

## **CERDELGA<sup>MC</sup> – Maladie de Gaucher**

**FÉVRIER 2018**

**Marque de commerce :** Cerdelga

**Dénomination commune :** Éliglustat

**Fabricant :** SanofiAven

**Forme :** Capsule

**Teneur :** 84 mg

### **Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique**

---

#### **RECOMMANDATION**

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Cerdelga<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la maladie de Gaucher.

#### **À l'intention du public**

Cerdelga<sup>MC</sup> est un médicament utilisé pour diminuer les symptômes de la maladie de Gaucher de type 1, une maladie rare qui affecte environ 1 personne sur 100 000. Chez les personnes atteintes de cette maladie, le foie et la rate augmentent de taille et la concentration sérique de l'hémoglobine ainsi que le nombre de plaquettes dans le sang diminuent. De plus, la maladie de Gaucher entraîne de l'inconfort, de la fatigue et de la douleur.

Actuellement, les patients atteints de la maladie de Gaucher peuvent être traités par une thérapie de remplacement enzymatique qui s'administre par voie intraveineuse. Cette classe de médicament est utilisée depuis plusieurs années pour le traitement de cette maladie. Cerdelga<sup>MC</sup> est un médicament au mécanisme d'action différent, qui s'administre par voie orale.

Une étude montre que Cerdelga<sup>MC</sup> permet une réduction de la grosseur du foie et de la rate ainsi qu'une augmentation de la concentration sérique de l'hémoglobine et du nombre de plaquettes. Une autre étude tend à montrer que Cerdelga<sup>MC</sup> pourrait avoir une efficacité similaire à Cerezyme<sup>MC</sup>, une thérapie de remplacement enzymatique, mais cette étude comporte trop de faiblesses pour s'assurer de la validité des résultats. De plus, elle montre que Cerdelga<sup>MC</sup> est moins bien toléré.

L'INESSS est sensible à la condition des personnes atteintes de la maladie de Gaucher de type 1. Bien que Cerdelga<sup>MC</sup> ait l'avantage de s'administrer par voie orale, les données actuelles ne démontrent pas qu'il pourrait répondre aux attentes des patients. En effet, elles ne permettent pas de confirmer que Cerdelga<sup>MC</sup> est aussi efficace que les thérapies de remplacement enzymatique et il cause plus d'effets indésirables. En conséquence, l'INESSS n'est pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique de Cerdelga<sup>MC</sup>.

Ainsi, puisque la valeur thérapeutique de Cerdelga<sup>MC</sup> n'est pas reconnue, les quatre autres aspects prévus par la loi (justesse du prix, rapport entre le coût et l'efficacité du traitement, conséquences de

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

l'inscription du médicament à la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé ainsi que l'opportunité de l'inscription du médicament à la liste, au regard de l'objet du régime général) n'ont pas été évalués.

## Évaluation

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'éliglustat est un inhibiteur spécifique de la glucosylcéramide synthase. Il agit par réduction de substrat en diminuant la synthèse du glucosylcéramide, ce qui prévient l'accumulation de ce dernier dans les lysosomes des macrophages tissulaires. Il est indiqué « pour le traitement à long terme des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 (MG1) qui sont métaboliseurs lents, métaboliseurs intermédiaires ou métaboliseurs rapides, tel que déterminé par le génotypage du CYP2D6 ». Il s'agit de la première évaluation de Cerdelga<sup>MC</sup> par l'INESSS.

### 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  $\beta$ -glucocérébrosidase. Il en résulte une accumulation du substrat, le glucocérébroside (ou glucosylcéramide), dans les lysosomes des macrophages tissulaires de plusieurs organes. Les conséquences de ce dysfonctionnement sont, entre autres, une splénomégalie, une hépatomégalie, une anémie, une thrombocytopenie, une atteinte du tissu osseux, un retard de croissance et une 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 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, mais la moins fréquente. Les patients présentent une atteinte neurologique précoce menant au 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, seule la taliglucérase alpha (Elelyso<sup>MC</sup>) figure à la *Liste des médicaments – Établissements*. Par ailleurs, 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. Certains patients reçoivent l'imiglucérase (Cerezyme<sup>MC</sup>), ce dernier n'est pas inscrit aux listes des médicaments, mais l'INESSS en a déjà reconnu la valeur thérapeutique.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

## Analyse des données

L'évaluation de la valeur thérapeutique est principalement basée sur les essais ENGAGE (Mistry 2015) et ENCORE (Cox 2015). Les données de prolongation de ces études, Mistry (2017) et Cox (2017), ont également été considérées.

### Étude ENGAGE

Il s'agit d'une étude multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de neuf mois. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'éliglustat à celles d'un placebo, chez 40 patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Les patients inclus devaient être âgés d'au moins 16 ans et avoir atteint un stade 4 ou plus sur l'échelle de développement de Tanner. De plus, ils ne devaient pas avoir reçu de thérapie par réduction de substrat durant les six mois précédant l'inclusion ou de thérapie de remplacement enzymatique durant les neuf mois précédant celle-ci. L'étude inclut des patients présentant des atteintes hématologiques définies par au moins l'une des deux manifestations suivantes : un décompte plaquettaire de 50 à 130 x 10<sup>9</sup>/l ou bien une concentration sérique de l'hémoglobine de 8 à 11 g/dl pour les femmes ou de 8, à 12 g/dl pour les hommes. Les sujets devaient également avoir une splénomégalie définie par une augmentation du volume de la rate de 6 à 30 fois la valeur normale ainsi qu'un volume du foie d'au plus 2,5 fois la valeur normale.

Les patients ont été répartis pour recevoir un placebo ou de l'éliglustat dont la dose était augmentée de façon graduelle, selon la concentration plasmatique minimale de celui-ci, pour atteindre 50 mg ou 100 mg deux fois par jour. À noter que dans cette étude, la dose est exprimée en tartrate d'éliglustat; ainsi 100 mg de tartrate d'éliglustat équivalent à 84 mg d'éliglustat. Le paramètre d'évaluation principal est la différence de la variation du volume de la rate entre les patients du groupe éliglustat et ceux du groupe placebo après neuf mois de traitement. Les principaux résultats, selon l'analyse sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant :

### Principaux résultats d'efficacité de l'étude ENGAGE (Mistry 2015)

Paramètre d'évaluation <sup>a</sup>	Eliglustat (n = 20)	Placebo (n = 20)	Différence (IC95 %) Valeur p
Volume de la rate	-27,77 %	2,26 %	-30,03 % (-36,82 à -23,24) p < 0,001
Volume du foie	-5,20 %	1,44 %	-6,64 % (-11,37 à -1,91) p = 0,007
Concentration sérique de l'hémoglobine	0,69 g/dl	-0,54 g/dl	1,22 g/dl (0,57 à 1,88) p < 0,001
Décompte plaquettaire	32,00 %	-9,06 %	41,06 % (23,95 à 58,17) p < 0,001

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Variation à neuf mois par rapport à la valeur initiale, exprimée par la moyenne des moindres carrés.

Le devis de cette étude est d'un niveau de preuve élevé. Sa qualité méthodologique est jugée adéquate dans le contexte de cette maladie rare. Les ajustements de dose étaient effectués par un consultant indépendant, ce qui a permis de maintenir le double insu. Les objectifs d'évaluation concernant les variations des paramètres viscéraux et hématologiques, quoiqu'ils soient des paramètres intermédiaires, sont considérés comme acceptables pour cette condition. Par ailleurs, la dose

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 par 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'éliglustat est ajustée en fonction de sa concentration plasmatique minimale alors que la monographie recommande une posologie selon le génotype du cytochrome P450 2D6 des patients. Des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques non publiées tendent à montrer que la posologie de l'éliglustat basée sur le génotype du cytochrome P450 2D6 au lieu de la concentration plasmatique minimale conduit à une efficacité comparable à celle observée dans les études cliniques. Ainsi, l'ajustement posologique selon la concentration plasmatique minimale a été considéré comme acceptable.

Les résultats montrent que l'éliglustat est plus efficace que le placebo pour réduire le volume de la rate après neuf mois de traitement. Ils sont également en faveur de l'éliglustat pour l'augmentation de la concentration sérique de l'hémoglobine et du décompte plaquettaire ainsi que pour la diminution du volume du foie.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables de tous grades les plus fréquents dans le groupe de l'éliglustat, comparativement au groupe placebo, sont notamment l'arthralgie (45 % contre 11 %), les maux de tête (40 % contre 30 %) et les nasopharyngites (15 % contre 0 %). Aucun patient n'a cessé le traitement en raison d'effets indésirables.

Des données de prolongation à 18 mois de Mistry (2017) tendent à montrer que les valeurs des paramètres viscéraux et hématologiques observées à 9 mois se maintiennent ou continuent de s'améliorer chez les patients qui ont reçu l'éliglustat depuis le début de l'étude. Les effets indésirables étaient globalement les mêmes que ceux rapportés dans la publication de Mistry (2015).

#### Étude ENCORE

Il s'agit d'une étude de phase III de non-infériorité, multicentrique, à répartition aléatoire et en mode ouvert, menée chez 160 adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'éliglustat, comparativement à celles de l'imiglucérase, chez des adultes déjà traités avec une thérapie de remplacement enzymatique et qui ont atteint une stabilité clinique. Les patients inclus devaient avoir reçu une thérapie de remplacement enzymatique depuis au moins trois ans, à une dose mensuelle variant de 30 à 130 U/kg durant six des neuf mois précédant la répartition aléatoire. Les patients devaient également avoir atteint les objectifs cliniques suivants :

- une concentration sérique de l'hémoglobine d'au moins 110 g/l chez les femmes et d'au moins 120 g/l chez les hommes,
- un décompte plaquettaire de  $100 \times 10^9/l$  ou plus,
- un volume de la rate de 10 fois la valeur normale ou moins,
- un volume du foie de 1,5 fois la valeur normale ou moins.

Les patients ont été répartis, selon un rapport 2:1, pour recevoir l'éliglustat ou l'imiglucérase pendant 12 mois. La dose d'éliglustat était augmentée de façon graduelle selon la concentration plasmatique minimale de celui-ci pour atteindre 50 mg, 100 mg ou 150 mg deux fois par jour. L'imiglucérase était administrée toutes les deux semaines à la même dose que celle de la thérapie de remplacement enzymatique reçue par le patient avant l'inclusion. L'objectif principal d'évaluation est le pourcentage de patients dont les valeurs des paramètres viscéraux et hématologiques sont restées stables après 12 mois de traitement par rapport à la valeur initiale. La stabilité des paramètres est définie par :

- une concentration sérique d'hémoglobine qui ne diminue pas de 15 g/l ou plus,

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- un décompte plaquettaire qui ne diminue pas de 25 % ou plus,
- un volume de la rate qui n'augmente pas de 25 % ou plus,
- un volume du foie qui n'augmente pas de 20 % ou plus.

Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre le pourcentage de patients stables sur l'éliglustat et celui sur l'imiglucérase est supérieure à -25 %. Les principaux résultats obtenus à 12 mois selon une analyse sur la population *per protocole* sont les suivants :

#### Principaux résultats d'efficacité de l'étude ENCORE (Cox 2015)

Paramètre d'évaluation Après 12 mois de traitement	Éliglustat (n = 99)	Imiglucérase (n = 47)	Différence <sup>a</sup> (IC95 %) Valeur p
Pourcentage de patients stables <sup>b</sup>	85 %	94 %	-8,8 % (-17,6 à 4,2) <sup>d</sup>
Variation du volume de la rate <sup>c</sup>	-6,05 %	-3,22 %	-2,83 % (-8,14 à 2,47) p = 0,26
Variation du volume du foie <sup>c</sup>	1,99 %	3,13 %	-1,14 % (-4,42 à 2,15) p = 0,49
Variation de la concentration sérique de l'hémoglobine <sup>c</sup>	-2,2 g/l	0,5 g/l	-2,8 g/l (-5,2 à -0,3) p = 0,025
Variation du décompte plaquettaire <sup>c</sup>	3,93 %	2,63 %	1,30 % (-4,65 à 7,24) p = 0,67

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Différence entre l'éliglustat et l'imiglucérase, exprimée par la moyenne des moindres carrés.

b Définis par le pourcentage de patients dont les valeurs des paramètres viscéraux et hématologiques sont restées stables par rapport à la valeur initiale. La stabilité est définie par : une concentration sérique d'hémoglobine qui ne diminue pas de 15 g/l ou plus, un décompte plaquettaire qui ne diminue pas de 25 % ou plus, un volume de la rate qui n'augmente pas de 25 % ou plus, un volume du foie qui n'augmente pas de 20 % ou plus.

c Variation par rapport à la valeur initiale, exprimée par la moyenne des moindres carrés.

d Il s'agit du paramètre d'évaluation principal : le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne inférieure de l'IC95 % de la différence entre le pourcentage de patients stables sur l'éliglustat et celui sur l'imiglucérase est supérieure à -25 %.

Il s'agit d'une étude dont le devis pourrait fournir un niveau de preuve élevé. La répartition aléatoire est acceptable et le nombre de sujets est considérable dans le contexte de cette maladie rare. Le choix du comparateur est approprié puisqu'il s'agit d'un traitement utilisé depuis plusieurs années pour le traitement de cette maladie et reconnu efficace. Toutefois, la qualité méthodologique présente d'importantes limites pouvant affecter la validité des résultats. En effet, bien que le paramètre d'évaluation principal soit pertinent, la définition de la stabilité pour chacun des paramètres viscéraux et hématologiques n'est pas considérée comme suffisamment restrictive. De plus, la borne de non-infériorité de 25 % est jugée trop élevée.

Après 12 mois de traitement, le critère de non-infériorité est atteint pour le paramètre d'évaluation principale puisque la borne inférieure de l'IC95 % est de -17,6 %. Par ailleurs, il n'y a pas de différence entre les groupes pour la variation du volume de la rate et du foie ainsi que pour le décompte plaquettaire. Cependant, les résultats sont en faveur de l'imiglucérase par rapport à l'éliglustat pour la variation de la concentration sérique de l'hémoglobine. Ces résultats doivent être interprétés avec

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

prudence en raison des limites relevées. De ce fait, aucune conclusion ne peut être tirée quant à l'efficacité comparative entre l'éliglustat et l'imiglucérase.

En ce qui concerne l'innocuité, 38 % des patients recevant l'éliglustat ont eu au moins un effet indésirable lié au traitement, comparativement à 11 % des patients du groupe imiglucérase. Les effets indésirables les plus fréquents avec l'éliglustat par rapport à l'imiglucérase sont notamment la fatigue (14 % contre 2 %), les céphalées (13 % contre 2 %), les nausées (12 % contre 0 %), la diarrhée (12 % contre 4 %), les douleurs abdominales (10 % contre 0 %) et l'asthénie (8 % contre 0 %). Ainsi, le profil d'innocuité de l'éliglustat semble globalement moins favorable que celui de l'imiglucérase.

La publication de Cox (2017) présente les données à quatre ans de l'étude précédente. Ces données à long terme montrent que les valeurs des paramètres viscéraux et hématologiques observées à 12 mois tendent à se maintenir chez les patients répartis dans le groupe éliglustat de l'étude ENCORE. Les effets indésirables étaient globalement les mêmes que ceux de la publication de Cox (2015).

**En somme**, les données disponibles permettent uniquement de conclure que l'éliglustat améliore les paramètres viscéraux et hématologiques, comparativement au placebo, chez des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1. En effet, des faiblesses méthodologiques sèment un doute sur la non-infériorité de l'éliglustat par rapport à l'imiglucérase. Les thérapies de remplacement enzymatique sont utilisées depuis plusieurs années pour le traitement de la maladie de Gaucher de type 1. Leur efficacité sur les paramètres viscéraux et hématologiques ainsi que leur innocuité ont largement été démontrées. Dans ce contexte, une nouvelle thérapie possédant un mécanisme d'action différent devrait présenter, à tout le moins, une efficacité et une innocuité comparables à celles-ci. Or, il est incertain que les effets sur les paramètres viscéraux et hématologiques obtenus avec l'éliglustat soient similaires à ceux des thérapies de remplacement enzymatique.

### **Besoin de santé**

Les patients atteints de la maladie de Gaucher qui nécessitent un traitement peuvent recevoir une thérapie de remplacement enzymatique qui s'administre par voie intraveineuse. Ce mode d'administration peut être contraignant pour certains patients; une option thérapeutique qui s'utilise par voie orale pourrait être souhaitable. Cependant, les données cliniques ne permettent pas de conclure que l'éliglustat est aussi efficace que les thérapies de remplacement enzymatiques et qu'il pourrait combler ce besoin de santé.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'éliglustat ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la maladie de Gaucher de type 1.

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

#### **Motifs de la position unanime**

- L'éliglustat améliore les paramètres viscéraux et hématologiques comparativement au

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

placebo.

- Aucune conclusion ne peut être tirée quant à l'efficacité comparative entre l'éliglustat et l'imiglucérase.
- Le profil d'innocuité de l'éliglustat semble défavorable comparativement à celui de l'imiglucérase.
- Les thérapies de remplacement enzymatique sont utilisées depuis de nombreuses années; leur efficacité et leur innocuité sont largement démontrées. Or, il est incertain que les effets sur les paramètres viscéraux et hématologiques obtenus avec l'éliglustat soient similaires à ceux des thérapies de remplacement enzymatique.
- Les données cliniques ne permettent pas de conclure que l'éliglustat comblerait le besoin de santé chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cox TM, Drelichman G, Cravo R, et coll.** Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;385:2355-62.
- **Cox TM, Drelichman G, Cravo R et coll.** Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy. *Blood* 2017;129(17):2375-83.
- **Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, et coll.** Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:695-706.
- **Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, et coll.** Outcomes after 18 months of eliglustat therapy in treatment-naïve adults with Gaucher disease type 1: The Phase 3 ENGAGE Trial. *Am J Hematol* 2017;92(11):1170-6.

*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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).