'usage de la vélaglucérase alfa montrent qu'elle améliore globalement les paramètres viscéraux et hématologiques de la maladie. Les bénéfices cliniques sont cependant moins connus. La vélaglucérase alfa représente une option thérapeutique additionnelle. Cependant, dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il serait donc nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la vélaglucérase alfa ne représente pas une thérapie qu'il est raisonnable d'inscrire sur les listes des médicaments, à moins que les conditions suivantes soient respectées.

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le coût de la vélaglucérase alfa acceptable en fonction de l'ensemble des critères prévus à la loi, en raison des constats suivants :

- Un traitement avec ce médicament est très coûteux et varie de 50 830 \$ à 559 130 \$ annuellement, selon la dose et le poids de la personne traitée.
- Les données d'efficacité, d'innocuité et de qualité de vie disponibles ne permettent pas de comparer adéquatement la vélaglucérase alfa à la taliglucérase alpha, qui est le seul produit actuellement inscrit à la *Liste des médicaments – Établissements*, mais dont l'INESSS n'avait pas été en mesure de déterminer l'efficacité.
- Aucune des données disponibles ne permet donc de justifier son coût de traitement supérieur d'environ 51 % à celui de la taliglucérase alpha.

La mise en place de centres désignés est nécessaire afin que les patients soient évalués et suivis par des médecins détenant une expertise dans le traitement de la maladie de Gaucher, en raison des constats suivants :

- L'établissement d'un diagnostic juste et l'identification des patients devant être traités sont essentiels.
- L'élaboration de règles d'utilisation et leur application rigoureuse est nécessaire afin de promouvoir un usage optimal du médicament selon les symptômes et l'évolution de la maladie pour chacun des patients.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

De plus, seule une indication reconnue s'avère un choix responsable, et cela dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

La recommandation unanime des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- L'INESSS reconnaît les bénéfices de la vélaglucérase alfa sur les paramètres viscéraux et hématologiques et ceux-ci sont considérés comme satisfaisants pour appuyer la valeur thérapeutique.
- L'effet bénéfique obtenu avec la vélaglucérase alfa sur les paramètres viscéraux et hématologiques semble se maintenir à long terme et le profil d'innocuité à long terme est jugé satisfaisant.
- La vélaglucérase alfa représente une option thérapeutique supplémentaire pour le traitement de la maladie de Gaucher.
- Le coût de traitement annuel avec la vélaglucérase alfa est très élevé et supérieur à celui de la taliglucérase alfa.
- Les données cliniques disponibles ne permettent pas de démontrer un avantage de la vélaglucérase alfa qui permette de justifier son coût de traitement beaucoup plus élevé que celui de la taliglucérase alpha.
- Le nombre de personnes qui pourraient utiliser le médicament est faible. Ainsi, l'impact budgétaire net serait de l'ordre de 150 828 \$ pour 3 ans sur le budget des établissements de santé.
- Seule une mesure d'atténuation du fardeau économique permettrait de rendre son coût acceptable en fonction de l'ensemble des critères prévus à la Loi.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Elstein D, Mehta A, Hugues DA, et coll.** Safety and efficacy results of switch from imiglucérase to velaglucérase alfa treatment in patients with type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2015;90(7):592-7.
- **Gonzalez DE, Turkia HB, Lukina EA, et coll.** Enzyme replacement therapy with velaglucérase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. *Am J Hematol* 2013;88(3):166-71.
- **Hughes DA, Gonzalez DE, Lukina EA, et coll.** Velaglucérase alfa (VPRIV) enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease: Long-term data from phase III clinical trials. *Am J Hematol* 2015;90(7):584-91.
- **Shemesh E, Deroma L, Bembi B, et coll.** Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD010324. DOI: 10.1002/14651858.CD010324.pub2.
- **Smith L, Rhead W, Charrow J, et coll.** Long-term velaglucérase alfa treatment in children with Gaucher disease type 1 naïve to enzyme replacement therapy or previously treated with imiglucérase. *Mol Genet Metab* 2016;117:164-71.
- **Turkia BH, Gonzalez DE, Barton NW, et coll.** Velaglucérase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucérase in patients with Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2013;88(3):179-84.
- **Zimran A, Altarescu, G, Philips, M, et coll.** Phase 1/2 and extension study of velaglucérase alfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience. *Blood* 2010;115:4651-6.
- **Zimran A, Patores GM, Tylki-Szymanska A, et coll.** Safety and efficacy of velaglucérase alfa in Gaucher disease type 1 patients previously treated with imiglucérase. *Am J Hematol* 2013;88(3):172-8.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Zimran A, Wang N, Ogg C, et coll.** Seven-year safety and efficacy with velaglucerase alfa for treatment-naïve adult patients with type 1 Gaucher disease. Am J Hematol 2015;90(7):577-83.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).