



## COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

### SAPROPTÉRINE – NOUVELLE DEMANDE D'EXAMEN (Kuvan — BioMarin Pharmaceuticals Canada inc.)

**Indication : la réduction de la concentration sanguine de phénylalanine chez le patient atteint d'hyperphénylalaninémie causée par une phénylcétonurie sensible à la tétrahydrobioptérine (BH4)**

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser la saproptérine, associée à un régime alimentaire à faible teneur en phénylalanine (PHE), dans la réduction de la concentration sanguine de PHE chez le patient présentant une hyperphénylalaninémie (HPA) causée par une phénylcétonurie (PCU) sensible à la tétrahydrobioptérine (BH4) sous réserve des critères et de la condition que voici :

#### Critères cliniques :

Réponse établie à la saproptérine durant une période d'essai initiale de six mois et :

1. Fidélité au régime alimentaire ou aux préparations pauvres en protéines et au traitement par la saproptérine.
2. Atteinte d'au moins un des objectifs que voici :
  - 2.1. Concentration sanguine normale et soutenue de PHE (moins de 360  $\mu\text{mol/l}$ ) (à tout le moins deux mesures à un mois d'intervalle).
  - 2.2. Réduction soutenue minimale de 30 % de la concentration sanguine de PHE (à tout le moins deux mesures à un mois d'intervalle) par rapport au taux initial si ce taux est inférieur à 1 200  $\mu\text{mol/l}$ .
  - 2.3. Réduction soutenue minimale de 50 % de la concentration sanguine de PHE (à tout le moins deux mesures à un mois d'intervalle) par rapport au taux initial si ce taux est supérieur à 1 200  $\mu\text{mol/l}$ .
3. Augmentation de la tolérance aux protéines alimentaires conformément aux objectifs établis d'un commun accord par le clinicien et le patient.
4. La prise en charge relève d'un médecin spécialiste des maladies métaboliques/biochimiques.

#### Condition :

Baisse de prix de plus de 80 %.

#### Motifs de la recommandation :

1. Les preuves indiquent que la saproptérine, si elle est combinée à un régime alimentaire pauvre en PHE, peut réduire la concentration sanguine de PHE, et cet effet thérapeutique

### Programme commun d'évaluation des médicaments

peut se traduire par une tolérance à la PHE alimentaire suffisamment accrue pour assouplir le régime.

2. Dans ses analyses des modèles économiques du fabricant, le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) en arrive à un rapport cout/utilité différentiel supérieur à 500 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) pour la saproptérine comparativement au seul régime alimentaire à faible teneur en PHE; il estime qu'une baisse de prix minimale de 82 % serait nécessaire pour que le RCUD s'approche des 100 000 \$ l'AVAQ.

### À souligner :

1. Le Comité note que la PCU est une maladie rare pour laquelle il y a un besoin à combler sur le plan des options pharmacologiques de rechange au régime alimentaire strict afin de maintenir le taux de PHE dans la fourchette de taux recommandée.
2. Les provinces et les territoires qui remboursent la saproptérine ont précisé les critères de détermination de la réponse au traitement par la saproptérine durant la période de traitement initiale de six mois. Les modalités d'application de ces critères relèvent de chacune des instances.

### Contexte :

Santé Canada a autorisé l'usage de la saproptérine, couplée à un régime alimentaire pauvre en PHE, dans la réduction de la concentration sanguine de PHE chez le patient présentant une HPA causée par une PCU sensible à la BH4.

### Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné de nouvelles preuves parues depuis le dernier examen de la saproptérine par le PCEM de l'ACMTS : une revue systématique d'ECR sur la saproptérine, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant, les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes atteintes de PCU et un examen complémentaire de l'association entre la tolérance accrue à la PHE et l'assouplissement du régime alimentaire chez les patients atteints de PCU sensible à la BH4.

### Observations de patients

L'organisme Canadian PKU and Allied Disorders Inc. (CanPKU) a transmis des observations à l'ACMTS. Voici des aspects soulevés dans ces observations :

- Le cout de la saproptérine est une source d'inquiétude pour les familles, car si le médicament n'est pas couvert par un régime d'assurance médicaments, il est hors de prix pour la plupart des patients.
- Pour les patients traités déjà par la saproptérine, le médicament est vu comme un traitement positif, susceptible de changer leur vie, qui non seulement diminue et parfois stabilise la concentration sanguine de PHE, mais également permet d'assouplir le régime alimentaire et d'atténuer ou d'éviter les nombreuses conséquences indésirables de l'HPA.
- Les patients traités par la saproptérine lui attribuent un effet cognitif bénéfique, voient leurs résultats scolaires, leurs fonctions exécutives et leur concentration s'améliorer, ont un regain d'énergie et sont plus optimistes quant à leur avenir. Nombre d'entre eux seraient dévastés à la perspective de revenir au régime alimentaire strict si la saproptérine était hors de leur portée.

- Les brûlures d'estomac, le reflux gastro-œsophagien, le reflux acide ou le malaise gastrique, les troubles de sommeil, l'hyperactivité, la douleur gastrique, la céphalée, la nausée, la diarrhée, l'agitation, la congestion nasale, la toux, le vomissement, l'arthralgie et les étourdissements sont les incidents indésirables rapportés par les patients traités par la saproptérine; ces effets sont d'intensité légère et la plupart disparaissent avec le temps.

### **Essais cliniques**

Deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) de phase 3 satisfont les critères d'inclusion établis pour les besoins de la revue systématique. L'étude PKU-016 (N = 206) est un essai clinique à double insu, comparatif avec placebo, en groupes parallèles dont les participants sont des personnes de plus de huit ans atteintes de PCU devant se plier à un régime à faible teneur en PHE. L'étude comporte deux périodes de traitement de 13 semaines : une période de traitement à répartition aléatoire et à double insu comparant la saproptérine à raison de 20 mg/kg par jour et le placebo (les deux combinés à un régime pauvre en PHE) et une période de traitement en mode ouvert où les patients répartis de manière aléatoire dans le groupe du placebo à la première période de traitement passent à la saproptérine tout en poursuivant le régime alimentaire à faible teneur en PHE. L'étude SPARK (n = 56) est un essai clinique en mode ouvert, à groupes parallèles dont les participants sont des enfants de moins de quatre ans atteints de PCU qui doivent se plier à un régime alimentaire pauvre en PHE et dont la concentration sanguine de PHE est dans l'écart souhaité (120 à 360 µmol/l). Elle compare la saproptérine à raison de 10 mg/kg par jour associée à un régime alimentaire à faible teneur en PHE au seul régime alimentaire pauvre en PHE pendant 26 semaines.

Les principaux aspects de ces essais cliniques qui en limitent la portée sont l'absence d'un placebo apparié dans l'étude SPARK, l'effectif de petite taille et la relative brièveté des études, le fait que les paramètres mesurés ne sont pas validés ou que l'écart minimal d'importance clinique n'est pas établi dans la PCU, l'absence d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons dans les analyses statistiques et la grande ampleur de l'effet placebo dans les deux essais cliniques.

### **Paramètres d'intérêt**

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt que voici dans le protocole de sa revue systématique :

- la qualité de vie;
- l'utilisation de ressources en soins de santé;
- la variation de la concentration sanguine de PHE;
- les effets neurophysiologiques et neurocognitifs;
- la croissance;
- l'état nutritionnel;
- la proportion de patients qui répondent au traitement;
- la variation de la tolérance à la PHE;
- la mortalité, les incidents indésirables, les incidents indésirables graves et les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables.

Les deux principaux résultats d'intérêt de l'étude PKU-016 sont la variation du score total à l'échelle Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale (ADHD-RS) ou au questionnaire d'autoévaluation Adult ADHD (ASRS) dans la période allant du début de l'étude à la semaine 13

chez les participants présentant des symptômes du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) qui répondent au traitement et la proportion de patients dont le score à l'échelle Clinical Global Impression–Improvement (CGI-I) est de 1 (très grande amélioration) ou de 2 (grande amélioration) la semaine 13 parmi les participants qui répondent au traitement, qu'ils aient des symptômes de TDAH ou pas. Le principal résultat d'intérêt dans l'étude SPARK est l'évolution de la tolérance à la PHE alimentaire dans la période allant du début de l'étude à la semaine 26.

### **Effacité**

Dans l'étude PKU-016, on observe la semaine 13 une diminution d'environ 30 % de la concentration sanguine de PHE par rapport au taux initial dans le groupe de la saproptérine couplée au régime alimentaire, alors que la concentration sanguine de PHE demeure inchangée chez la plupart des patients du groupe du placebo associé au régime alimentaire. Passée la semaine 13, la concentration sanguine de PHE demeure relativement stable dans le groupe de la saproptérine couplée au régime alimentaire, mais diminue dans le groupe du placebo associé au régime alimentaire, car ces patients passent à la phase en mode ouvert où ils reçoivent la saproptérine tout en poursuivant le régime alimentaire. La semaine 26, la concentration sanguine moyenne de PHE est semblable dans les deux groupes, mais elle dépasse la limite supérieure de l'écart visé (360  $\mu\text{mol/l}$ ). L'étude PKU-016 ne procède pas à des comparaisons statistiques des groupes sur le plan de la concentration sanguine de PHE. Dans l'étude SPARK, la variation moyenne (erreur type [ET]) la semaine 26 est de  $-10,1 \mu\text{mol/l}$  (■) dans le groupe de la saproptérine + régime alimentaire et de  $23,1 \mu\text{mol/l}$  (■) dans le groupe du régime alimentaire seulement et la différence n'est pas statistiquement significative. Selon ces constatations, le régime alimentaire à lui seul permettrait de maintenir le taux sanguin de PHE dans l'écart souhaité.

Les patients qui voient leur concentration sanguine initiale de PHE diminuer de 20 % par suite du traitement par la saproptérine à raison de 20 mg/kg par jour pendant une période allant jusqu'à un mois sont les personnes qui répondent au traitement. Des 206 patients de l'étude PKU-016 répartis de manière aléatoire, 118 (57,3 %) répondent au traitement. Dans l'étude SPARK, tous les patients admis à l'étude devaient être sensibles à la BH4. Bien que la concentration sanguine moyenne de PHE baisse dans tous les groupes d'intervention des deux essais cliniques, l'importance clinique de la réduction est incertaine, car l'écart minimal d'importance clinique pour ce qui est du taux sanguin de PHE (réponse thérapeutique) est inconnu et la réduction en pourcentage de la concentration sanguine de PHE qui détermine la réponse thérapeutique (soit 20 % ou 30 %) est arbitraire. Dans les deux essais cliniques, le régime alimentaire demeure le même.

La tolérance à la PHE alimentaire constitue le principal résultat d'intérêt de l'étude SPARK; cette tolérance s'entend de la quantité de PHE alimentaire prescrite (mg/kg par jour) tolérée alors que la concentration sanguine moyenne de PHE demeure dans l'écart souhaité de 120 à 360  $\mu\text{mol/l}$ . Dans le groupe de la saproptérine couplée au régime alimentaire, la tolérance à la PHE est en augmentation constante tout au long de l'essai clinique, tandis que ce n'est pas le cas dans le groupe du régime alimentaire seul. La semaine 26, la tolérance moyenne (ET) est de 80,6 mg/kg par jour (4,2) dans le groupe de la saproptérine + régime alimentaire et de 50,1 mg/kg par jour (4,3) dans le groupe du régime alimentaire seul. La différence entre les groupes cette semaine-là (30,5 [intervalle de confiance (IC) à 95 % de 18,7 à 42,3]) est

statistiquement significative. Il convient de se rappeler que l'étude SPARK ne compte que des enfants de quatre ans ou moins dont la concentration sanguine de PHE se situe déjà dans l'écart de 120 à 360  $\mu\text{mol/l}$  grâce au régime alimentaire seul. Même si, dans l'étude SPARK, il y a une augmentation statistiquement significative de la tolérance à la PHE alimentaire dans le groupe traité par la saproptérine + régime alimentaire comparativement au groupe soumis au seul régime alimentaire, cette augmentation n'est pas liée à une amélioration de la qualité de vie. De plus, les études au long cours résumées à l'annexe 6 du rapport d'examen clinique, transmises par le fabricant à titre de nouvelle information, n'offrent pas de preuves selon lesquelles la tolérance accrue à la PHE permet d'assouplir le régime alimentaire ou améliore la qualité de vie. Les preuves que renferme l'examen complémentaire des écrits décrivant des patients qui répondent à la BH4 indiquent que l'assouplissement du régime alimentaire du patient atteint de PCU que permet la tolérance accrue à la PHE alimentaire grâce à la saproptérine consiste en l'arrêt des compléments alimentaires médicaux exempts de PHE.

L'étude PKU-016 examine les effets de la saproptérine sur les plans neuropsychiatrique et neurocognitif à l'aide de divers instruments, alors que l'étude SPARK s'en tient à l'effet du traitement sur le développement neuromoteur. La semaine 13, on note en général une atténuation des symptômes du TDAH dans tous les groupes d'intervention, sans qu'il y ait de différences entre les groupes, sauf en ce qui a trait à la sous-échelle de l'inattention. La portée des résultats est limitée par le fait que l'écart minimal d'importance clinique avec cet instrument n'a pas été déterminé chez les patients atteints de PCU et qu'un facteur de correction a été appliqué au score ASRS, ce qui ne s'est jamais fait pour ce qui est de la PCU ou d'autres maladies.

Les essais cliniques dont il est question ici ne se penchent pas sur la qualité de vie, l'utilisation de ressources en soins de santé ou l'état nutritionnel.

### **Effets néfastes**

La plupart des patients (> 75 %) des deux essais cliniques, quel que soit le groupe d'intervention, ont subi des incidents indésirables apparus au traitement; toutefois, la fréquence des incidents indésirables est semblable dans tous les groupes, et la plupart de ces incidents sont d'intensité légère ou modérée. Les incidents indésirables les plus fréquents dans l'étude PKU-016 sont la céphalée, la rhinopharyngite et le vomissement, alors que les incidents les plus fréquents dans l'étude SPARK sont la pyrexie, la toux, une diminution du taux d'acides aminés et le vomissement. Aucun décès n'est survenu, les incidents indésirables graves sont rares et un seul patient a abandonné le traitement pour cause d'effets indésirables (étude PKU-016). Les constats au sujet de l'innocuité dans les nouvelles preuves cliniques ne diffèrent pas de ceux dont il est question dans l'examen original du PCEM; cela confirme que la saproptérine

est sûre et bien tolérée en général. Aucun autre problème quant à l'innocuité n'a été mis en évidence.

### **Cout et rentabilité**

Selon le prix indiqué par le fabricant à titre confidentiel, la saproptérine coûte 33,00 \$ le comprimé de 100 mg. En reprenant des poids représentatifs des essais cliniques sur la saproptérine, le coût annuel du traitement du patient de 11 kg va de 12 000 \$ à 36 000 \$ selon la dose, celui du patient de 29 kg va de 24 000 \$ à 72 000 \$ et celui du patient de 68 kg de 48 000 \$ à 169 000 \$. L'analyse coût/utilité de fabricant compare la saproptérine couplée à un régime alimentaire à faible teneur en PHE à ce régime seul chez des enfants et des adultes atteints de PCU dans l'horizon temporel de la vie entière (110 ans) et la perspective d'un payeur public canadien. Le fabricant présente deux versions de la modélisation : dans le modèle 1, la probabilité de la maîtrise du taux de PHE en six semaines s'entend d'une concentration sanguine de PHE < 360 µmol/l, tandis que dans le modèle 2, la maîtrise de ce taux désigne une réduction de la concentration de PHE > 30 %. Les taux de probabilité de maîtrise de la concentration sanguine proviennent d'une étude de six semaines à répartition aléatoire comparant la saproptérine au placebo (PKU-003). On dit de certains patients dont le taux sanguin de PHE est suffisamment maîtrisé en six semaines qu'ils tolèrent la PHE alimentaire et qu'ils peuvent donc passer à un régime alimentaire plus souple (régime limité par opposition à régime strict), en s'appuyant sur les constatations de l'essai clinique SPARK. Les patients dont la concentration sanguine de PHE est insuffisamment maîtrisée en six semaines sont à risque de présenter des troubles neurocognitifs légers ou profonds, sur la foi d'une étude rétrospective des complications de la PCU menée en Tunisie. Les autres éléments du modèle, notamment les coûts et les coefficients d'utilité, proviennent d'écrits publiés. Le coût de la saproptérine la première année est coupé de moitié étant donné que le fabricant offre le traitement initial de six mois.

Voici les principales lacunes de l'analyse selon le PCEM :

- Le modèle s'appuie sur l'hypothèse voulant que la réponse thérapeutique (taux sanguin de PHE) en six semaines détermine la réponse thérapeutique la vie entière; toutefois, cela n'est peut-être pas le cas, car la durabilité de l'effet de la saproptérine est incertaine.
- Le modèle postule que la saproptérine modifie la probabilité d'un trouble neurocognitif permanent en s'inspirant d'une étude observationnelle dans un milieu où il n'y a pas de dépistage de la PCU. Cependant, des études applicables dans le contexte canadien démontrent que le traitement nutritionnel précoce de la PCU peut éliminer le risque d'un déficit cognitif grave, que l'enfant peut être en bonne santé et poursuivre des études. Il s'ensuit que le modèle du fabricant surestime fort probablement le risque et la gravité des complications neurocognitives de la maîtrise insuffisante du taux sanguin de PHE, de même que le bénéfice (sur le plan du gain d'utilité) de la saproptérine.
- Une hypothèse de la modélisation veut que l'effet de la saproptérine soit invariable, quel que soit l'âge du patient. Mais, les essais cliniques sur lesquels s'appuie la modélisation ont recruté des patients de groupes d'âge précis (huit ans ou plus dans l'étude PKU-003, de zéro à quatre ans dans l'étude SPARK3). On ne sait donc pas vraiment si les résultats de l'analyse coût/utilité sont applicables à tous les patients à qui est destinée la saproptérine.
- La modélisation postule également que l'augmentation de la tolérance à la PHE observée dans l'étude SPARK se traduit par un assouplissement notable du régime alimentaire et en conséquence par une hausse d'utilité. Toutefois, la relation entre la tolérance à la PHE et

l'assouplissement du régime alimentaire est incertain. Par conséquent, le degré du bénéfice d'utilité découlant de la tolérance accrue à la PHE, le cas échéant, est incertain. La modélisation postule aussi que les patients traités par la saproptérine dont le taux de PHE est maîtrisé jouissent d'une plus grande utilité que les patients dont le taux de PHE est maîtrisé grâce au régime alimentaire, sans savoir s'ils manifestent une plus grande tolérance à la PHE. Le postulat est inapproprié en ce qu'il n'y aura vraisemblablement gain d'utilité avec la saproptérine que s'il est possible d'assouplir le régime alimentaire.

- Le modèle surestimerait les répercussions des troubles neurocognitifs chez les patients atteints de PCU sur le plan clinique et celui de l'utilisation des ressources. Aussi, les coûts relatifs aux troubles neurocognitifs sont tirés d'une étude française qui ne s'applique pas forcément au Canada.
- Le modèle présenté ne correspond pas aux critères proposés de remboursement de la saproptérine. Plus précisément, les critères d'admissibilité au traitement après la période de traitement initiale de six mois veulent qu'il y ait soit une augmentation démontrée de la tolérance aux protéines alimentaires, soit une amélioration d'importance clinique de l'état neurocomportemental ou neurocognitif; le modèle n'incorpore pas ces critères.
- Le modèle 1 est plus approprié que le modèle 2 puisque le risque de troubles neurocognitifs et la possibilité d'assouplir le régime alimentaire tiennent probablement plus à la valeur absolue de la concentration sanguine de la PHE qu'à la réduction en pourcentage de cette concentration par rapport à la valeur de référence.

Le PCEM a procédé à sa propre analyse afin de pallier les limites mentionnées ci-dessus dans la mesure du possible. Plus précisément, le risque de troubles neurocognitifs chez les patients dont le taux de PHE est insuffisamment maîtrisé est fixé à 0 (ou bien tous ces troubles seront légers), le gain d'utilité chez les patients traités par la saproptérine ne se produit que si leur tolérance à la PHE augmente et les coûts relatifs aux troubles neurocognitifs sont des coûts canadiens. D'après le modèle 1 lorsque le risque de troubles neurocognitifs est de zéro, le rapport coût/utilité différentiel (RCUD) de la saproptérine comparativement au régime alimentaire à faible teneur en PHE s'élève à 573 314 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). Si le risque de troubles neurocognitifs (et le bénéfice de la saproptérine) est celui du scénario de référence du fabricant, mais que tous les incidents de cette nature sont légers, le RCUD diminue à 488 182 \$ l'AVAQ.

### **Autres sujets de discussion :**

Les études de la saproptérine ne font pas mention d'un effet direct sur la qualité de vie. Le Comité aborde la question de la difficulté de déterminer l'effet de la saproptérine sur le régime alimentaire (assouplissement) par l'entremise de paramètres substitutifs tels le taux sanguin de PHE et les épreuves de tolérance à la PHE alimentaire. En dépit de l'absence de preuves directes, le Comité est conscient du besoin à combler dans le traitement de la PCU, à savoir d'autres options que le seul régime alimentaire exempt de PHE. En outre, il prend acte que les preuves issues de l'examen de la relation entre la concentration sanguine de PHE et l'assouplissement du régime alimentaire, combinées aux observations des patients, indiquent que l'assouplissement du régime alimentaire se traduira probablement par une amélioration de la qualité de vie.

### Lacunes de la recherche :

Le Comité propose que la recherche s'emploie à démontrer clairement l'efficacité de la saproptérine s'agissant d'assouplir le régime alimentaire et d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de PCU dans le cadre d'ECR rigoureux conçus à cette fin.

### Membres du CCEM :

Les D<sup>rs</sup> Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

### Absences :

Le 20 juillet 2016 : aucune

Le 19 octobre 2016 : aucune

### Conflits d'intérêts :

Le 20 juillet 2016 : aucun

Le 19 octobre 2016 : aucun

### À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé la suppression de renseignements confidentiels, l'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.