

1 **ELELYSO<sup>MC</sup> – Maladie de Gaucher**

2 **JUILLET 2015**

3

4 **Marque de commerce** : Elelyso

5 **Dénomination commune** : Taliglucérase alpha

6 **Fabricant** : Pfizer

7 **Forme** : Poudre pour perfusion intraveineuse

8 **Teneur** : 200 U

9

10

11 **Avis de refus d'inscription – À moins que certaines conditions soient respectées**

12

13

14 **Recommandation**

15

16 L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au  
17 ministre de ne pas inscrire Elelyso<sup>MC</sup> sur les listes de médicaments pour le traitement de la  
18 maladie de Gaucher, à moins que les conditions suivantes soient respectées, et cela, dans le  
19 but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.  
20 Le cas échéant, une indication reconnue pour le paiement est proposée.

21

22 **Conditions**

23

- 24 ▪ Atténuation du fardeau économique visant à rendre le coût d'Elelyso<sup>MC</sup> acceptable en  
25 fonction de l'ensemble des critères prévus à la loi;  
26 ▪ Mise en place de centres désignés pour la maladie de Gaucher.

27

28 **Indication reconnue**

29

30 L'indication reconnue proposée pour le paiement de la taliglucérase alpha serait la suivante :

31

- 32 ♦ pour le traitement des adultes et des enfants atteints de la maladie de Gaucher de type 1  
33 et pour le traitement des manifestations hématologiques chez les enfants atteints de la  
34 maladie de Gaucher de type 3.

35

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

38

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

41

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

45

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).

1 Les autorisations sont données pour une dose maximale de 60 U/kg toutes les  
2 2 semaines.  
3

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).

## À l'intention du public

Elelyso<sup>MC</sup> est un médicament utilisé pour diminuer les symptômes de la maladie de Gaucher, une maladie rare qui affecte environ 1 personne sur 100 000. Les personnes qui sont atteintes de cette maladie peuvent développer notamment une augmentation de la grosseur du foie et de la rate ainsi qu'une diminution de la concentration sérique de l'hémoglobine et du nombre de plaquettes. Elles peuvent ressentir de l'inconfort, de la fatigue et de la douleur.

Actuellement, les patients atteints de cette maladie sont traités avec Cerezyme<sup>MC</sup>, dont le coût est assuré par un hôpital de Montréal.

Les études qui ont servi à évaluer l'efficacité d'Elelyso<sup>MC</sup> sont de faible niveau de preuve. Cependant, elles montrent que globalement ce médicament entraîne une réduction de la grosseur du foie et de la rate, une augmentation de la concentration sérique de l'hémoglobine ainsi qu'une augmentation du nombre de plaquettes chez les adultes. De plus, les données laissent croire que les bénéfices d'Elelyso<sup>MC</sup> seraient les mêmes chez les enfants.

L'INESSS a effectué une recherche afin d'obtenir des données scientifiques sur la qualité de vie et les complications osseuses avec Elelyso<sup>MC</sup>, mais il n'a pas pu trouver d'études permettant de juger cet aspect du traitement. Ainsi, l'effet des bénéfices sur ces éléments ne peut être démontré.

Le coût de traitement d'Elelyso<sup>MC</sup> est très élevé. De plus, comme les études qui ont servi à évaluer l'efficacité d'Elelyso<sup>MC</sup> sont de faible niveau de preuve, l'analyse du rapport entre son coût et les bienfaits qu'il procure est difficile à réaliser. C'est pourquoi l'INESSS ne peut pas se prononcer sur sa valeur pharmacoéconomique.

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 possibles dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, puisque le prix d'Elelyso<sup>MC</sup> est très élevé, l'INESSS juge plus responsable que le fabricant contribue à la diminution du fardeau économique sur le système de santé.

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).

# ÉVALUATION

## DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La taliglucérase alpha est une forme recombinante de la glucocérébrosidase humaine fabriquée à partir de cellules de carottes. Elle est indiquée « pour le traitement enzymatique substitutif de longue durée chez les adultes ayant reçu un diagnostic formel de la maladie de Gaucher de type 1. Elelyso<sup>MC</sup> peut aussi être utilisé chez les enfants ayant reçu un diagnostic formel de maladie de Gaucher de type 1, de même que pour le traitement des manifestations hématologiques chez les enfants ayant reçu un diagnostic formel de la maladie de Gaucher de type 3. » Il s'agit de la première évaluation d'Elelyso<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, dans les lysosomes des macrophages tissulaires de plusieurs organes. Les conséquences de ce dysfonctionnement sont, entre autres, une splénomégalie, une hépatomégalie, une anémie, une thrombocytopénie, 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 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<sup>MC</sup>) et la vélaglucérase alfa (Vpriv<sup>MC</sup>). Ils ne sont pas inscrits sur les listes de médicaments, car leur valeur thérapeutique n'a pas été reconnue par l'INESSS. Cependant, 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. Actuellement, tous les patients qui reçoivent une thérapie grâce à ce financement sont traités avec l'imiglucérase.

### Analyse des données

L'appréciation de la valeur thérapeutique de la taliglucérase alpha repose sur les publications de Zimran (2011), de Pastores (2014), de Zimran (janvier 2015) ainsi que sur les affiches de Zimran (2013) et Zimran (février 2015).

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).

1 L'essai de Zimran (2011) est une étude multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu.  
 2 Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de 2 doses de taliglucérase alpha pour le  
 3 traitement des adultes atteints de la maladie de Gaucher non traités. Les patients sont répartis  
 4 pour recevoir une dose de 30 U/kg ou de 60 U/kg par perfusion intraveineuse toutes les  
 5 2 semaines pendant 9 mois. L'objectif principal est la réduction du volume de la rate. Les  
 6 principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

7  
 8 **Principaux résultats d'efficacité de l'étude de Zimran (2011)**

Paramètre d'évaluation (variation à 9 mois p/r à la valeur initiale)	Taliglucérase alpha 30 U/kg (n=15) (IC95 %) et valeur p	Taliglucérase alpha 60 U/kg (n=16) (IC95 %) et valeur p
Volume de la rate	-26,9 % (-31,9 % à -21,8 %) <0,0001	-38,0 % (-43,4 % à -32,8 %) <0,0001
Volume du foie	-10,5 % (-17,0 % à -4,0 %) 0,004	-11,1 % (-15,0 % à -7,4 %) <0,0001
Concentration sérique de l'hémoglobine	1,6 g/dl (0,3 g/dl à 3,5 g/dl) 0,001	2,2 g/dl (0,6 g/dl à 3,8 g/dl) <0,0001
Décompte plaquettaire	11 427/mm <sup>3</sup> n.s.	41 494/mm <sup>3</sup> (17 658/mm <sup>3</sup> à 65 330/mm <sup>3</sup> ) 0,003

n.s. Différence non significative

9  
 10 La méthodologie de cette étude comporte les limites suivantes :

- 11 ▪ Cette étude est réalisée chez un petit nombre de patients, toutefois, il s'agit d'une maladie  
 12 rare ce qui rend difficile le recrutement d'un nombre plus élevé.
- 13 ▪ La présence d'un groupe contrôle aurait été souhaitable afin de mieux apprécier l'effet de  
 14 la taliglucérase alpha. Par contre, ceci est difficilement réalisable pour des raisons  
 15 éthiques.
- 16 ▪ L'étude est d'une durée de 9 mois, ce qui est jugée court pour une maladie chronique  
 17 dont le traitement est de longue durée.
- 18 ▪ L'objectif principal et les objectifs secondaires sont des paramètres intermédiaires qui ne  
 19 permettent pas d'évaluer les bénéfices cliniques de la taliglucérase alpha.
- 20 ▪ Cette étude ne fournit aucun résultat sur les bénéfices du traitement sur les atteintes  
 21 osseuses et pulmonaires, de même que sur la mortalité et la qualité de vie, ce qui aurait  
 22 été souhaitable.

23  
 24 Les résultats montrent qu'après 9 mois de traitement, la taliglucérase alpha aux doses de  
 25 30 U/kg et 60 U/kg entraîne une réduction du volume de la rate et du foie de même qu'une  
 26 augmentation moyenne de la concentration sérique de l'hémoglobine. Pour ce qui est de  
 27 l'augmentation moyenne du décompte plaquettaire, seule la dose de 60 U/kg permet l'atteinte  
 28 du seuil de signification statistique.

29  
 30 L'affiche de Zimran (2013) présente les résultats à 36 mois de l'étude précédente. Ces données  
 31 à long terme montrent que les valeurs des paramètres viscéraux et hématologiques observées  
 32 à 9 mois semblent se maintenir ou s'améliorer.

33  
 34 L'étude de Zimran (janvier 2015) est une étude multicentrique, à répartition aléatoire et à double  
 35 insu. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de 2 doses de taliglucérase alpha chez  
 36 des enfants âgés entre 2 ans et 18 ans atteints de la maladie de Gaucher non traités. Les  
 37 patients sont répartis pour recevoir une dose de 30 U/kg (n = 6) ou de 60 U/kg (n = 5) par

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).

1 perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines pendant 12 mois. Les principaux résultats  
2 obtenus à 12 mois sont les suivants :

- 3 ▪ Le volume moyen de la rate est réduit de 28,6 % et 41,1 % par rapport à la valeur initiale  
4 pour les groupes recevant la taliglucérase alpha à une dose de 30 U/kg et 60 U/kg,  
5 respectivement.
- 6 ▪ Le volume moyen du foie est réduit de 6,3 % et 14,0 % par rapport à la valeur initiale pour  
7 les groupes recevant la taliglucérase alpha à une dose de 30 U/kg et 60 U/kg,  
8 respectivement.
- 9 ▪ L'augmentation de la concentration sérique moyenne de l'hémoglobine est de 1,4 g/dl et  
10 de 1,6 g/dl pour les groupes recevant la taliglucérase alpha à une dose de 30 U/kg et  
11 60 U/kg, respectivement.
- 12 ▪ Le décompte plaquettaire moyen s'améliore de 30,9 % et de 73,7 % pour les groupes  
13 recevant la taliglucérase alpha à une dose de 30 U/kg et 60 U/kg, respectivement.

14  
15 La méthodologie de cette étude comporte les mêmes limites que l'essai de Zimran (2011),  
16 cependant, le nombre de patients est encore plus petit. En effet, la maladie de Gaucher peut  
17 être diagnostiquée tardivement selon la gravité des symptômes, ce qui pourrait expliquer la  
18 difficulté à recruter un nombre plus élevé de patients pédiatriques. De plus, seule une analyse  
19 statistique descriptive est effectuée mais les valeurs observées pour chacun des paramètres  
20 viscéraux et hématologiques laissent croire que la taliglucérase alpha apporte des bénéfices  
21 chez les enfants atteints de la maladie de Gaucher. Ces bénéfices sont considérés cliniquement  
22 non négligeables.

23  
24 L'étude de Pastores est une étude de phase III, ouverte et multicentrique. Elle a pour but  
25 d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la taliglucérase alpha chez des adultes et des enfants  
26 atteints de la maladie de Gaucher déjà traités avec l'imiglucérase. Les 31 patients qui  
27 recevaient déjà de l'imiglucérase depuis 2 ans et sans modification de dosage depuis 6 mois  
28 ont été transférés à la taliglucérase alpha à une dose identique pendant 9 mois. Les patients  
29 ont donc reçu la taliglucérase alpha à des doses entre 9 U/kg et 60 U/kg toutes les 2 semaines  
30 durant cette période. L'objectif principal est d'évaluer le maintien de l'efficacité notamment sur le  
31 volume du foie et de la rate, la concentration sérique de l'hémoglobine et le décompte  
32 plaquettaire. Les résultats montrent que, numériquement, le volume du foie et de la rate de  
33 même que la concentration sérique de l'hémoglobine et le décompte plaquettaire demeurent  
34 stables après 9 mois de traitement. Notons qu'il s'agit des mêmes paramètres intermédiaires  
35 que ceux des 2 études précédentes et que les mêmes limites y sont rattachées. Ainsi, le  
36 passage de l'imiglucérase à la taliglucérase alpha semble permettre de maintenir les effets  
37 bénéfiques sur les paramètres viscéraux et hématologiques des personnes atteintes de la  
38 maladie de Gaucher.

39  
40 L'affiche de Zimran (février 2015) présente les résultats à 36 mois chez les patients  
41 pédiatriques de l'étude de Pastores combinés à ceux de l'étude de Zimran (janvier 2015)  
42 présentée plus haut. Ces données à long terme montrent que les effets du traitement sur les  
43 valeurs des paramètres viscéraux et hématologiques semblent se maintenir ou s'améliorer  
44 jusqu'à 36 mois.

45  
46 En ce qui concerne l'innocuité de la taliglucérase alpha, elle est bien tolérée et aucun effet  
47 indésirable sérieux relié au traitement n'a été rapporté. Cependant, deux patients dans l'étude

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).

1 de Zimran (2011) et un patient dans l'étude de Pastores (2014) ont présenté une réaction  
2 d'hypersensibilité et se sont retirés des études.

### 4 **Contexte particularité de la recherche clinique entourant la maladie de Gaucher**

5 Le recrutement des patients lors d'essais cliniques portant sur des médicaments traitant la  
6 maladie de Gaucher est difficile. Tout d'abord, peu de patients sont atteints de cette maladie  
7 rare. De plus, les personnes ayant besoin d'une thérapie de remplacement enzymatique sont  
8 celles ayant une forme plus grave de la maladie. La plupart d'entre elles reçoivent déjà de  
9 l'imiglucérase, qui est commercialisée depuis plusieurs années. L'INESSS est conscient de la  
10 difficulté d'obtenir des études de niveau de preuve élevé dans ce contexte.

11  
12 L'efficacité de la taliglucérase alpha est évaluée dans les études cliniques par son effet sur les  
13 paramètres viscéraux et hématologiques, qui sont des issues intermédiaires. Or, des données  
14 sur des paramètres d'efficacité clinique sont généralement exigées pour permettre  
15 l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un médicament. Les répercussions cliniques  
16 bénéfiques de la taliglucérase alpha, notamment sur la qualité de vie et les complications  
17 osseuses, ne sont pas documentées. Puisque d'autres thérapies de remplacement  
18 enzymatique sont utilisées depuis plusieurs années, l'INESSS a jugé pertinent d'explorer les  
19 données concernant le suivi à long terme des personnes traitées avec ces thérapies. Cette  
20 démarche avait pour but de mieux apprécier la signification clinique d'une amélioration des  
21 paramètres viscéraux et hématologiques dans le contexte de cette maladie.

22  
23 L'INESSS a donc procédé à une recherche dans la documentation scientifique pour identifier  
24 des publications portant sur l'effet des thérapies de remplacement enzymatique sur la qualité de  
25 vie et les complications osseuses. Des études observationnelles et des données de registre ont  
26 principalement été répertoriées. Les publications retenues, qui portent sur l'effet de ces  
27 thérapies sur la qualité de vie et les complications osseuses, sont celles d'Andersson (2008), de  
28 Charrow (2007), de Mistry (2009), de Mistry (2011), de Sims (2008), de Weinreb (2007), de  
29 Weinreb (2013) et de Wenstrup (2007). Des experts en méthodologie ont été sollicités afin  
30 d'apprécier la qualité méthodologique de ces publications. Ces dernières présentent plusieurs  
31 limites qui rendent l'appréciation des résultats difficile. En effet, dans la majorité des cas, aucun  
32 groupe témoin n'est présent. De plus, les paramètres d'évaluation peuvent différer d'un patient  
33 à l'autre et l'évaluation d'un même paramètre peut varier entre chaque patient. L'information  
34 concernant les traitements concomitants des patients est également incomplète dans la plupart  
35 des articles.

36  
37 Bien que les thérapies de remplacement enzymatique soient utilisées depuis plusieurs années,  
38 les publications actuellement disponibles sur le sujet ne sont pas de qualité suffisante pour  
39 apprécier la signification clinique de l'amélioration des paramètres viscéraux et hématologiques  
40 sur la qualité de vie et les complications osseuses. Force est de constater que des données de  
41 qualité apportant des informations sur les bénéfices cliniques des thérapies de remplacement  
42 enzymatique sont difficiles à obtenir puisque peu de personnes sont atteintes de la maladie et  
43 qu'elles n'ont pas toutes des complications osseuses. Ces dernières ne s'évaluent pas toutes  
44 de la même façon et elles nécessitent un traitement de longue durée avant d'en observer les  
45 bénéfices. L'amélioration de la qualité de vie peut également prendre plus de temps à être  
46 modifiée par le traitement en fonction de la gravité et de la nature des symptômes, ce qui la  
47 rend difficilement quantifiable.

48

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).

1 Compte tenu de ces éléments, l'INESSS est d'avis que les données sur les paramètres  
2 viscéraux et hématologiques sont satisfaisantes pour reconnaître les bénéfices de la  
3 taliglucérase alpha, et ce, en concordance avec l'opinion des experts consultés qui estiment  
4 que l'amélioration des symptômes viscéraux et hématologiques observée avec la taliglucérase  
5 alpha est cliniquement non négligeable.

#### 6 7 **Besoin de santé**

8 Aucun médicament n'est actuellement inscrit aux listes de médicament pour le traitement de la  
9 maladie de Gaucher. Toutefois, les patients atteints de cette maladie peuvent recevoir un  
10 traitement grâce à un budget annuel récurrent intégré à la base budgétaire d'un établissement  
11 de la province de Québec. Actuellement, tous les patients nécessitant un traitement avec une  
12 thérapie de remplacement enzymatique reçoivent l'imiglucérase grâce à ce financement. La  
13 taliglucérase alpha représente donc une option thérapeutique supplémentaire.

#### 14 15 **Délibération sur la valeur thérapeutique**

16 Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis que la taliglucérase alpha satisfait  
17 au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la maladie de Gaucher.

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

- 19 ▪ Les données cliniques sont de faible niveau de preuve, mais elles sont considérées  
20 comme acceptables dans le contexte de cette maladie rare.
- 21 ▪ La taliglucérase alpha entraîne une réduction du volume du foie et de la rate de  
22 même qu'une augmentation de la concentration sérique de l'hémoglobine chez les  
23 adultes.
- 24 ▪ La taliglucérase alpha entraîne une augmentation du décompte plaquettaire à la  
25 dose de 60 U/kg chez les adultes.
- 26 ▪ Les données cliniques laissent croire que la taliglucérase alpha entraîne une  
27 réduction du volume du foie et de la rate de même qu'une augmentation de la  
28 concentration sérique de l'hémoglobine et du décompte plaquettaire chez les  
29 enfants. Cette amélioration est jugée cliniquement non négligeable.
- 30 ▪ Le passage de l'imiglucérase à la taliglucérase alpha semble permettre un maintien  
31 des paramètres viscéraux et hématologiques.
- 32 ▪ Le profil d'innocuité est jugé satisfaisant. Quelques cas de réactions  
33 d'hypersensibilité sont toutefois rapportés.
- 34 ▪ L'effet bénéfique sur les paramètres viscéraux et hématologiques obtenu à court  
35 terme semble se maintenir ou continuer à s'améliorer jusqu'à 36 mois.
- 36 ▪ Une incertitude demeure quant à la signification clinique de l'amélioration des  
37 paramètres viscéraux et hématologiques avec les thérapies de remplacement  
38 enzymatiques à la suite de l'appréciation d'études observationnelles et de données  
39 de registre.
- 40 ▪ Des données de qualité concernant les bénéfices cliniques de la taliglucérase alpha  
41 sur la qualité de vie et les complications osseuses sont difficiles à obtenir.
- 42 ▪ Dans ce contexte, l'amélioration des paramètres viscéraux et hématologiques est  
43 satisfaisante pour reconnaître les bénéfices de la taliglucérase alpha.
- 44 ▪ La taliglucérase alpha représente une nouvelle option thérapeutique pour le  
45 traitement de la maladie de Gaucher.

46

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).

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

2 Le prix d'une fiole de 200 U de taliglucérase alpha est de 648,36 \$. Le coût de traitement  
3 annuel, à raison de 30 U/kg à 60 U/kg toutes les 2 semaines, varie de 25 286 \$ à 202 288 \$  
4 pour un enfant de 10 kg à 40 kg et de 177 002 \$ à 354 005 \$ pour un adulte de 70 kg. À titre  
5 informatif, ce coût est inférieur d'environ 47 % à celui de l'imiglucérase.  
6

7 Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée est  
8 soumise par le fabricant. Le coût de traitement de la taliglucérase alpha est comparé à celui de  
9 l'imiglucérase et de la vélaglucérase alfa, toutes deux indiquées chez des personnes atteintes  
10 de la maladie de Gaucher. Cette analyse est basée sur une hypothèse d'équivalence  
11 d'efficacité et d'innocuité entre les différentes thérapies de remplacement enzymatique.  
12 L'INESSS ne retient pas l'analyse de minimisation des coûts soumise compte tenu que les  
13 traitements comparés ne sont pas inscrits aux listes de médicaments et de fait, leur efficacité  
14 par rapport aux meilleurs soins de soutien n'a jamais été évaluée par l'INESSS.  
15

16 De plus, le fabricant présente une analyse coût-conséquences comparant les 3 produits  
17 enzymatiques aux meilleurs soins de soutien. Cette analyse constitue, selon l'INESSS, une  
18 méthodologie pertinente. Par contre, en raison d'une insuffisance de données d'efficacité,  
19 d'innocuité et de qualité de vie comparatives disponibles, il n'est pas en mesure d'apprécier  
20 adéquatement l'efficacité de la taliglucérase alpha par rapport aux meilleurs soins de soutien.  
21

22 **En conclusion**, la taliglucérase alpha est un traitement très coûteux. Les données cliniques et  
23 économiques de cette dernière sont incomplètes, ce qui rend impossible l'évaluation adéquate  
24 de son efficacité par rapport aux meilleurs soins de soutien. Pour ces raisons, l'INESSS est  
25 d'avis que la taliglucérase alpha ne satisfait pas au critère économique, mais il ne peut se  
26 prononcer sur sa valeur pharmacoéconomique.  
27

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

31 L'évaluation de l'inscription de la taliglucérase alpha pose un défi particulier puisque  
32 l'imiglucérase et la vélaglucérase alfa ont fait l'objet d'un refus pour valeur thérapeutique par  
33 l'INESSS. Cependant, ces médicaments sont actuellement couverts par un hôpital de Montréal,  
34 accès qui n'a pas été régi sous les mêmes critères d'évaluation que ceux prévus à la Loi sur  
35 l'INESSS. Cette situation pose un défi important quant à la réalisation des analyses  
36 économique et pharmacoéconomique de la taliglucérase alpha. Il s'avère particulièrement  
37 difficile de porter un jugement sur le caractère équitable du remboursement en raison du  
38 caractère exceptionnel de ce financement et de l'environnement clinique entourant l'utilisation  
39 de ce médicament.  
40  
41  
42  
43  
44

45 Selon les experts consultés, les patients actuellement traités reçoivent de l'imiglucérase à une  
46 dose moyenne d'environ 20 U/kg toutes les 2 semaines. Cette dose est plus faible que celle  
47 observée dans la plupart des publications décrivant l'utilisation de l'imiglucérase ailleurs dans le  
48 monde. Cette situation s'explique par la présence d'une équipe multidisciplinaire qui suit tous

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).

1 les patients traités et qui a établi des règles d'utilisation afin de permettre un usage optimal du  
2 médicament aux doses minimales efficaces, ceci en fonction de l'évolution clinique et  
3 possiblement du budget alloué. L'inscription de la taliglucérase alpha aux listes de médicaments  
4 pourrait engendrer une modification de la pratique dans un contexte où le financement ne serait  
5 plus limité. En effet, une augmentation des doses utilisées et du nombre de patients traités ne  
6 peut être écartée, ce qui entraînerait une augmentation des coûts.

7  
8 Par ailleurs, il est souhaitable que les patients puissent recevoir la taliglucérase alpha près de  
9 chez eux. Ce produit s'administre par voie intraveineuse et implique l'accès à un service de  
10 perfusion offert de façon ambulatoire. Ce type de service n'étant pas disponible dans toutes les  
11 régions, le patient recevrait donc son traitement dans un centre hospitalier. L'inscription de la  
12 taliglucérase alpha aux listes de médicaments pourrait avoir un impact financier sur les  
13 dépenses en médicaments des hôpitaux du Québec et sur les patients le recevant. En effet, si  
14 l'injection est effectuée en milieu hospitalier, l'établissement devra fournir le médicament et en  
15 couvrir le coût. Si le patient reçoit son traitement en milieu ambulatoire, il devra déboursier une  
16 partie des frais (franchise et coassurance) lors de l'acquisition du produit alors qu'il le recevait  
17 sans frais auparavant.

18  
19 Présentement, le coût des médicaments utilisés pour traiter la maladie de Gaucher est couvert  
20 grâce à un financement intégré à la base budgétaire d'un seul établissement. En raison du coût  
21 important de ces thérapies et des sommes allouées, une équipe multidisciplinaire a été mise en  
22 place afin de s'assurer d'un usage optimal des médicaments. L'effet de l'inscription aux listes de  
23 la taliglucérase alpha sur le budget annuel alloué actuellement pour le traitement de cette  
24 maladie est difficilement évaluable. Il est possible que ce financement ainsi que le suivi des  
25 patients par une équipe multidisciplinaire soient affectés. Par conséquent, l'usage optimal des  
26 médicaments dans le traitement de la maladie de Gaucher aux doses minimales efficaces serait  
27 moins favorisé.

### 28 **Analyse d'impact budgétaire**

29 Deux impacts budgétaires sont présentés par le fabricant. Dans son scénario de base, il émet  
30 l'hypothèse que la taliglucérase alpha viendrait prendre des parts de marché à [REDACTED].  
31 Dans son scénario alternatif, la taliglucérase alpha serait inscrite aux listes de médicaments.

32  
33 L'INESSS retient pour ses analyses ce deuxième scénario. Il repose sur une approche  
34 épidémiologique utilisée pour circonscrire la population québécoise atteinte de la maladie de  
35 Gaucher. Il est supposé que [REDACTED] des patients recevraient la taliglucérase alpha au cours  
36 des trois prochaines années, étant donné qu'aucune autre option de traitement n'est  
37 présentement inscrite aux listes de médicaments. Il estime que [REDACTED], [REDACTED] et [REDACTED] patients d'un  
38 poids moyen de [REDACTED] kg seraient traités au cours des trois premières années suivant son  
39 inscription, administré à une dose de [REDACTED] U/kg toutes les deux semaines. Aucune perte en  
40 médicament n'est présumée.

41  
42

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).

1 **Impacts budgétaires nets de l'inscription d'Elelyso<sup>MC</sup> aux listes pour le traitement de la**  
 2 **maladie de Gaucher**

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	Établissements <sup>a</sup>	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles			■ \$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			■ \$
INESSS (scénario de base)	RAMQ <sup>b</sup>	0 \$	0 \$	99 037 \$	99 037 \$
	Établissements <sup>b</sup>	198 074 \$	495 185 \$	693 259 \$	1 386 518 \$
	Analyses de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles			1 188 444 \$ <sup>c</sup>
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			4 456 665 \$ <sup>d</sup>
INESSS (scénario alternatif)	RAMQ <sup>e</sup>	1 188 444 \$	1 188 444 \$	1 188 444 \$	3 565 332 \$
	Établissements <sup>e</sup>	6 239 330 \$	6 239 330 \$	6 536 441 \$	19 015 102 \$
	Analyses de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles			11 290 217 \$ <sup>f</sup>
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			35 653 316 \$ <sup>g</sup>

- a Estimation effectuée pour le traitement de ■, ■ et ■ patients d'un poids moyen de ■ kg à raison de ■ U/kg toutes les deux semaines pour chacune des années
- b Estimation effectuée pour le traitement de 2, 5 et 9 patients d'un poids moyen de 59 kg à raison de 20 U/kg toutes les deux semaines pour chacune des années. Cette posologie correspond à la dose moyenne d'imiglucérase administrée au Québec.
- c Estimation effectuée pour le traitement d'un nombre inférieur de patients
- d Estimation effectuée en retenant une dose maximale de 60 U/kg toutes les deux semaines
- e Estimation effectuée pour le traitement de 29, 29 et 30 patients d'un poids moyen de 59 kg à raison de 60 U/kg toutes les deux semaines pour chacune des années. Le nombre de patients traités estimé correspond à celui de l'imiglucérase.
- f Estimation effectuée en retenant une dose moyenne de 30 U/kg toutes les deux semaines
- g Estimation effectuée pour le traitement de 45, 46 et 47 patients d'un poids moyen de 59 kg à raison de 60 U/kg toutes les deux semaines pour chacune des années. Ce nombre représente l'ensemble des personnes suivies en clinique atteintes de la maladie de Gaucher au Québec.

3  
 4 Dans l'ensemble, l'INESSS est d'avis que l'évaluation réalisée par le fabricant est adéquate.  
 5 Cependant les éléments suivants ont été modifiés :

- 6 ■ un nombre supérieur de personnes qui pourraient recevoir la taliglucérase alpha;
- 7 ■ un nombre supérieur de personnes traitées par la taliglucérase alpha au cours de
- 8 chacune des années, basé sur l'hypothèse d'une adoption progressive du médicament
- 9 par les cliniciens;
- 10 ■ un poids moyen inférieur, calculé à partir d'une répartition du nombre d'adultes et
- 11 d'enfants présentement traités par l'imiglucérase;
- 12 ■ un schéma posologique inférieur en fonction d'une dose moyenne estimée à 20 U/kg;
- 13 ■ un faible nombre de personnes traitées en ambulatoire.

14  
 15 Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS dans son scénario de base, l'inscription de la  
 16 taliglucérase alpha aux listes de médicaments pourrait mener à des coûts additionnels d'environ  
 17 1,4 M\$ et 100 000 \$ au budget des établissements et de la RAMQ, respectivement. Ces  
 18 estimations se basent sur 2, 5 et 9 personnes traitées par année au cours des 3 premières  
 19 années (nombre moyen annuel de 5 patients).

20  
 21 Compte tenu que des changements de pratique pourraient avoir lieu suivant l'inscription de la  
 22 taliglucérase alpha aux listes de médicaments, l'INESSS a procédé à des analyses  
 23 supplémentaires; un scénario alternatif est présenté. Les principales hypothèses modifiées par  
 24 rapport au scénario de base concernent le schéma posologique et le nombre de personnes  
 25 traitées. Ainsi, l'ensemble des personnes recevrait 60 U/kg au lieu de 20 U/kg et le nombre 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 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).

1 personnes traitées passerait de 2, 5, 9 au cours des trois premières années à 29, 29, 30,  
2 représentant l'ensemble des personnes actuellement traitées par l'imiglucérase. L'impact  
3 budgétaire net sur trois ans serait alors de 22,6 M\$. Notons que ce scénario est jugé très  
4 conservateur, mais ne peut être exclu.

5  
6 Enfin, lorsque l'INESSS prend en considération que l'imiglucérase est actuellement remboursée  
7 pour le traitement de la maladie de Gaucher, l'impact budgétaire net de l'inscription de la  
8 taliglucérase alpha pour le réseau de la santé pourrait s'avérer inférieur.

9

### 10 **Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques**

11 L'inscription de la taliglucérase alpha, dont le coût de traitement individuel est très élevé,  
12 représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à  
13 0,5 M\$ pour le traitement de 5 personnes en moyenne. Afin de mettre en perspective ces coûts  
14 et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé.  
15 Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des  
16 sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du  
17 médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de  
18 nouveaux médicaments à la *Liste de médicaments – Établissements* leur impose un fardeau  
19 économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

20

### 21 **Coût d'opportunité lié à l'inscription de la taliglucérase alpha – exemples comparatifs** 22 **pour des coûts annuels moyens de 528 197 \$**

Comparaison	Coût additionnel annuel moyen par patient	Nombre de personnes ciblées
<b>Coûts en médicaments</b>		
Traitement de la maladie de Gaucher par la taliglucérase alpha	99 037 \$	5
<b>Coûts en soins de santé</b>		
Équivalent en soins infirmiers pour les soins à domicile	1 001 \$	528
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	60 460 \$	9
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$	8
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	215 \$	2 457

23

### 24 **Perspective du clinicien**

25 La taliglucérase alpha représente une nouvelle option thérapeutique pour le traitement de la  
26 maladie de Gaucher. L'appréciation de son efficacité repose sur une réduction du volume du  
27 foie et de la rate ainsi qu'une augmentation de la concentration sérique de l'hémoglobine et du  
28 décompte plaquettaire. En raison du contexte particulier de cette maladie rare et de la difficulté  
29 à obtenir des données acceptables sur la qualité de vie et les complications osseuses, les effets  
30 sur les paramètres viscéraux et hématologiques sont jugés satisfaisants pour reconnaître les  
31 bénéfices de la taliglucérase alpha.

32

33 Actuellement, les patients pour lesquels un traitement est indiqué reçoivent de l'imiglucérase.  
34 Les médecins qui traitent les personnes atteints de cette maladie ont une expérience acquise  
35 avec ce médicament depuis plusieurs années et l'arrivée de la taliglucérase alpha pour laquelle

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).

1 il existe peu de recul les rend réticents à une utilisation élargie de ce produit dans un court  
2 délai. Selon eux, la taliglucérase alpha pourrait être prescrite lors de l’amorce d’un traitement ou  
3 en remplacement de l’imiglucérase chez certains patients afin de développer leur expérience  
4 clinique avec celle-ci. Le transfert de tous les patients recevant l’imiglucérase à la taliglucérase  
5 alpha ne devrait pas être fait sur des bases uniquement économiques. En effet, les indications  
6 reconnues de remboursement de la taliglucérase alpha pourraient ne pas correspondre aux  
7 règles d’utilisation de l’imiglucérase qui sont basées notamment sur des critères plus subjectifs  
8 appréciés par l’équipe multidisciplinaire. Cela pourrait faire en sorte que certains patients  
9 recevant l’imiglucérase ne pourraient recevoir la taliglucérase alpha.

10  
11 Par ailleurs, si aucun changement dans le remboursement des traitements pour la maladie de  
12 Gaucher n’est apporté, il est peu probable que la taliglucérase alpha soit prescrite puisque son  
13 remboursement pourrait dépendre de critères de paiement n’octroyant pas la latitude dont  
14 disposent aujourd’hui les cliniciens. Les patients continueraient à recevoir l’imiglucérase selon  
15 les règles d’utilisation établies.

16  
17 Les patients atteints de la maladie de Gaucher vivent avec le fardeau d’une maladie rare. Face  
18 à eux, le clinicien est dans une situation difficile, car les options thérapeutiques sont limitées.  
19 L’absence de remboursement d’un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place  
20 les cliniciens dans une position délicate des points de vue juridique, éthique et déontologique.  
21 Ces points de vue convergent lorsqu’il s’agit de discuter du consentement éclairé. La société  
22 nord américaine a tourné le dos à la vision paternaliste de la médecine, le respect de  
23 l’autonomie domine les préoccupations éthiques et juridiques. Ce contexte requérant un  
24 authentique consentement éclairé fait obligation au médecin de divulguer à son patient les  
25 diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu’ils ne satisferaient pas  
26 les exigences d’un consentement éclairé s’ils ne dévoilaient pas l’existence d’une option même  
27 si celle-ci n’est pas inscrite aux listes de médicaments remboursés.

28  
29 Le médecin se voit donc dans l’obligation d’exposer la décision ministérielle et ses motifs. Il en  
30 est de même pour l’existence de la mesure du patient d’exception ou de la mesure de nécessité  
31 médicale particulière prévue à l’article 116 de la Loi sur les services de santé et les services  
32 sociaux, selon le lieu où sera administré le médicament. Le médecin peut être appelé à faire  
33 une demande dans le cadre de l’une de ces mesures s’il juge qu’il s’agit d’une option de  
34 traitement médicalement appropriée et si le patient le souhaite. Dans le cas où l’administration  
35 du médicament est réalisée en ambulatoire, la demande est alors étudiée par la RAMQ et la  
36 décision rendue est individualisée et prise en conformité avec les conditions établies par le  
37 règlement. Notons que contrairement à l’inscription à la liste, le règlement soustrait la décision à  
38 toute considération économique. Cette discordance pose une question d’équité. Dans le cas où  
39 l’administration de la taliglucérase alpha est réalisée en milieu hospitalier où la voie d’exception  
40 est la nécessité médicale particulière, cette mesure fait appel à un processus administratif  
41 moins transparent que l’évaluation réalisée par l’INESSS et pour lequel il n’existe pas de  
42 mécanisme de reddition de compte explicite. Les cliniciens sont préoccupés par les iniquités  
43 résultant du recours à ce mécanisme puisque les décisions varient d’un établissement à l’autre.

#### 44 45 **Introduction aux perspectives patient et citoyen**

46 Qu’entend-on exactement par « perspective patient » et « perspective citoyenne » ? Le parallèle  
47 entre les deux perspectives permet de saisir la spécificité de chacune. La première vise à  
48 donner voix aux patients et à leurs proches et à rendre ainsi possible la prise en compte

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).

1 d'éléments expérientiels qui ne sont pas saisis par les instruments méthodologiques utilisés  
2 couramment en recherche. La perspective patient donne à ceux-ci l'opportunité de faire valoir  
3 leurs intérêts et de soulever des questions importantes à leurs yeux. De cette façon, les patients  
4 peuvent introduire leurs préoccupations et leurs interprétations dans l'évaluation d'un  
5 médicament dont ils espèrent un bénéfice. Les éléments tirés de la perspective patient ont le  
6 potentiel d'influencer l'appréciation de tous les critères prévus à la Loi.

7  
8 La perspective citoyenne suppose quant à elle l'adoption d'une perspective plus distanciée mais  
9 plus globale. Bien que le citoyen puisse avoir une expérience de la maladie, chez lui ou chez  
10 ses proches, ce n'est pas en fonction des intérêts d'un groupe déterminé qu'il prend la parole. Il  
11 prête sa voix à la double préoccupation de l'équité dans l'accès et de la pérennité dans le  
12 temps. Il engage au réalisme économique et à l'empathie à l'égard de ceux qui pourraient  
13 s'estimer les laissés pour compte du système. La perspective citoyenne exige, en effet, de  
14 considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'état se doit de promouvoir.

15  
16 Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du contribuable, ce dernier se  
17 préoccupe de l'impact de la fiscalité alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble  
18 des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont  
19 la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. Le citoyen est particulièrement  
20 attentif aux mesures qui rendent possible le débat démocratique : participation des concernés,  
21 diffusion de l'information quant aux sources utilisées dans l'évaluation et aux arguments  
22 motivant une recommandation, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément  
23 paradoxal, le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des  
24 représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre ensemble qui assume la diversité.

#### 25 26 Perspective du patient

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

29  
30 Ces lettres soulignent que le patient atteint de la maladie de Gaucher peut ressentir entre  
31 autres de l'inconfort, de la douleur et de la fatigue. Les complications osseuses sont celles le  
32 plus souvent rapportées comme ayant le plus d'effet négatif sur sa qualité de vie, sa capacité à  
33 travailler et ses loisirs. Au Québec, certains patients reçoivent de l'imiglucérase dont le coût est  
34 couvert par un hôpital. La pénurie de ce médicament en 2009 aurait causé de l'angoisse chez  
35 certains d'entre eux qui craignaient de ne plus pouvoir être traités ou de voir leur dose  
36 diminuée. L'accessibilité à la taliglucérase alpha constitue une option thérapeutique permettant  
37 de diminuer l'appréhension de certains patients face au risque d'une nouvelle pénurie.

#### 38 39 Perspective du citoyen

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

43  
44 C'est pour cette raison que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une  
45 recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive ainsi que sur la question de  
46 l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon  
47 critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. Il faut insister sur le fait que la  
48 perspective citoyenne ne se veut pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants des

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

1 citoyens, car ceux-ci ne sont pas suffisamment informés. C'est afin de pallier ce déficit  
2 d'information que les différentes approches de participation citoyenne développées au cours  
3 des dernières années ont en commun une phase informative avant de lancer la délibération  
4 citoyenne.

5  
6 Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les  
7 conditions idéales d'une délibération, ce point de vue doit être reconstruit de façon critique en  
8 imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et  
9 bien informé. Il y a ici une parenté avec le concept juridique de la personne raisonnable.

10  
11 Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé est considérée  
12 comme une valeur importante et que les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les  
13 motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un  
14 « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la  
15 législation. L'« accès raisonnable » signifie, en outre, la prise en compte des ressources  
16 disponibles, il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres  
17 incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste  
18 proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des  
19 problèmes de santé.

20  
21 L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament,  
22 d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique  
23 qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique. La  
24 réflexion citoyenne doit être alimentée par la présentation des gains en santé qui pourraient être  
25 atteints avec la même somme dans d'autres maladies. L'INESSS, en valorisant la perspective  
26 citoyenne, met en évidence que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais  
27 incontournable, de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui  
28 pourrait être obtenu avec les mêmes ressources dans d'autres situations. La transparence des  
29 processus, des informations, des jugements quant à la solidité de la preuve qui appuient ses  
30 recommandations pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données  
31 comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les  
32 domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

33  
34 Cela étant acquis, le citoyen est certainement sensible à l'inconfort, à la douleur et à la fatigue  
35 que peuvent ressentir les patients atteints de la maladie de Gaucher. L'INESSS est d'avis  
36 qu'aux yeux d'un citoyen, il serait raisonnable de conclure que la taliglucérase alpha pourrait  
37 apporter certains bénéfices à ces personnes. Néanmoins, les symptômes et la gravité de la  
38 maladie sont très variables d'un patient à l'autre. Les données appuyant l'usage de la  
39 taliglucérase alpha montrent qu'elle améliore globalement les paramètres viscéraux et  
40 hématologiques de la maladie. Les bénéfices cliniques sont cependant mal connus. La  
41 taliglucérase alpha représente une option thérapeutique additionnelle pour les patients qui  
42 nécessitent un traitement, en plus de l'imiglucérase dont le coût est couvert par un hôpital.  
43 Cependant, dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne constitue pas  
44 une décision responsable, juste et équitable compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il  
45 serait donc nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau  
46 économique.

47

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).

## Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis que la taliglucérase alpha ne représente pas une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur les listes de 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 taliglucérase alpha 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 (25 286 \$ à 354 005 \$ par an et selon le poids).
- L'évaluation adéquate de son efficacité par rapport aux meilleurs soins de soutien n'a pas été possible en raison d'une insuffisance de données d'efficacité, d'innocuité et de qualité de vie.

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.

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

Par ailleurs, la maladie de Gaucher fait aujourd'hui l'objet d'un remboursement par un établissement de la province de Québec pour couvrir les médicaments servant à traiter cette maladie. Cet établissement a mis en place un programme de suivi dont l'organisation fait en sorte que les coûts en médicament sont contrôlés et limités.

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

### Motifs de la position unanime

- Les données cliniques sont de faible niveau de preuve, mais elles sont considérées comme acceptables dans le contexte de cette maladie rare.
- La taliglucérase alpha entraîne une réduction du volume du foie et de la rate de même qu'une augmentation de la concentration sérique de l'hémoglobine chez les adultes.
- La taliglucérase alpha entraîne une augmentation du décompte plaquettaire à la dose de 60 U/kg chez les adultes.

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).

- 1 ▪ Les données cliniques laissent croire que la taliglucérase alpha entraîne une
- 2 réduction du volume du foie et de la rate de même qu'une augmentation de la
- 3 concentration sérique de l'hémoglobine et du décompte plaquettaire chez les
- 4 enfants. Cette amélioration est jugée cliniquement non négligeable.
- 5 ▪ Le profil d'innocuité est jugé satisfaisant. Quelques cas de réactions
- 6 d'hypersensibilité sont toutefois rapportés.
- 7 ▪ Une incertitude demeure quant à la signification clinique de l'amélioration des
- 8 paramètres viscéraux et hématologiques avec les thérapies de remplacement
- 9 enzymatiques à la suite de l'appréciation d'études observationnelles et de données
- 10 de registre.
- 11 ▪ Des données de qualité concernant les bénéfices cliniques de la taliglucérase alpha
- 12 sur la qualité de vie et les complications osseuses sont difficiles à obtenir.
- 13 ▪ Dans ce contexte, l'amélioration des paramètres viscéraux et hématologiques est
- 14 satisfaisante pour reconnaître les bénéfices de la taliglucérase alpha.
- 15 ▪ La taliglucérase alpha représente une nouvelle option thérapeutique pour le
- 16 traitement de la maladie de Gaucher.
- 17 ▪ Le coût de traitement annuel avec la taliglucérase alpha est très élevé, variant de
- 18 25 286 \$ à 202 288 \$ pour un enfant et de 177 002 \$ à 354 005 \$ pour un adulte.
- 19 ▪ Les données cliniques et économiques de la taliglucérase alpha sont incomplètes,
- 20 ce qui rend impossible l'évaluation adéquate de son efficacité par rapport aux
- 21 meilleurs soins de soutien.
- 22 ▪ L'INESSS est d'avis que la taliglucérase alpha ne satisfait pas au critère
- 23 économique, mais il ne peut se prononcer sur sa valeur pharmacoéconomique.
- 24 ▪ Le coût de traitement par personne est très élevé, mais comme il s'agit d'une
- 25 maladie rare, le nombre de personnes qui pourraient utiliser le médicament est
- 26 faible. Ainsi, l'impact budgétaire net serait de l'ordre de 1,5 M\$ pour trois ans sur le
- 27 budget des établissements de santé et de la RAMQ.
- 28 ▪ Seule une mesure d'atténuation du fardeau économique permettrait de rendre son
- 29 coût acceptable en fonction de l'ensemble des critères prévus à la Loi.

#### 30 PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- 31
- 32 - **Andersson H, Kaplan P, Kacena K, et coll.** Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme
- 33 replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics* 2008;122(6):1182-90.
- 34 - **Charrow J, Dulisse B, Grabowski GA, et coll.** The effect of enzyme replacement therapy on bone
- 35 crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clin Genet* 2007;71:205-11.
- 36 - **Mistry PK, Deegan P, Vellodi A, et coll.** Timing of initiation of enzyme replacement therapy after
- 37 diagnosis of type 1 Gaucher disease: effect on incidence of avascular necrosis. *Br J Haematol*
- 38 2009;147:561-70.
- 39 - **Mistry PK, Weinreb NJ, Kaplan P, et coll.** Osteopenia in Gaucher disease develops early in life:
- 40 response to imiglucérase enzyme therapy in children, adolescents and adults. *Blood Cells Mol Dis*
- 41 2011;46(1):66-72.
- 42 - **Sims KB, Pastores GM, Weinreb NJ, et coll.** Improvement of bone disease by imiglucérase
- 43 (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-
- 44 month longitudinal cohort study. *Clin Genet* 2008;73:430-40.
- 45 - **Pastores GM, Petakov M, Giraldo P, et coll.** A phase 3, multicenter, open-label, switchover trial to
- 46 assess the safety and efficacy of taliglucérase alfa, a plant cell-expressed recombinant human
- 47 glucocerebrosidase, in adult and pediatric patients with Gaucher disease previously treated with
- 48 imiglucérase. *Blood Cells Mol Dis* 2014;53(4):253-60.
- 49 - **Weinreb N, Barranger J, Packman S, et coll.** Imiglucérase (Cerezyme) improves quality of life in
- 50 patients with skeletal manifestations of Gaucher disease. *Clin Genet* 2007;71:576-88.

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).

- 1 - **Weinreb NJ, Goldblatt J, Villalobos J, et coll.** Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher  
2 disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J Inher Metab Dis* 2013;36:543-53.
- 3 - **Wenstrup RJ, Kacena KA, Kaplan P, et coll.** Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase  
4 on BMD in type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res* 2007;22(1):119-26.
- 5 - **Zimran A, Brill-Almon E, Chertkoff R, et coll.** Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant  
6 glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease.  
7 *Blood* 2011;118(22):5767-73.
- 8 - **Zimran A, Durán G, Mehta A, et coll.** Taliglucerase alfa 36-month clinical safety and efficacy: interim  
9 results in treatment-naïve patients from extension trial PB-06-003. HEMO Symposium 2013 Brasilia,  
10 Brazil. POSTER.
- 11 - **Zimran A, Gonzalez-Rodriguez DE, Abrahamov A, et coll.** Long-term safety and efficacy of  
12 taliglucerase alfa in pediatric patients with Gaucher disease who were treatment-naïve or previously  
13 treated with imiglucerase. 11<sup>th</sup> Annual WORLD Symposium 2015 Fév, Orlando, USA. POSTER.
- 14 - **Zimran A, Gonzalez-Rodriguez DE, Abrahamov A, et coll.** Safety and efficacy of two dose levels of  
15 taliglucerase alfa in pediatric patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2015 Jan;54(1):9-16.
- 16
- 17 *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).