

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Pegvaliase (Palynziq)

Indication : Dans le traitement de la phénylcétonurie chez le patient de 16 ans ou plus dont la maîtrise de la phénylalaninémie est inadéquate (phénylalaninémie de plus de 600 $\mu\text{mol/l}$) par la méthode de prise en charge actuelle.

Promoteur : BioMarin Pharmaceutical Canada

Recommandation : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Palynziq?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Palynziq dans le traitement de la phénylcétonurie (PCU) chez le patient de 16 ans ou plus dont la maîtrise de la phénylalaninémie est inadéquate (phénylalaninémie de plus de 600 $\mu\text{mol/l}$) par la méthode de prise en charge actuelle, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Palynziq ne doit être remboursé que chez les patients de 16 ans et plus atteints de PCU.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Palynziq ne doit être remboursé que si la réponse au traitement (phénylalaninémie de moins de 600 $\mu\text{mol/l}$) est confirmée et maintenue chez le patient, s'il est prescrit par un clinicien possédant une expertise dans le traitement de maladies génétiques ou métaboliques, et si son coût est réduit.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Selon les données probantes issues d'un essai clinique, les patients atteints de phénylcétonurie qui poursuivent un traitement par Palynziq ont une phénylalaninémie moins élevée que ceux qui ont arrêté le traitement.
- Palynziq répond aux besoins des patients de disposer de traitements supplémentaires de la PCU permettant de réduire la phénylalaninémie, d'assouplir possiblement le régime alimentaire et de réduire les symptômes de la PCU.
- À la lumière de l'évaluation de l'ACMTS des données probantes économiques relatives à la santé, Palynziq ne représente pas un ajout utile pour le système de santé au prix accessible au public. Une réduction de prix est donc nécessaire.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Palynziq devrait coûter aux régimes publics d'assurance médicaments environ 18,7 millions de dollars sur les trois prochaines années. Le véritable impact budgétaire présente cependant des incertitudes.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la phénylcétonurie?

La PCU est une maladie génétique dans laquelle les deux allèles du gène codant pour la phénylalanine hydroxylase présentent une mutation, ce qui entraîne une phénylalaninémie élevée et peut entraîner des problèmes comportementaux et psychiatriques. Les symptômes de la PCU ainsi que le régime alimentaire pauvre en protéines utilisé pour son traitement ont des répercussions négatives sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS). Au Canada, on compte environ 3 133 patients atteints de PCU.

Besoins non comblés en contexte de phénylcétonurie

Un régime alimentaire seul ne suffit pas à maîtriser la phénylalaninémie chez la plupart des adultes atteints de PCU. Il est nécessaire de disposer d'options de traitement supplémentaires permettant de réduire la phénylalaninémie et d'augmenter les apports en protéines naturelles, ce qui favoriserait leur adoption et l'adhésion au traitement.

Combien coûte Palynziq?

Le traitement par Palynziq devrait coûter annuellement environ de 130 410 \$ à 443 475 \$ par patient.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de la pegvaliase dans le traitement de la phénylcétonurie (PCU) chez le patient de 16 ans ou plus dont la maîtrise de la phénylalaninémie est inadéquate (phénylalaninémie de plus de 600 $\mu\text{mol/l}$) par la prise en charge alimentaire, sous réserve des conditions énoncées au tableau 1.

Justification

Selon un essai avec retrait randomisé (ERR) à double insu (PRISM-2, N = 95) comparant la pegvaliase à un placebo chez des patients atteints de PCU ayant entre 16 et 70 ans, la pegvaliase à 20 mg/jour ou à 40 mg/jour (groupe recevant le traitement actif) entraîne une réduction statistiquement significative et d'importance clinique de la phénylalaninémie après 8 semaines. La différence des moindres carrés (DDMC) de la phénylalaninémie entre le début de l'ERR et la 8^e semaine est de 26,5 $\mu\text{mol/l}$ (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -68,3 à 121,3) dans le groupe recevant le traitement actif, de 949,8 $\mu\text{mol/l}$ (IC à 95 % de 760,4 à 1 139,1) dans le groupe recevant le placebo à 20 mg/jour et de 664,8 $\mu\text{mol/l}$ (IC à 95 % de 465,5 à 864,1) dans le groupe recevant le placebo à 40 mg/jour. La variation de la DDMC depuis le début de l'essai est statistiquement significative entre le groupe recevant le traitement actif et chacun des groupes recevant le placebo, soit le groupe recevant le placebo à 20 mg/jour (-923,25 $\mu\text{mol/l}$; IC à 95 % de -1 135,04 à -711,46; $p < 0,0001$) et le groupe recevant le placebo à 40 mg/jour (-638,27 $\mu\text{mol/l}$; IC à 95 % de -858,97 à -417,57; $p < 0,0001$).

Le CCEM reconnaît le besoin de nouveaux traitements efficaces de la PCU. Les patients soulèvent le besoin de traitements qui permettraient une certaine souplesse dans leur alimentation et amélioreraient leur santé mentale et leur qualité de vie. Dans le cadre de l'ERR PRISM-2, aucune différence n'a été observée quant aux symptômes d'inattention et aux troubles de l'humeur entre les groupes recevant la pegvaliase et le placebo; cependant, à l'instar des cliniciens experts consultés par l'ACMTS, le CCEM estime qu'il est peu probable de détecter des différences de fonction neurocognitive et neuropsychiatrique sur la période de 8 semaines de l'ERR PRISM-2, étant donné la grande variabilité des symptômes des adultes atteints d'une PCU établie. D'autres symptômes importants pour les patients, comme la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et la tolérance aux protéines, n'ont pas fait l'objet d'une évaluation lors de l'essai.

Le rapport coût/efficacité de la pegvaliase est très incertain en l'absence de données probantes comparatives robustes et du caractère inapproprié de la structure du modèle. Ainsi, il n'a pas été possible de déterminer le rapport coût/efficacité d'un scénario de référence chez les patients de 16 ans ou plus atteints de PCU dont la maîtrise de la phénylalaninémie est inadéquate malgré un régime alimentaire approprié. Le CCEM se penche sur les analyses exploratoires effectuées par l'ACMTS, selon lesquelles le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) est probablement plus proche de 1 923 797 \$ l'AVAQ par rapport à un régime alimentaire à visée thérapeutique (RAT) seul. La pegvaliase n'est donc pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. Il faudrait réduire le prix du médicament d'au moins 99 % pour obtenir un RCED sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le traitement par la pegvaliase n'est remboursé que chez les patients atteints de PCU de 16 ans et plus.	Selon les données probantes issues de l'ERR PRISM-2, la pegvaliase entraîne une réduction statistiquement significative de la phénylalaninémie chez les patients ayant entre 16 et 70 ans. À l'occasion de son examen, l'ACMTS n'a pas repéré de données probantes appuyant l'efficacité et l'innocuité de la pegvaliase chez les patients de moins de 16 ans.	—
Renouvellement		
2. Le traitement par la pegvaliase est renouvelé pour la première fois chez les patients qui répondent aux deux critères suivants : 2.1. adhésion au régime alimentaire pauvre en protéines et au traitement par la pegvaliase; 2.2. phénylalaninémie inférieure à 600 µmol/l 16 semaines après le début du traitement.	Selon les cliniciens experts, une réponse au traitement par la pegvaliase devrait être apparente après 16 semaines de traitement.	—
3. Le traitement par la pegvaliase peut être renouvelé pour une période additionnelle de 16 semaines (semaines 17 à 32) chez les patients qui présentent une réponse partielle caractérisée par une réduction de la phénylalaninémie d'au moins 30 % depuis le début de l'essai, mais dont le taux cible inférieur n'est pas passé à 600 µmol/l ou moins au bout de 16 semaines. Les patients qui présentent une réponse partielle à la 16 ^e semaine doivent obtenir une phénylalaninémie < 600 µmol/l à la 32 ^e semaine pour être admissibles à la poursuite du remboursement du traitement par la pegvaliase.	Les cliniciens experts indiquent qu'après 16 semaines de traitement par la pegvaliase, certains patients peuvent présenter une réponse partielle, mais ne pas avoir obtenu le taux cible de Phe. On peut s'attendre à ce que de tels patients finissent par répondre au traitement.	—
4. Par la suite, le traitement par la pegvaliase est renouvelé chaque année chez les patients dont la phénylalaninémie se maintient à une valeur inférieure à 600 µmol/l.	Les cliniciens experts estiment que chez les patients qui présentent une réponse initiale au traitement par la pegvaliase, ce dernier devrait être renouvelé chaque année (d'après une évaluation mensuelle de la phénylalaninémie et une évaluation annuelle de la tolérance aux protéines).	Les régimes d'assurance médicaments publics pourraient souhaiter une confirmation de la réponse au traitement par deux évaluations successives de la phénylalaninémie à au moins un mois d'intervalle.

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Cessation		
5. Le traitement par la pegvaliase cesse à l'apparition d'une récurrence de réaction anaphylactique légère ou modérée.	Cette condition correspond aux critères d'abandon du traitement de l'ERR PRISM-2 et aux considérations relatives à l'innocuité indiquées dans la monographie du produit. Dans le cadre de son examen, l'ACMTS n'a pas repéré de données probantes appuyant l'innocuité et les bénéfices potentiels de la poursuite du traitement par la pegvaliase chez les patients répondant à ce critère.	—
Prescription		
6. Seuls des cliniciens possédant une expertise dans le traitement des maladies génétiques et métaboliques prescrivent la pegvaliase et assurent le suivi du traitement.	Cette condition vise à garantir que le traitement ne soit prescrit qu'aux patients chez qui il est approprié; Cette condition vise à ce que les effets indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.	Les premières doses de pegvaliase doivent être administrées sous supervision médicale dans des centres spécialisés équipés pour la prise en charge des réactions d'hypersensibilité générale aiguë. Un dispositif d'injection d'adrénaline doit être prescrit aux patients qui reçoivent un traitement par la pegvaliase.
Prix		
7. Le prix est réduit.	Le rapport coût/efficacité de la pegvaliase est très incertain. L'ACMTS a effectué une analyse de la réduction de prix nécessaire d'après un ajustement des coefficients d'utilité liés aux états de santé pour mieux correspondre aux autres maladies chroniques, augmenté le nombre de seringues utilisées pendant les années de traitement d'entretien et abaissé l'adhésion au RAT pendant un traitement par la pegvaliase et la saproptérine. Selon cette analyse, une réduction de prix de 99 % est nécessaire pour que le RCED passe sous le seuil de 50 000 \$ l'AVAQ.	—

AVAQ = années de vie ajustée en fonction de la qualité; ERR = essai avec retrait randomisé du traitement; PCU = phénylcétonurie; RAT = régime alimentaire à visée thérapeutique; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; µmol/l = micromoles par litre

Points de discussion

- Selon les cliniciens experts, le RAT peut entraîner de graves complications neuropsychologiques s'il est mis en œuvre dès la tendre enfance lors du diagnostic de PCU. Cependant, à l'instar des cliniciens experts, le CCEM estime que le RAT peut avoir une efficacité partielle variable chez la plupart des adolescents et adultes atteints de PCU, puisque l'adhésion thérapeutique à un tel RAT est extrêmement difficile. Il reconnaît que cette population de patients a besoin d'une nouvelle option de traitement efficace.

- Les patients soulèvent le besoin de traitements permettant l'amélioration de la maîtrise de la phénylalaninémie, une alimentation comportant des protéines naturelles et l'amélioration des fonctions neurocognitives, une réduction des symptômes de la PCU, le soulagement du fardeau de cette maladie de longue durée et des conséquences liées au traitement et une amélioration de la QVLS. Lors de l'ERR PRISM-2, aucune différence n'a été constatée en matière d'inattention ou de troubles de l'humeur entre les groupes recevant la pegvaliase et le placebo; cependant, le comité reconnaît que la période d'évaluation de l'essai (soit 8 semaines) était de trop courte durée pour observer des changements des fonctions neurocognitives et neuropsychiatriques. D'autres symptômes importants pour les patients, comme la QVLS et la tolérance aux protéines, n'ont pas fait l'objet d'une évaluation lors de l'ERR PRISM-2.
- Lors de la demande initiale et de la demande de reconsidération, le CCEM a constaté que les patients ont de la difficulté à respecter les restrictions alimentaires nécessaires et qu'un traitement par la pegvaliase pourrait permettre à certains patients d'alléger ces restrictions dans une certaine mesure tout en maintenant un taux plasmatique de Phe thérapeutique.
- Même si l'ERR PRISM-2 comportait bon nombre de patients ayant une bonne tolérance à la pegvaliase, les résultats de cet essai devraient être généralisables à l'ensemble de la population atteinte de PCU au Canada. L'adhésion au traitement par la pegvaliase serait un élément essentiel en pratique clinique, puisqu'en dehors du cadre d'un essai clinique, les visites de suivi sont moins fréquentes et le soutien clinique moins présent : le respect du traitement serait donc probablement moins bon en pratique que celui observé lors de l'essai clinique. À l'occasion de la demande de reconsidération, le CCEM se penche sur la définition d'une étude enrichie (d'après les *Lignes directrices en matière de méthodologie* de l'ACMTS de 2018 et la ligne directrice de Santé Canada *Choix d'un groupe témoin et questions connexes dans le cadre des essais cliniques* de 2011).
- D'après le profil d'innocuité de la pegvaliase, ce médicament est associé à un risque d'anaphylaxie. À l'instar des cliniciens experts, le CCEM pense que dans l'ensemble, le taux d'événements indésirables rapportés lors de l'essai pivot pourrait être sous-évalué, puisque les participants à l'essai PRISM-2 ont obligatoirement reçu une prémédication pendant la réintroduction du médicament à l'étude dans la phase d'ERR, qu'ils faisaient l'objet d'évaluations cliniques plus fréquentes et qu'ils avaient été mieux informés sur la détection et la prise en charge des événements indésirables que la population générale d'adultes atteints de PCU. Cependant, les cliniciens experts estiment que ces facteurs ne constituent pas des obstacles majeurs à la généralisation à la pratique clinique du profil d'innocuité de la pegvaliase constaté lors de l'essai PRISM-2.
- Lors de l'examen, le CCEM se penche sur chacun des éléments soulevés par le promoteur dans sa demande de reconsidération. D'après les données probantes cliniques, les observations des cliniciens experts et la posologie autorisée par Santé Canada, le CCEM recommande d'adopter une approche progressive en matière de critères de renouvellement afin de s'adapter à la tolérance et au temps de réponse à la pegvaliase de chacun des patients; il s'agit donc de prendre en considération à la fois les besoins des patients et ceux du système de santé.
- Par ailleurs, le CCEM maintient sa conclusion initiale, c'est-à-dire que les patients ne devraient pas être obligés d'avoir reçu de la saproptérine avant d'être admissibles au remboursement de la pegvaliase en l'absence de nouveaux renseignements, conformément aux observations des cliniciens experts. Les patients atteints de PCU ne sont pas tous admissibles à un traitement par la saproptérine, puisque ce médicament est indiqué dans le traitement de l'hyperphénylalaninémie causée par une PCU sensible à la tétrahydrobioptérine (BH4), ce qui représente un petit sous-groupe parmi les patients

atteints de PCU. Selon les cliniciens experts, il est de plus en plus souvent possible de repérer les patients admissibles à un traitement par la saproptérine grâce au génotypage et à la mesure des métabolites issus de la biotransformation de la biophtérine.

Contexte

La PCU, une affection monogénique autosomique récessive, est l'une des erreurs innées du métabolisme les plus fréquentes. Les patients qui en sont atteints présentent des mutations sur les deux allèles du gène *PAH* codant pour la phénylalanine hydroxylase (PAH), une enzyme qui catalyse la transformation de la phénylalanine (Phe) en tyrosine en présence de tétrahydrobioptérine, un cofacteur de la PAH. La carence en PAH conduit à l'absence de maîtrise du taux sanguin de Phe qui traverse la barrière hématoencéphalique et a des effets neurotoxiques. Chez les adolescents et les adultes, l'absence de maîtrise de la phénylalaninémie est associée à des problèmes comportementaux et psychiatriques (inattention et troubles de l'humeur, souvent appelés collectivement « dysfonctionnement exécutif »). Les symptômes de la PCU et ses traitements ont des effets négatifs sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) des patients (difficultés en matière d'emploi et de relations sociales et problèmes de santé mentale).

La PCU est une maladie rare dont l'incidence au Canada est d'environ 1 cas pour entre 12 000 et 15 000 naissances viables (soit environ 300 nouveaux cas par an). Selon le promoteur, il y a au Canada à l'heure actuelle environ 3 133 patients atteints d'une PCU, parmi lesquels environ ■ sont suivis et environ ■ ont au moins 16 ans et reçoivent actuellement de la saproptérine. Le traitement de la PCU repose actuellement sur une maîtrise des apports en Phe au travers d'un régime alimentaire à suivre toute la vie visant à restreindre la phénylalaninémie. Cela s'effectue principalement grâce à une alimentation dépourvue de Phe à laquelle il est possible d'ajouter une petite quantité de protéines contenant de la Phe, que l'on appelle parfois collectivement un régime alimentaire à visée thérapeutique (RAT). L'adhésion au RAT par les adultes atteints de PCU est extrêmement difficile, puisque les aliments à visée thérapeutique à faible teneur en protéines ont un goût et une odeur très désagréables. Outre les restrictions alimentaires, le seul autre traitement approuvé est la saproptérine, un cofacteur de l'enzyme déficiente PAH de la PCU. Environ 25 % des patients atteints d'une PCU légère présentent une réponse à la saproptérine mesurable par analyse biochimique.

La pegvaliase est autorisée par Santé Canada pour réduire la phénylalaninémie chez les patients de 16 ans ou plus atteints de PCU dont la maîtrise de la phénylalaninémie est inadéquate (phénylalaninémie de plus de 600 $\mu\text{mol/l}$) malgré un régime alimentaire à visée thérapeutique. La pegvaliase est une enzymothérapie recombinante de substitution. Elle est offerte en seringues préremplies (2,5 mg/0,5 ml [5 mg/ml], 10 mg/0,5 ml [20 mg/ml], et 20 mg/ml) et, conformément à la posologie recommandée dans la monographie, la dose autoadministrée quotidiennement par injection sous-cutanée doit être augmentée par paliers jusqu'à l'atteinte de la dose d'entretien nécessaire pour atteindre une phénylalaninémie inférieure à 600 $\mu\text{mol/l}$, la dose maximale étant de 60 mg par jour.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le CCEM s'est penché sur les renseignements suivants :

- l'analyse d'un essai de retrait randomisé (ERR) de phase III mené à double insu contre placebo à 4 parties et 4 groupes de traitement avec une période de prolongation en mode ouvert (PRISM-2); d'un essai randomisé (ECR) multicentrique de phase III mené en mode ouvert (PRISM-1); d'un sous-essai exploratoire de phase III (PRISM-3) et d'une étude de cohorte rétrospective d'observation menée chez des adolescents ou des adultes atteints de PCU;
- les points de vue des patients, recueillis par un groupe de défense des intérêts des patients, CanPKU (Canadian PKU and Allied Disorders);
- les observations des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer qui prennent part au processus d'examen de l'ACMTS;
- les observations d'un groupe de cliniciens (3 médecins spécialisés dans le traitement des troubles du métabolisme qui s'occupent du traitement d'adultes atteints de PCU au Canada);
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur;
- les renseignements issus de la demande de reconsidération (voir ci-dessous).

Points de vue des parties prenantes

L'information présentée dans cette section constitue un résumé des observations des groupes de patients qui ont répondu à l'appel de l'ACMTS et des commentaires des cliniciens experts consultés par l'ACMTS aux fins de cet examen.

Observations des patients

À l'occasion de l'examen, CanPKU a soumis des observations, à la suite de sondages en ligne effectués entre le 30 novembre et le 25 décembre 2021 (68 patients atteints de PCU, dont 46 du Canada et 14 des États-Unis) et d'entrevues téléphoniques (5 patients ayant reçu la pegvaliase, dont 1 du Canada et 4 des États-Unis). Les répondants racontent les répercussions des symptômes de la PCU et du régime alimentaire pauvre en protéines sur leur santé physique et mentale, leur travail et leurs relations sociales. Presque tous les répondants (soit $\geq 95\%$) avaient déjà consommé des aliments et des boissons à visée thérapeutique à faible teneur en protéines, 65 % d'entre eux avaient reçu Kuvan et seulement 21 % d'entre eux avaient reçu la pegvaliase. Parmi les difficultés rapportées par les répondants avec les traitements actuels, on compte leur mauvais goût, le manque de satiété qu'ils procurent, les inconvénients liés à leur préparation et leur administration, leur coût élevé et leur accessibilité limitée.

Parmi les principaux résultats souhaités, les répondants soulèvent en grande majorité ($\geq 85\%$) la maîtrise de la phénylalaninémie, la réduction des symptômes de la PCU et des conséquences de cette maladie de longue durée, l'amélioration des fonctions neurocognitives et du régime alimentaire, la réduction du fardeau du traitement, l'amélioration de la QVLS et l'augmentation de la quantité de protéines naturelles pouvant être ingérées. Les répondants ayant reçu la pegvaliase rapportent que ce médicament a permis de limiter les conséquences à long terme de la maladie, de maîtriser la phénylalaninémie et de réduire les symptômes

de la PCU tout en ayant des effets secondaires tolérables, tels que des réactions au point d'injection, des douleurs articulaires et des éruptions cutanées.

Observations des cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Deux cliniciens spécialistes ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement de la PCU chez l'enfant et l'adulte dont la maîtrise de la phénylalaninémie est inadéquate ont soumis des observations à l'occasion de l'examen. Les cliniciens experts mentionnent que les traitements accessibles à l'heure actuelle (RAT avec ou sans saproptérine) peuvent théoriquement répondre aux objectifs de traitement, puisqu'ils permettent d'abaisser la phénylalaninémie et de prévenir l'apparition des complications neuropsychologiques de la PCU. Cependant, comme l'adhésion au RAT est généralement faible, ce traitement n'est pas efficace chez la plupart des patients; d'autre part, seule une petite proportion des patients atteints d'une PCU légère répondent à la saproptérine. La pegvaliase serait utilisée en dernière intention après un RAT et, dans certains cas, la saproptérine. Elle pourrait changer le paradigme de traitement chez certains adultes atteints de PCU en leur permettant d'adopter un régime alimentaire plus souple tout en présentant une phénylalaninémie maîtrisée.

Deux des cliniciens experts consultés par l'ACMTS à l'occasion de l'examen ont des avis divergents au sujet du sous-groupe de patients atteints de PCU chez lequel la pegvaliase serait la plus bénéfique. L'un d'eux estime que les patients dont la phénylalaninémie est élevée et non maîtrisée ont davantage besoin d'une intervention visant à améliorer leur métabolisme de maîtrise de la phénylalaninémie afin de la réduire et d'améliorer leur tolérance à la Phe. Il n'est pas en mesure d'exclure la possibilité que les patients ayant une mauvaise observance du RAT pourraient observer davantage des traitements (y compris la pegvaliase) au fil du temps avec la baisse de la phénylalaninémie et l'amélioration de la concentration qui en découlerait. Un autre clinicien expert estime, quant à lui, que le traitement par la pegvaliase serait plus bénéfique chez les patients qui observent rigoureusement le RAT et d'autres traitements et qui sont atteints des formes les plus graves de PCU. Ces patients sont généralement capables d'atteindre une phénylalaninémie inférieure au seuil de maîtrise, mais leur régime alimentaire a très mauvais goût et leur phénylalaninémie varie grandement. Il est possible de les repérer grâce à l'évaluation de l'observance du RAT et d'autres traitements (à partir des valeurs moyennes de la phénylalaninémie) et à la gravité de la PCU (selon le génotypage de l'enzyme PAH, la variation de la phénylalaninémie ou l'importance des restrictions de l'apport en protéines entières). Le clinicien expert indique que les patients qui n'observent pas bien leur traitement seraient les moins bons candidats au traitement par la pegvaliase.

Les cliniciens experts rapportent que l'évaluation de la tolérance aux protéines entières (ou la tolérance à la Phe) et de la phénylalaninémie sont les examens les plus pratiques à effectuer afin d'évaluer la réponse au traitement et qu'ils sont utilisés très souvent lors des essais cliniques. Des réponses d'importance clinique se traduiraient, par ordre d'importance, par une augmentation de la tolérance aux protéines entières (ou de la tolérance à la Phe) et un apport en protéines équivalent à celui de la population générale, l'amélioration de la QVLS et l'amélioration des paramètres psychologiques (fonction neurocognitive, humeur, attention et mémoire de travail). Selon les cliniciens experts, une phénylalaninémie élevée peut servir à montrer l'inefficacité du traitement par la pegvaliase, tandis que chez les patients qui ont une faible phénylalaninémie et qui assouplissent leur régime alimentaire pour y inclure des aliments naturels, la stabilité de la phénylalaninémie à des valeurs inférieures

au seuil de maîtrise peut confirmer l'amélioration de la tolérance aux protéines. Il convient d'abandonner le traitement chez les patients qui ne parviennent pas à maintenir une bonne phénylalaninémie (ou chez qui celle-ci ne fait pas l'objet d'une surveillance) et qui n'observent pas bien le RAT et le traitement par la pegvaliase ainsi que chez ceux qui présentent des effets indésirables importants.

Groupes de cliniciens

Dans le cadre de l'examen, un groupe de trois cliniciens traitant des adultes atteints de PCU au Canada a soumis des observations. Même si ce groupe confirme les difficultés d'adhésion au régime alimentaire à visée thérapeutique de la PCU et la faible proportion de patients chez qui la saproptérine peut être bénéfique, il exprime des avis différents de ceux des cliniciens experts consultés par l'ACMTS dans les domaines suivants : (i) le lien entre la phénylalaninémie et les symptômes neurologiques, l'assouplissement du régime alimentaire ainsi que les répercussions sur la QVLS chez les adultes atteints de PCU, que le groupe de cliniciens estime étroit et irréversible; (ii) l'importance de la maîtrise de la phénylalaninémie en soi comme objectif thérapeutique et indicateur de la réponse au traitement; (iii) le sous-groupe de patients chez qui le traitement par la pegvaliase conviendrait le mieux, que le groupe de cliniciens pense être les patients qui n'observent pas les restrictions alimentaires et ne peuvent pas recevoir la saproptérine et dont la phénylalaninémie n'est par conséquent pas bien, voire pas du tout maîtrisée; (iv) le sous-groupe de patients chez qui le traitement par la pegvaliase conviendrait le moins, que le groupe de cliniciens pense être les patients capables de maintenir leur phénylalaninémie dans la plage cible grâce au RAT avec ou sans saproptérine; et (v) les risques d'obtenir une phénylalaninémie très faible (par exemple < 30 µmol/l) à cause d'un surtraitement par la pegvaliase chez les patients qui n'effectuent pas la surveillance du taux de Phe, ce qui pourrait poser problème selon le groupe de cliniciens. Le groupe de cliniciens estime que la pegvaliase serait proposée en traitement de dernière intention aux adultes atteints de PCU ayant une phénylalaninémie élevée et des symptômes neuropsychiatriques et qui sont capables d'effectuer l'injection par eux-mêmes.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les facteurs clés suivants pourraient influencer sur la mise en œuvre d'une recommandation de l'ACMTS concernant la pegvaliase. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions potentielles de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Question de mise en œuvre	Réponse des cliniciens experts
Comparateurs pertinents	
Les essais soumis ne comprennent pas de comparateur; le promoteur estime que le placebo est un comparateur pertinent, puisqu'une proportion non négligeable de patients ne répondent pas à la saproptérine (par exemple, difficultés d'adhésion au régime alimentaire pauvre en Phe sur la durée ou déficience en PAH).	Selon les cliniciens experts, le meilleur comparateur de la pegvaliase est la restriction alimentaire. Ils remarquent que tous les patients atteints de PCU reçoivent une ordonnance de restrictions alimentaires ou d'aliments à visée thérapeutique (même si bon nombre de patients n'observent pas bien ce traitement).

Question de mise en œuvre	Réponse des cliniciens experts
<p>Il n'existe aucune comparaison rétrospective de l'efficacité d'un traitement de longue durée par la pegvaliase par rapport à la combinaison saproptérine-régime alimentaire ou au régime alimentaire seul (étude de Zori et ses collaborateurs, qui n'est pas une étude de comparaison directe). L'étude compare l'efficacité du traitement de longue durée par la pegvaliase au traitement usuel (c'est-à-dire la saproptérine et le régime alimentaire ou le régime alimentaire seul) chez les adultes atteints de PCU de 18 ans et plus ayant une phénylalaninémie > 600 µmol/l. Un retour à une phénylalaninémie normale (≤ 120 µmol/l) a été obtenu chez 45 % des patients recevant la pegvaliase et chez aucun de ceux qui recevaient la saproptérine et le régime alimentaire. Après deux ans de suivi, 68 % des patients recevant la pegvaliase et 20 % de ceux recevant la saproptérine et le régime alimentaire avaient obtenu une phénylalaninémie ≤ 600 µmol/l, conforme aux recommandations des lignes directrices de l'Union européenne, et 65 % des patients recevant la pegvaliase contre 8 % de ceux recevant la saproptérine et le régime alimentaire avaient obtenu une phénylalaninémie ≤ 360 µmol/l, conforme aux recommandations des lignes directrices des États-Unis. Cette étude comporte certaines limites, notamment l'absence de répartition aléatoire et la présence de facteurs parasites au départ.</p> <p>Quel serait le meilleur comparateur de la pegvaliase (saproptérine + régime alimentaire ou placebo)?</p>	
<p>La saproptérine est le seul médicament accessible au Canada dans le traitement de la PCU en combinaison avec un régime alimentaire pauvre en Phe. L'accès à la saproptérine est restreint, dans certaines provinces ou certains territoires, et s'effectue en vertu d'une autorisation spéciale (au Nouveau-Brunswick, par exemple) ou d'un programme d'accès exceptionnel au médicament (en Ontario et en Saskatchewan, par exemple). La saproptérine a fait l'objet d'un examen par le CCEM (en octobre 2016) et reçu une recommandation positive (dans le traitement de la PCU sensible à la BH4). La saproptérine n'est pas remboursée par toutes les provinces et tous les territoires, ce qui poserait problème si le traitement usuel est la saproptérine en combinaison avec un régime alimentaire.</p>	<p>Le CCEM prend acte de cette observation des régimes d'assurance médicaments et convient que là où la saproptérine est accessible, ce traitement serait réservée aux patients atteints d'une PCU sensible à la biophtérine.</p>
<p>Au Canada, le dépistage néonatal de la PCU est systématique; dès qu'ils reçoivent un tel diagnostic, les nourrissons commencent le traitement afin d'éviter les dommages neurologiques à long terme. La phénylalaninémie est surveillée tout au long de la vie afin de réduire le risque de conséquences graves de la PCU.</p>	<p>Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, aucun patient en bonne santé par ailleurs qui observe adéquatement un régime alimentaire pauvre en Phe approprié peut garder quand même une phénylalaninémie ≥ 600 µmol/l pendant 6 mois. Il s'agit d'une impossibilité physiologique, et la phénylalaninémie de tous les patients atteints de PCU peut, en théorie, être maîtrisée grâce à un régime alimentaire adéquat.</p>

Question de mise en œuvre	Réponse des cliniciens experts
<p>Les critères d'amorce d'un traitement par la saproptérine (selon la recommandation du CCEM) dans les provinces ou territoires susmentionnés sont en général d'avoir une phénylalaninémie > 360 µmol/l malgré l'observance d'un régime alimentaire pauvre en protéines (avec au moins deux évaluations pendant une période de 3 à 6 mois).</p>	<p>Un patient qui observe correctement un tel régime avec ou sans saproptérine aurait donc une phénylalaninémie < 600 µmol/l; les patients chez qui les valeurs dépassent ce seuil n'observent généralement pas le traitement.</p>
Amorce du traitement	
<p>Lors de l'essai PRISM-1 (essai multicentrique de phase III mené en mode ouvert chez des patients n'ayant jamais reçu la pegvaliase répartis aléatoirement entre deux groupes recevant l'un des deux schémas thérapeutiques de pegvaliase), pour être admissibles, les patients devaient avoir une phénylalaninémie supérieure ou égale à 600 µmol/l depuis au moins 6 mois avant le recrutement.</p> <p>Étant donné la demande de remboursement du promoteur, la pegvaliase serait-elle accessible aux patients ayant une phénylalaninémie initiale d'au moins 600 µmol/l depuis au moins 6 mois malgré une bonne adhésion au traitement de saproptérine et au régime alimentaire pauvre en Phe? Quels examens seraient nécessaires pour confirmer la présence d'une phénylalaninémie d'au moins 600 µmol/l (par exemple, une évaluation dans les 30 jours précédant l'amorce du traitement)?</p> <p>Selon les lignes directrices de l'ACMG, l'objectif du traitement est de maintenir la phénylalaninémie entre 120 et 360 µmol/l. Selon les lignes directrices européennes, l'objectif principal du traitement est d'obtenir un fonctionnement neurocognitif et psychosocial normal en maintenant la phénylalaninémie entre 120 et 360 µmol/l jusqu'à l'âge de 12 ans, et inférieure à 600 µmol/l par la suite. Il n'existe pas de lignes directrices canadiennes; cependant, au Canada, la prise en charge de la PCU correspond généralement davantage aux lignes directrices de traitement de l'ACMG (synthèse clinique du promoteur).</p> <p>Quelle serait la prise en charge des patients ayant une phénylalaninémie comprise entre 360 et 600 µmol/l d'après les normes de pratique canadienne actuelles et le tableau clinique du patient?</p>	<p>Néanmoins, la plupart des adultes atteints de PCU ne réussiront pas à atteindre les objectifs du traitement, soit une phénylalaninémie < 600 µmol/l, en raison d'une observance limitée.</p> <p>Les cliniciens experts estiment que la phénylalaninémie est habituellement mesurée une fois par mois chez l'adulte. Il serait nécessaire d'obtenir un certain nombre de mesures (au moins 4) pendant une période de 6 mois afin d'avoir une vision réaliste de la maîtrise de la phénylalaninémie. En effet, les valeurs uniques de phénylalaninémie peuvent varier grandement.</p> <p>Les cliniciens experts indiquent que les centres canadiens de traitement de la PCU utilisent actuellement les lignes directrices des États-Unis (phénylalaninémie recommandée entre 120 et 360 µmol/l).</p>
<p>La demande de remboursement concerne les patients de 16 ans et plus. Qu'en est-il des patients de moins de 16 ans?</p>	<p>L'indication de Santé Canada précise que la pegvaliase ne doit être administrée que chez les patients âgés de 16 ans et plus. Par ailleurs, il n'y a pas, à la connaissance des cliniciens experts, d'études robustes du traitement par la pegvaliase chez les patients de moins de 16 ans.</p>

Question de mise en œuvre	Réponse des cliniciens experts
<p>Les cliniciens experts peuvent-ils indiquer comment la pegvaliase serait utilisée pendant une grossesse (qu'elle soit planifiée ou non)?</p>	<p>La monographie recommande de ne pas utiliser la pegvaliase chez les femmes enceintes. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS renvoient à un rapport empirique portant à croire que le traitement par la pegvaliase pendant la grossesse pourrait être dangereux en raison de la faible phénylalaninémie qui compromettrait la croissance foétale. Ils estiment qu'en général, la maîtrise de la phénylalaninémie pourrait être moins stricte pendant la grossesse chez les femmes atteintes de PCU, afin d'éviter les périodes de très faible phénylalaninémie. Le CCEM convient que la pegvaliase devrait être administrée aux patients atteints de PCU conformément aux contreindications et précautions indiquées dans la monographie du produit.</p>
<p>Serait-il possible de clarifier en quoi consiste le « traitement usuel » avant que la pegvaliase soit accessible? S'agit-il de la saproptérine combinée à des restrictions alimentaires ou des restrictions alimentaires seules? Dans la demande de remboursement, il semble que la pegvaliase soit un traitement de deuxième intention (le traitement de première intention étant probablement la saproptérine). Quelle est la place de la pegvaliase dans le traitement (patients jamais traités ou déjà traités)?</p>	<p>Selon les cliniciens experts, la saproptérine a un mode d'action complètement différent qui dépend du génotype de la PAH. L'action de la pegvaliase ne dépend pas du génotype de la PAH, tandis que la sensibilité à la saproptérine en dépend, d'après l'activité enzymatique résiduelle et la sensibilité à la biopptérine.</p> <p>Le CCEM convient qu'il conviendrait d'utiliser la saproptérine avant un traitement par la pegvaliase chez les patients sensibles à la saproptérine (d'après le génotype de la PAH chez ces patients).</p>
<p>L'abandon de la pegvaliase diminue après les 6 premiers mois de traitement (50 patients ont abandonné le traitement pendant les 6 premiers mois et 50 autres patients l'ont abandonné pendant le reste de l'essai). Quarante patients (soit 15,3 %) ont abandonné le traitement à cause d'événements indésirables, les plus courants de ces événements ayant mené à l'abandon du traitement étant l'anaphylaxie, l'arthralgie, les réactions au point d'injection et les éruptions cutanées généralisées.</p> <p>Est-il possible d'envisager de reprendre le traitement chez les patients qui ont présenté des réactions d'anaphylaxie pendant le traitement par la pegvaliase?</p> <p>Serait-il possible de reprendre le traitement chez les patients qui ont abandonné le traitement à cause d'autres événements indésirables? Si oui, combien de temps après l'abandon du traitement?</p> <p>À quel moment les patientes qui planifient une grossesse pourraient-elles reprendre le traitement?</p>	<p>Les cliniciens experts remarquent que la désensibilisation à la pegvaliase a fait l'objet d'études empiriques, mais que la reprise du traitement serait probablement contreindiquée chez les patients qui ont présenté une réaction anaphylactique. Les patients qui ont présenté des événements indésirables autres que l'anaphylaxie pourraient reprendre le traitement, mais le moment de reprise dépendrait de la nature et de la gravité de la réaction.</p> <p>Les cliniciens experts estiment que les femmes enceintes pourraient reprendre le traitement par la pegvaliase juste après leur accouchement, puisque selon eux, le risque semble très faible pendant l'allaitement.</p>
<p>Actuellement, la saproptérine est le seul médicament accessible dans le traitement de la PCU. Bien que les critères d'admission aux essais portant sur la saproptérine et la pegvaliase ne soient pas similaires, faudrait-il envisager de rembourser la pegvaliase selon les modalités actuelles de remboursement de la saproptérine? C'est-à-dire un remboursement en fonction de la phénylalaninémie ou de l'observance de restrictions alimentaires selon la prise en charge d'un spécialiste des maladies métaboliques d'origine biochimique.</p>	<p>Selon le CCEM, les décisions en matière de remboursement de la pegvaliase devraient être prises en fonction des critères présentés au tableau 1 (Conditions de remboursement et justification) qui correspondent aux données probantes sur la pegvaliase examinées.</p>

Question de mise en œuvre	Réponse des cliniciens experts
Poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement	
<p>Il faut évaluer régulièrement la phénylalaninémie (une fois par mois; est-il nécessaire d'être à jeun ou d'avoir mangé?) jusqu'à la détermination de la dose d'entretien. Une fois la dose d'entretien établie, il est recommandé d'évaluer régulièrement la phénylalaninémie afin d'en vérifier la maîtrise. Les examens d'analyse de la phénylalaninémie sont-ils facilement accessibles partout au Canada (laboratoires LifeLabs, etc.)?</p>	<p>Les cliniciens experts remarquent que les médecins n'insistent généralement pas sur le moment de mesure de la phénylalaninémie par rapport aux repas, puisque cette valeur fluctue de façon imprévisible pendant la journée.</p> <p>Selon eux, la phénylalaninémie se surveille facilement au moyen d'échantillons de sang séché prélevés à domicile, une technique offerte par les cliniques et remboursée par les régimes d'assurance.</p>
<p>Actuellement, la saproptérine est le seul médicament accessible dans le traitement de la PCU. Faudrait-il envisager de renouveler le remboursement de la pegvaliase selon les modalités actuelles de renouvellement de la saproptérine? Par exemple, quel pourcentage de diminution de la phénylalaninémie faudrait-il selon les valeurs initiales avec le traitement usuel, en fonction de la posologie et de la durée du traitement?</p> <p>Quelle serait la définition d'une réponse au traitement par la pegvaliase?</p>	<p>Selon les cliniciens experts, l'évaluation du taux sérique de phénylalanine serait un mauvais critère d'évaluation de la réponse au traitement. La phénylalaninémie peut varier grandement et ne peut être analysée qu'en tenant compte du régime alimentaire du patient et de son adhésion actuelle au traitement. Ils remarquent également qu'une réponse au traitement se traduirait par une augmentation de la tolérance aux protéines naturelles.</p> <p>Selon le CCEM, les décisions en matière de remboursement de la pegvaliase devraient être prises en fonction des critères présentés au tableau 1 (Conditions de remboursement et justification) qui correspondent aux données probantes sur la pegvaliase examinées.</p>
Cessation du traitement	
<p>Quels paramètres permettraient de décrire une perte de réponse ou l'absence de bénéfice clinique d'un traitement par la pegvaliase chez les patients concernés? Par exemple, des paramètres comme la phénylalaninémie (qui semble liée à la dose, à la durée du traitement et à la réponse immunitaire de chaque patient), l'absence de normalisation du régime alimentaire, la QVLS du patient, ses fonctions cognitives, la tolérance au traitement, etc.</p> <p>Selon la version préliminaire de la monographie du produit, le temps nécessaire à l'obtention d'une réponse (obtention d'une phénylalaninémie $\leq 600 \mu\text{mol/l}$) dépend des patients. Dans ce document, il est aussi recommandé d'abandonner le traitement par la pegvaliase si les patients n'ont pas obtenu une réponse adéquate (quelle est la définition d'une réponse inadéquate?) après 48 semaines de traitement ininterrompu à la posologie maximale de 60 mg une fois par jour. Le médecin peut décider, en accord avec le patient, de poursuivre le traitement par la pegvaliase s'il a d'autres effets bénéfiques (p. ex., capacité à augmenter l'apport en protéines par des aliments ou réduction des symptômes neurocognitifs).</p>	<p>Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, une phénylalaninémie élevée ou des effets indésirables importants indiquent une perte de réponse à la pegvaliase ou l'absence de bénéfice clinique d'un tel traitement, le plus souvent en raison d'une mauvaise observance du traitement. Les cliniciens experts indiquent également que la capacité à augmenter l'apport en protéines devrait être un critère définissant une réponse au traitement. Le CCEM reconnaît que la phénylalaninémie devrait être analysée en parallèle de l'adhésion au régime alimentaire.</p> <p>Les cliniciens experts estiment qu'une période de 48 semaines est bien trop longue pour poursuivre le traitement sans preuve de bénéfice clinique. La plupart du temps, une période de 16 semaines (induction/ajustement posologique/une partie du traitement d'entretien) suffit à établir la pertinence du traitement.</p>
<p>Existe-t-il des recommandations posologiques après une interruption du traitement en fonction du moment d'administration de la dernière dose de pegvaliase? Par exemple, recommencer le traitement à la dose précédente, recommencer un traitement d'induction et une période d'ajustement de la dose?</p>	<p>Selon les cliniciens experts, dans la plupart des cas, il serait acceptable de recommencer le traitement à la dose précédente.</p> <p>Le CCEM remarque que la posologie de la pegvaliase devrait correspondre aux précautions indiquées dans la monographie du produit.</p>

Question de mise en œuvre	Réponse des cliniciens experts
Prescription du traitement	
<p>Les posologies d'induction, d'ajustement posologique et d'entretien sont indiquées dans la version préliminaire de la monographie du produit.</p> <p>Les patients qui ne sont pas accompagnés par un observateur formé pendant au moins une heure après chaque injection pendant les phases d'induction et d'ajustement posologique doivent-ils continuer à recevoir les injections en clinique?</p> <p>Les consultations en clinique peuvent engendrer des frais de déplacement (phase d'induction : dose fixe; phase d'ajustement posologique : durée variable selon la tolérance du patient).</p> <p>Selon le seuil de phénylalaninémie atteint, le patient pourra-t-il administrer la pegvaliase moins d'une fois par jour pendant la phase d'entretien (par exemple, deux ou quatre fois par semaine)?</p>	<p>Selon les cliniciens experts, même si l'observation en clinique peut engendrer des dépenses supplémentaires, la présence d'un observateur formé est nécessaire. Lors des essais PRISM (y compris l'ERR PRISM-2), un observateur formé devait assister à toutes les injections.</p> <p>Dans la monographie de la pegvaliase autorisée par Santé Canada, les premières administrations de la pegvaliase doivent « être réalisées sous la supervision d'un professionnel de la santé et le patient doit être étroitement surveillé pendant au moins 1 heure après chacune de ces premières injections ».</p> <p>La monographie stipule également qu'un observateur formé doit être présent lors de chaque administration de la pegvaliase au moins pendant les 6 premiers mois de traitement quand le patient effectue lui-même ses injections.</p> <p>Les cliniciens experts s'accordent pour dire qu'en pratique, la dose du médicament peut être ajustée afin d'obtenir l'effet escompté. Une phénylalaninémie trop faible peut être dangereuse pour les patients qui respectent un régime alimentaire strict; par conséquent, il est approprié de réduire la fréquence d'administration chez les patients ayant une phénylalaninémie faible.</p>
<p>Les patients pourront-ils facilement être suivis par des spécialistes de la PCU, comme des médecins et des diététiciens experts dans la prise en charge des troubles du métabolisme?</p>	<p>Selon les cliniciens experts, il peut être difficile pour les patients qui n'habitent pas dans les grands centres urbains d'avoir accès à des médecins. Cependant, depuis la pandémie de COVID-19, de plus en plus de cliniques présentent un volet virtuel qui permet des consultations à distance. Le CCEM reconnaît que les consultations virtuelles faciliteront l'accès à des spécialistes et à des diététiciens pour les patients atteints de PCU qui suivent un traitement par la pegvaliase.</p>
<p>Existe-t-il des situations cliniques dans lesquelles la combinaison de traitements par la saproptérine et la pegvaliase serait appropriée?</p> <p>Par ailleurs, selon la monographie du produit, deux patients recevant des injections concomitantes d'une suspension d'acétate de médroxyprogestérone pégylé ont présenté des réactions d'hypersensibilité. Existe-t-il des recommandations en matière de mise en œuvre du traitement chez cette population?</p>	<p>Aucune donnée probante n'appuie l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation concomitante de la pegvaliase et de la saproptérine.</p> <p>Le CCEM prend acte de l'avertissement figurant dans la monographie de produit sur le risque que des anticorps se liant à la portion PEG de la pegvaliase se lient à d'autres médicaments pégylés et entraînent une hypersensibilité accrue à d'autres médicaments pégylés ou contenant des PEG, et remarque que les événements indésirables doivent être pris en charge conformément aux précautions indiquées dans la monographie de produit et à la discrétion du médecin traitant.</p>

Question de mise en œuvre	Réponse des cliniciens experts
Généralisabilité	
<p>Selon l'estimation du promoteur, ■ patients atteints de PCU sur environ ■ patients à l'échelle du pays sont atteints d'une PCU prise en charge et ont 16 ans ou plus. Quelle proportion de ces patients reçoivent actuellement un traitement par la saproptérine? Combien de patients sous saproptérine et régime alimentaire ont une phénylalaninémie non maîtrisée? Cela permettrait de savoir le nombre de patients susceptibles de passer à un traitement par la pegvaliase.</p>	<p>Les cliniciens experts estiment que < 10 % des adultes atteints de PCU reçoivent la saproptérine (en plus des restrictions alimentaires), puisque pas plus de 25 % des patients atteints de PCU présentent le génotype qui cause une maladie sensible à la saproptérine. De plus, l'accès à la saproptérine limité même chez petite proportion de patients chez qui ce traitement pourrait entraîner des bénéfices. Selon les cliniciens experts, l'accès humanitaire à ce traitement est progressivement supprimé. Parmi les patients de 16 ans ou plus, la phénylalaninémie d'environ 90 % de ceux qui reçoivent la saproptérine et le régime alimentaire pourraient ne pas être maîtrisés (c'est-à-dire ne pas être comprise entre 120 et 360 µmol/l).</p>
Prestation de soins	
<p>L'administration du médicament peut commencer en milieu hospitalier et le traitement d'entretien, en milieu non hospitalier. Les éléments à prendre en considération comprennent la capacité du patient à exprimer les problèmes associés aux événements indésirables, à effectuer les injections, la possibilité d'être accompagné par un observateur formé pendant au moins une heure après chaque administration lors d'au moins les 6 premiers mois de traitement et l'accès à des services d'urgence.</p>	<p>Le CCEM prend acte de cette observation des régimes d'assurance médicaments.</p>
<p>La pegvaliase se conserve au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), mais peut être conservée dans son plateau fermé hermétiquement à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) pendant 30 jours au maximum, à l'abri de sources de chaleur. Une fois sorti du réfrigérateur, le médicament ne doit pas y être replacé. Comment s'effectuera la distribution du médicament (contenant réfrigéré)?</p>	<p>La conservation et la manipulation de la pegvaliase doivent s'effectuer conformément aux directives du fabricant.</p>
<p>Une prémédication est recommandée avant l'administration de chaque dose des phases d'induction et d'ajustement posologique. En raison de la possibilité de réaction d'hypersensibilité générale aiguë, une surveillance et une prise en charge en milieu hospitalier pourraient être nécessaires.</p>	<p>Le CCEM remarque que les exigences en matière de prémédication, d'administration et de prise en charge des événements indésirables d'un traitement par la pegvaliase devraient correspondre aux précautions indiquées dans la monographie du produit.</p>
Aspects systémique et économique	
<p>Selon la demande de remboursement, les patients traités actuellement peuvent passer à la pegvaliase; qu'en est-il des patients qui ne reçoivent pas actuellement la saproptérine et le régime alimentaire? L'estimation de l'impact budgétaire prend-elle uniquement en compte le passage de la saproptérine + régime alimentaire à la pegvaliase?</p>	<p>Le CCEM recommande le remboursement de la pegvaliase dans le traitement des patients atteints de PCU de 16 ans ou plus dont la maîtrise de la phénylalaninémie est inadéquate (phénylalaninémie de plus de 600 µmol/l) malgré un régime alimentaire à visée thérapeutique (conforme à l'indication autorisée par Santé Canada). La recommandation ne se limite pas aux patients qui ont reçu ou reçoivent actuellement la saproptérine.</p> <p>Les cliniciens experts remarquent que des restrictions alimentaires sont prescrites à tous les patients atteints de PCU.</p>

Question de mise en œuvre	Réponse des cliniciens experts
Les coûts comprennent les coûts d'acquisition et d'administration, le coût du régime alimentaire et des boissons pauvres en Phe, les coûts des examens et des consultations médicales, les coûts de la prémédication et les coûts associés aux événements indésirables. Qu'en est-il des coûts associés à la perte de productivité selon l'état de santé du patient, et des coûts associés aux affections concomitantes du patient?	Selon les cliniciens experts, ces éléments entreraient davantage dans la colonne des bénéfices que des coûts si le traitement entraîne une amélioration de l'état de santé. La perte de productivité en lien avec les effets indésirables au traitement par la pegvaliase serait négligeable, dans la plupart des cas.
Le prix de la saproptérine a fait l'objet de négociations (conclusion par une lettre d'intention le 13 février 2020 : https://www.pcpacanada.ca/negotiation/20957).	Le CCEM prend acte de cette observation des régimes d'assurance médicaments.

ACMG = American College of Medical Genetics and Genomics; BH₄ = tétrahydrobioptérine; CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; PAH = phénylalanine hydroxylase; PCU = phénylcétonurie; PEG = polyéthylène glycol; Phe = phénylalanine; QVLS = qualité de vie liée à la santé

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

L'essai PRISM-2 est un ERR de phase III mené à double insu contre placebo à 4 parties et 4 groupes de traitement avec une période de prolongation en mode ouvert. Les participants à l'essai PRISM-2 proviennent en majorité de l'essai PRISM-1, un essai de phase III mené en mode ouvert évaluant l'innocuité et la tolérabilité de deux schémas thérapeutiques de pegvaliase (soit 20 mg ou 40 mg une fois par jour, voir la section *Autres données probantes pertinentes*); les principaux critères d'admissibilité pour les essais préalables étaient les suivants : patients de 16 ans ou plus atteints de PCU ayant une phénylalaninémie d'au moins 600 µmol/l et capables de suivre un régime alimentaire sur la durée. La maîtrise de la phénylalaninémie et l'adhésion au RAT n'étaient pas nécessaires pour participer aux essais préalables ou à l'essai PRISM-2. Après le recrutement et la sélection dans les 29 centres des États-Unis, les patients entraient soit dans la partie 1 (évaluation de la phénylalaninémie en mode ouvert), soit directement dans la partie 4 (période de prolongation en mode ouvert). Lors de la partie 1 (N = 164), les patients étaient répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 dans deux groupes recevant la pegvaliase en mode ouvert (20 mg ou 40 mg une fois par jour, flacon et seringue) pendant un maximum de 13 semaines; la phénylalaninémie était mesurée toutes les 2 semaines. Les patients qui obtenaient une réduction moyenne de la phénylalaninémie d'au moins 20 % par rapport au début de l'essai et qui pouvaient poursuivre le traitement par la pegvaliase à la dose qui leur avait été attribuée aléatoirement pouvaient être admis dans la population en intention de traiter modifiée (ITTm) de la partie 2 (soit l'ERR), tandis que ceux qui n'avaient pas obtenu une telle réduction ou qui ne pouvaient pas poursuivre le traitement par la pegvaliase à la dose qui leur avait été attribuée aléatoirement en raison d'événements indésirables (EI) passaient directement à la partie 4 (essai de prolongation en mode ouvert). Lors de la partie 2 (ERR, N = 95), les patients de chaque groupe posologique (20 mg ou 40 mg une fois par jour, flacon et seringue) étaient répartis aléatoirement selon un rapport de 2:1 dans deux groupes, soit pour poursuivre la dose initiale de pegvaliase, soit pour recevoir un placebo pendant 8 semaines de traitement à double insu. Lors de la partie 3 (N = 89), les patients qui avaient terminé la partie 2 recevaient la pegvaliase en mode ouvert (à la dose attribuée lors de la partie 1) sous deux formes (flacon et seringue ou seringue préremplie) pendant 6 semaines, et les paramètres pharmacocinétiques

et pharmacodynamiques étaient comparés. La partie 4 (N = 202) était une période de prolongation en mode ouvert dans laquelle les patients recevaient la pegvaliase sans insu (jusqu'à 60 mg une fois par jour, seringue préremplie) pendant au maximum 274 semaines. Seules les données de la partie 2 (ERR) de l'essai PRISM-2 sont décrites dans la section portant sur l'examen systématique du rapport clinique.

L'objectif principal de l'essai PRISM-2 était d'évaluer l'efficacité de la pegvaliase en matière de réduction de la phénylalaninémie, par l'observation des changements entre la 8^e semaine et le début de l'ERR chez les patients ayant déjà été exposés à la pegvaliase et ayant reçu soit la pegvaliase (20 mg/jour ou 40 mg/jour), soit un placebo à mode d'administration similaire lors de l'ERR. Les objectifs secondaires (qui ont tous fait l'objet d'une analyse statistique hiérarchique) comprenaient la comparaison des changements du score en matière d'inattention à l'échelle ADHD RS (Attention Deficit Hyperactivity Disorder Response Scale) selon l'évaluation du chercheur (parmi les patients dont le score au départ était > 9 et chez l'ensemble des patients), du score en matière de confusion à l'échelle PKU POMS (humeur rapportée par des patients atteints de PCU), du score d'altération totale de l'humeur autorapportée à l'échelle PKU POMS et du score d'altération totale de l'humeur autorapportée à l'échelle POMS (humeur autorapportée) entre le début et la 8^e semaine de la partie 2 chez les patients ayant déjà été exposés à la pegvaliase qui avaient été répartis aléatoirement dans deux groupes pour recevoir soit la pegvaliase (20 ou 40 mg/jour), soit un placebo lors de l'ERR.

Presque tous les patients de l'essai PRISM-2 étaient des adultes blancs d'au moins 18 ans, la moyenne d'âge étant approximativement de 30 ans. Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS à l'occasion du présent examen, la phénylalaninémie initiale, les symptômes relatifs à l'humeur et à l'inattention et l'ingestion protéique des participants à l'essai PRISM-2 correspondaient aux valeurs attendues chez des adultes atteints de PCU dont la phénylalaninémie était peu ou pas maîtrisée et présentant une adhésion limitée au RAT.

Efficacité

Selon une évaluation groupée des deux groupes recevant le placebo (20 mg/jour et 40 mg/jour), l'amplitude de l'augmentation de la phénylalaninémie entre le début et la 8^e semaine de la partie 2 était différente entre les deux groupes; par conséquent, les analyses primaire et secondaire de l'efficacité ont été effectuées en comparant le groupe recevant le traitement actif (patients ayant poursuivi le traitement à la dose de pegvaliase qui leur avait été attribuée lors de la partie 1 pendant la partie 2 [ERR]) au groupe recevant le placebo à 20 mg/jour et au groupe recevant le placebo à 40 mg/jour séparément. À la 8^e semaine de la partie 2, chez la population en ITTm, la variation de la phénylalaninémie selon la méthode des moindres carrés (MMC) par rapport au début de la partie 2 était de 26,50 µmol/l (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -68,26 à 121,26 µmol/l) dans le groupe recevant le traitement actif, de 949,75 µmol/l (IC à 95 % de 760,38 à 1 139,11 µmol/l) dans le groupe recevant le placebo à 20 mg/jour et de 664,77 µmol/l (IC à 95 % de 465,45 à 864,10 µmol/l) dans le groupe recevant le placebo à 40 mg/jour. La différence de variation selon la MMC par rapport au départ entre le groupe recevant le traitement actif et le groupe recevant le placebo à 20 mg/jour était de -923,25 µmol/l (IC à 95 % de -1 135,04 à -711,46 µmol/l) ($p < 0,0001$). La différence de variation selon la MMC par rapport au départ entre le groupe recevant le traitement actif et le groupe recevant le placebo à 40 mg/jour était de -638,27 µmol/l (IC à 95 % de -858,97 à -417,57 µmol/l) ($p < 0,0001$). Selon une analyse par fonction de distribution cumulative, à la 8^e semaine de la partie 2, dans le groupe de traitement actif, la phénylalaninémie de ■ des patients était ≤ 120 µmol/l, tandis qu'elle était comprise entre 600 µmol/l et 1 200 µmol/l

chez environ [] des patients et qu'elle était supérieure à 1 200 µmol/l chez environ [] des patients. Par contre, dans les groupes recevant le placebo, la phénylalaninémie n'était ≤ 120 µmol/l chez aucun patient, elle était comprise entre 600 µmol/l et 1 200 µmol/l chez environ [] des patients et supérieure à 1 200 µmol/l chez environ [] des patients.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes de traitement pour ce qui est du score en matière d'inattention à l'échelle ADHD RS parmi les patients dont le score avant tout traitement était supérieur à 9, et les analyses statistiques complémentaires des autres symptômes neurocognitifs ou neuropsychiatriques (scores en matière d'inattention à l'échelle ADHD RS selon l'évaluation du chercheur chez l'ensemble des patients, scores autorapportés en matière de confusion à l'échelle PKU POMS, scores d'altération totale de l'humeur autorapportée à l'échelle PKU POMS et scores d'altération totale de l'humeur autorapportée à l'échelle POMS) ont été arrêtées en raison de la méthode d'analyse séquentielle hiérarchique. Les changements en matière d'apport en protéines et de QVLS n'ont pas été évalués lors de l'ERR PRISM-2.

Innocuité

Des événements indésirables (EI) ont été signalés tant dans le groupe recevant le traitement actif (données groupées des patients ayant continué à recevoir 20 mg/jour ou 40 mg/jour de pegvaliase pendant l'ERR) que dans le groupe recevant le placebo (données groupées des patients ayant reçu 20 mg/jour ou 40 mg/jour de pegvaliase pendant la partie 1 qui sont ensuite passés au placebo pendant l'ERR), ainsi que pour certaines doses de traitement. Lors de l'ERR PRISM-2, 83,3 % des patients recevant la pegvaliase et 93,1 % des patients recevant le placebo ont présenté des EI. Les EI les plus fréquents dans les deux ensembles de données groupées (traitement actif et placebo) sont l'arthralgie (13,6 % dans le groupe recevant le traitement actif et 10,3 % dans le groupe recevant le placebo), les maux de tête (12,1 % et 24,1 %), la fatigue (10,6 % et 10,3 %), l'anxiété (10,6 % et 6,9 %) et les ecchymoses au point d'injection (4,5 % et 10,3 %). Des EI graves se sont produits chez 2 patients (soit 3,0 %) recevant la pegvaliase et 1 patient (soit 3,4 %) recevant le placebo. Des EI ayant mené à une réduction de la dose ou à une interruption du traitement se sont produits chez 1 patient (soit 1,5 %) recevant la pegvaliase et 1 patient (soit 3,4 %) recevant le placebo. Aucun patient participant à l'ERR PRISM-2 n'a présenté d'EI ayant mené à l'abandon du médicament à l'étude. Aucun décès n'a été à déplorer pendant l'ERR PRISM-2.

Plusieurs EI d'intérêt particulier définis dans le protocole de l'essai se sont produits plus fréquemment chez les patients recevant la pegvaliase que chez ceux recevant le placebo. Il s'agit notamment d'EI d'hypersensibilité (39,4 % dans le groupe de traitement actif et 13,8 % dans le groupe recevant le placebo), d'éruptions cutanées généralisées durant au moins 14 jours (10,6 % et 0 %) et de réactions cutanées au point d'injection durant au moins 14 jours (7,6 % et 3,4 %). L'arthralgie et les réactions au point d'injection se sont produites à des fréquences similaires chez les patients recevant la pegvaliase (soit 13,6 % pour l'arthralgie et 24,2 % pour les réactions au point d'injection) et chez les patients recevant le placebo (soit 10,3 % pour l'arthralgie et 24,1 % pour les réactions au point d'injection). Parmi les effets néfastes notables repérés à l'occasion de l'examen, ceux qui se sont produits plus fréquemment chez les patients recevant la pegvaliase que chez les patients recevant le placebo sont l'éruption cutanée (7,6 % et 3,4 %, respectivement), l'urticaire ([] et []), le prurit (7,6 % et 3,4 %), le prurit au point d'injection ([] et []), la diarrhée ([] et []), l'érythème au point d'injection ([] et []) et l'érythème ([] et []). Aucun événement d'anaphylaxie ou de réaction d'hypersensibilité généralisée ne s'est produit pendant l'ERR PRISM-2.

Évaluation critique

La principale limite de l'ERR PRISM-2 est sa petite taille et l'incertitude qui y est associée. De plus, on note certaines préoccupations en matière de validité interne, parmi lesquelles des biais liés au plan de l'ERR (recrutement de patients qui n'ont pas abandonné le traitement lors des études préalables ou de la partie 1 de l'essai PRISM-2 à cause d'EI ou du choix du patient, qui ont réussi à atteindre la dose cible lors des études préalables et qui ont obtenu une diminution de la phénylalaninémie d'au moins 20 % lors de la partie 1 de l'essai PRISM-2), des déséquilibres initiaux entre les groupes de traitement en matière de sexe, d'indice de masse corporelle (IMC), de phénylalaninémie moyenne, d'apport de protéines, de symptômes d'inattention et de troubles de l'humeur, une incertitude quant aux propriétés des valeurs mesurées ou des différences minimales d'importance clinique de chacun des critères d'évaluation de l'efficacité utilisés lors de l'essai (et de l'incertitude associée aux liens entre la variation de la phénylalaninémie à la 8^e semaine de la partie 2 et d'autres critères, notamment l'inattention et les troubles de l'humeur, la tolérance aux protéines, l'assouplissement du régime alimentaire et la QVLS) et une incertitude en matière d'adhésion au traitement par la pegvaliase et d'uniformité de l'apport en protéines, qui sont deux critères autorapportés.

La population cible d'adultes atteints de PCU qui sont les meilleurs candidats à un traitement par la pegvaliase est incertaine, comme l'est l'ampleur de la généralisabilité des résultats de l'ERR PRISM-2 à cette population. Des patients à la phénylalaninémie non maîtrisée qui avaient la volonté et la capacité de s'administrer la pegvaliase ont été recrutés à l'essai. Les variations de phénylalaninémie observées lors de l'essai ne seraient pas généralisables aux patients ayant une phénylalaninémie bien maîtrisée, bien que les cliniciens experts consultés par l'ACMTS estiment que ces patients tireraient probablement des bénéfices du traitement. L'analyse principale de la phénylalaninémie pourrait ne pas non plus être généralisable à la population générale d'adultes atteints de PCU, qui, selon les cliniciens experts, comprend bon nombre de patients qui n'observeront pas adéquatement n'importe quel traitement, y compris un traitement par la pegvaliase. La pertinence spécifique entre les variations de phénylalaninémie induites par la pegvaliase lors de l'ERR PRISM-2, mesurée à une ou quelques occasions, et l'amélioration de la tolérance aux protéines, la réduction des symptômes neurocognitifs et neuropsychiatriques et la QVLS est incertaine. Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS à l'occasion de l'examen, les valeurs de la phénylalaninémie varient grandement entre les patients atteints de PCU, et l'estimation ponctuelle de la maîtrise de cette valeur associée au traitement par la pegvaliase à la 8^e semaine de la partie 2 de l'essai PRISM-2 n'est appuyée par aucune donnée probante issue d'essais cliniques quant à la durée ou à l'uniformité de la maîtrise de la phénylalaninémie chez les patients.

Comparaisons indirectes

Nous n'avons pas trouvé de données probantes comparatives indirectes aux fins de l'examen.

Autres données probantes pertinentes

Essai PRISM-1

L'essai PRISM-1 est un ECR multicentrique de phase III mené en mode ouvert et visant à évaluer l'innocuité et la tolérabilité de la pegvaliase chez des patients atteints de PCU n'ayant jamais reçu de traitement (N = 261). L'essai PRISM-1 est le principal essai préalable de l'essai PRISM-2. Il est brièvement résumé ici afin d'une part, de mettre en contexte la population de patients recrutés à l'essai PRISM-2, puisque 203 patients sur 215 (soit 94,4 %)

participant à l'essai PRISM-2 avaient au préalable participé à l'essai PRISM-1, et d'autre part, de fournir des données complémentaires sur l'innocuité du traitement. L'objectif principal de l'essai PRISM-1 était de caractériser l'innocuité et la tolérabilité de la posologie du traitement d'induction, d'ajustement posologique et d'entretien chez des patients atteints de PCU n'ayant jamais reçu de pegvaliase qui se sont administrés ce traitement à raison de 20 mg/jour ou 40 mg/jour. Les patients atteints de PCU et ayant 16 ans ou plus étaient admissibles si leur phénylalaninémie était d'au moins 600 µmol/l et qu'ils n'avaient jamais reçu de traitement par la pegvaliase. Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 dans deux groupes recevant soit 20 mg/jour, soit 40 mg/jour de pegvaliase pendant un maximum de 36 semaines. La phénylalaninémie des patients des deux groupes a diminué par rapport au début de l'essai. La phénylalaninémie initiale moyenne (écart-type [ÉT]) était de 1 232,7 (386,36) µmol/l dans la population en ITT, et la réduction moyenne (ÉT) par rapport au départ était de [REDACTED] µmol/l à la 28^e semaine (n = 133) et de [REDACTED] µmol/l à la 36^e semaine (n = 80). Presque tous les patients (99,6 %) ont présenté des EI, les plus fréquents étant l'arthralgie (65,1 %), les réactions au point d'injection (56,7 %), l'érythème au point d'injection (45,2 %), les maux de tête (31,4 %), les éruptions cutanées (25,7 %), le prurit au point d'injection (24,9 %) et la douleur au point d'injection (21,5 %). Des EI graves sont survenus chez 10,0 % des patients, le plus fréquent étant l'anaphylaxie (3,1 %). Selon les critères du NIAD (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) / FAAN (Food Allergy and Anaphylaxis Network), une réaction anaphylactique est survenue chez 6,9 % des patients, et une réaction anaphylactique selon les critères du NIAD/FAAN répondant au critère de gravité de Brown s'est produite chez 1,5 % des patients. La plupart des patients (soit 88,1 %) ont présenté des EI d'hypersensibilité, parmi lesquels l'arthralgie (65,1 %), les éruptions cutanées généralisées durant au moins 14 jours (22,6 %), les réactions au point d'injection (86,2 %), les éruptions cutanées au point d'injection durant au moins 14 jours (26,4 %), la maladie sérique (3,1 %) et l'angioedème (35,6 %).

Essai PRISM-2

Les données probantes issues des portions de l'essai PRISM-2 autres que la phase d'ERR et notamment de la partie 4, soit une période de prolongation en mode ouvert (N = 215), sont résumées ici afin de mettre en contexte les données sur l'innocuité d'un traitement de longue durée par la pegvaliase (y compris à des doses pouvant atteindre 60 mg/jour lors de la partie 4, soit la période de prolongation en mode ouvert). Lors de l'essai PRISM-2, les patients recevaient la pegvaliase en mode ouvert pendant la partie 1 (20 mg/jour ou 40 mg/jour pendant jusqu'à 13 semaines), la partie 3 (20 mg/jour ou 40 mg/jour pendant 6 semaines) et la partie 4 (jusqu'à 60 mg/jour, pendant un maximum de 274 semaines). Lors de toutes les parties de l'essai, l'adhésion autorapportée au traitement par la pegvaliase était élevée avec une bonne exposition au traitement. Globalement, lors de l'essai PRISM-2, [REDACTED] des patients recevant la pegvaliase en mode ouvert ont présenté des EI et [REDACTED] des patients ont présenté des EI graves, majoritairement pendant la phase de prolongation en mode ouvert. Aucun décès n'a été à déplorer pendant l'ensemble de l'essai PRISM-2. Environ [REDACTED] des patients ont présenté des EI ayant mené à la réduction de la dose de pegvaliase ou à l'interruption du traitement, mais seulement [REDACTED] des patients ont présenté des EI ayant mené à l'abandon du traitement par la pegvaliase. La plupart des patients [REDACTED] ont présenté des EI d'hypersensibilité. Environ [REDACTED] des patients [REDACTED] ont présenté des réactions au point d'injection, environ [REDACTED] ont présenté de l'arthralgie et près de [REDACTED] ont présenté des éruptions cutanées généralisées durant au moins 14 jours et des éruptions cutanées au point d'injection durant au moins 14 jours ([REDACTED] chacune de ces réactions). Des réactions anaphylactiques se sont produites chez [REDACTED] des patients, des réactions d'hypersensibilité générale aiguë, chez [REDACTED] des patients et un angioedème, chez [REDACTED] des patients.

Essai PRISM-3

L'essai PRISM-3 est un sous-essai exploratoire de phase III visant à évaluer la fonction exécutive des adultes atteints de PCU participant à l'essai PRISM-2 (N = 9). Même si cet essai fournit des données (p. ex. sur la fonction exécutive et la perception de soi) qui n'avaient pas été évaluées lors de l'essai PRISM-2, l'interprétation de ces résultats est limitée par la petite taille de l'échantillon.

Données probantes comparatives avec la saproptérine et le régime alimentaire à visée thérapeutique

Zori et ses collaborateurs ont effectué une étude de cohorte rétrospective d'observation chez des adolescents et des adultes atteints de PCU et recevant la pegvaliase avec ou sans régime alimentaire à visée thérapeutique (RAT), la saproptérine avec ou sans RAT ou uniquement un RAT. On a comparé une cohorte de patients ayant reçu la pegvaliase et un RAT lors de l'essai PRISM 165 à 205 de phase II ou de l'essai PRISM de phase III (essais PRISM-1 et PRISM-2) par une méthode d'appariement des coefficients de propension avec un groupe témoin historique de patients ayant reçu la saproptérine et un RAT ou uniquement un RAT qui avaient participé au registre sur les données démographiques, les résultats et l'innocuité chez les patients atteints de PCU (PKUDOS). Parmi les résultats évalués lors de l'essai, on compte la variation de la phénylalaninémie et de l'apport en protéines naturelles après un et deux ans de traitement. Les patients ayant reçu la pegvaliase ont présenté des diminutions plus importantes de phénylalaninémie et des augmentations plus importantes des apports en protéines issus de l'alimentation naturelle que les patients ayant reçu la saproptérine et un RAT ou uniquement un RAT. Cependant, en raison des nombreuses limites du plan de cet essai, notamment la comparaison avec un groupe témoin historique, le possible biais lié au caractère non randomisé de l'essai et de l'utilisation d'une méthode d'appariement des coefficients de propension, ainsi que des limites en matière d'analyse statistique (analyse exploratoire uniquement), aucune conclusion définitive n'a pu être formulée au sujet de l'efficacité comparative de la pegvaliase, de la saproptérine avec un RAT et d'un RAT seul.

Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle de Markov
Population cible	Patients de 16 ans et plus dont la maîtrise de la phénylalaninémie est inadéquate par la méthode de prise en charge actuelle.
Traitement	Entre 5 mg et 60 mg par jour de pegvaliase et RAT
Prix indiqué	Pegvaliase : Seringue préremplie de 2,5 mg/0,5 ml : 405,00 \$ Seringue préremplie de 10 mg/0,5 ml : 405,00 \$ Seringue préremplie de 20 mg/0,5 ml : 405,00 \$

Aspect	Description
Cout du traitement	Année d'ajustement posologique : entre 130 205 \$ et 260 615 \$ par patient et par an Années de traitement d'entretien : entre 147 825 \$ et 443 475 \$ par patient et par an
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none"> • RAT seul (régime pauvre en Phe avec ou sans aliments à visée thérapeutique) • 1 500 mg par jour de dichlorhydrate de saproptérine avec un RAT
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (84 ans)
Principales sources de données	Essais cliniques PRISM, essai d'appariement des coefficients de propension
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • L'efficacité clinique comparative est très incertaine et manque de validité apparente en raison des limites de l'essai d'appariement des scores de propension qui fournit les probabilités de changement de traitement. • La structure du modèle ne reflète pas adéquatement l'affection, puisqu'une seule mesure de la phénylalaninémie n'est pas un indicateur suffisant de la qualité de vie globale, la maîtrise de la phénylalaninémie n'a pas été corrélée à l'adhésion au traitement dans le modèle et l'abandon du traitement n'a pas été envisagé, ce qui entraîne une augmentation conséquente des coûts de la saproptérine et de la pegvaliase. • Les coefficients d'utilité liés aux états de santé n'ont pas répondu aux critères de validité apparente, puisque selon les cliniciens experts, les valeurs d'utilité de la PCU non maîtrisée (phénylalaninémie $\geq 1\ 200\ \mu\text{mol/l}$) sont bien plus faibles que celles rapportées pour des affections généralement jugées plus graves. • La demande de remboursement n'est pas appropriée sur le plan clinique, puisque l'on peut prévoir la probabilité de réponse à la saproptérine d'après le génotype des mutations de la PAH chez certains patients, et que les patients chez qui la pegvaliase pourrait avoir des effets bénéfiques sont bien plus nombreux que ceux chez qui la saproptérine pourrait avoir des effets bénéfiques. • D'autres hypothèses et limites ayant des répercussions sur les résultats ont également été relevées : <ul style="list-style-type: none"> ◦ La dose du traitement d'entretien par la pegvaliase est probablement sous-estimée. ◦ L'adhésion au RAT a été surestimée pour les traitements par la saproptérine et la pegvaliase. ◦ L'âge de début du traitement n'a pas été modélisé adéquatement.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • En raison de l'incertitude importante qui entoure les données issues de l'analyse selon l'appariement de groupes sur les scores de propension effectuée par le promoteur et du caractère inapproprié de la structure du modèle, l'ACMTS n'a pas été en mesure de déterminer un scénario de référence pour son analyse. Une réanalyse exploratoire a donc été effectuée à partir d'hypothèses plus pertinentes, mais l'ACMTS estime que l'ampleur du bénéfice clinique estimé de la pegvaliase pourrait encore être surestimée dans cette réanalyse. • Lors de la réanalyse exploratoire, l'ACMTS a effectué les modifications suivantes : changement des coefficients d'utilité liés aux états de santé afin d'obtenir des différents de QVLS plus plausibles, augmentation du nombre moyen de seringues de pegvaliase utilisées chaque jour pendant les années de traitement d'entretien, diminution de l'observance du RAT dans les groupes recevant la saproptérine et la pegvaliase et augmentation de l'âge de début du traitement.

Aspect	Description
	<ul style="list-style-type: none"> • Les analyses exploratoires de l'ACMTS portent à croire que le RCED associé à la pegvaliase et au RAT par comparaison au RAT seul est de 1 923 797 \$ l'AVAQ (coûts différentiels de 7 665 703 \$; gain d'AVAQ de 3,98). • L'ACMTS n'a pas été en mesure de pallier le manque de robustesse des données cliniques comparatives, les failles de la structure du modèle, l'absence de prise en compte de l'abandon du traitement ni le caractère possiblement inapproprié de la demande de remboursement. Par conséquent, les estimations du rapport coût/efficacité de la pegvaliase par rapport à ses comparateurs sont très incertaines.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; PCU = phénylcétonurie; RAT = régime alimentaire à visée thérapeutique; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; $\mu\text{mol/l}$ = micromoles par litre

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé d'importantes limites dans l'analyse du promoteur :

- incertitude quant à la population qui ne correspond pas à l'indication autorisée par Santé Canada;
- modélisation inappropriée de la posologie de pegvaliase, qui ne comporte que la dose du traitement d'entretien et ne tient pas compte de l'adhésion au traitement;
- posologie de saproptérine qui ne tient pas compte de l'adhésion au traitement;
- inclusion des coûts du RAT probablement inappropriée du point de vue des régimes d'assurance médicaments;
- incertitude quant à la part de marché d'adoption de la pegvaliase.

La réanalyse de l'ACMTS comprend l'ajout d'une année d'ajustement posologique et de l'adhésion au traitement par la pegvaliase, l'ajout de l'adhésion au traitement par la saproptérine et le retrait des coûts du RAT du scénario de référence. Dans la réanalyse de l'ACMTS, chez les patients atteints de PCU de 16 ans ou plus dont la phénylalaninémie est supérieure à 600 $\mu\text{mol/l}$ malgré un traitement antérieur par la saproptérine, l'estimation de l'impact budgétaire du remboursement de la pegvaliase est de 3 646 043 \$ la première année, de 6 501 441 \$ la deuxième année et de 8 587 322 \$ la troisième année, pour un coût différentiel total sur trois ans de 18 734 806 \$.

Demande de reconsidération

Le promoteur a effectué une demande de reconsidération après la recommandation provisoire au sujet du remboursement de la pegvaliase (Palynziq) dans le traitement de la PCU chez les patients de 16 ans ou plus dont la maîtrise de la phénylalaninémie est inadéquate (phénylalaninémie de plus de 600 $\mu\text{mol/l}$) malgré un régime alimentaire à visée thérapeutique. Dans sa demande, le promoteur a relevé 4 éléments :

- la reconsidération de toutes les données probantes au sujet du moment de l'évaluation de la réponse au traitement;
- l'incohérence entre l'indication autorisée par Santé Canada et l'exclusion de la saproptérine comme comparateur lors des analyses économiques;
- l'évaluation critique de l'ERR PRISM-2;

- la reconsidération de toutes les données probantes au sujet des limites du régime alimentaire à visée thérapeutique en matière de l'adhésion à un tel régime en situation réelle.

Lors de l'analyse de la demande de reconsidération du promoteur, le Comité a tenu compte des renseignements suivants :

- la rétroaction du promoteur;
- les renseignements issus de la demande initiale au sujet des éléments relevés par le promoteur;
- la rétroaction d'un clinicien spécialiste ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement d'adultes et d'enfants atteints de PCU dont la phénylalaninémie n'est pas adéquate;
- la rétroaction des régimes d'assurance médicaments publics;
- après la recommandation provisoire, aucune rétroaction des groupes de défense des intérêts des patients ou des groupes de cliniciens n'a été reçue.

Toutes les rétroactions des différents intervenants (groupes de patients ou de cliniciens et régimes d'assurance médicaments publics) reçues en réponse à la recommandation provisoire sont accessibles sur le site Web de l'ACMTS.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

Date de la première réunion : Le 25 mai 2022

Membres du Comité

Les Drs James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, MM. Dan Dunskey et Bob Gagné, et M^{me} Heather Neville.

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion (reconsidération) : Le 27 octobre 2022

Membres du Comité

Les Drs James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, MM. Dan Dunskey, Morris Joseph et Bob Gagné, et M^{me} Heather Neville.

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.