

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS (finale)

BUROSUMAB (CRYSVITA — KYOWA KIRIN)

Indication : Traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X.

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du burosumab dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X, seulement sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Le traitement peut être entrepris chez l'enfant âgé d'au moins un an, chez qui l'ossification des cartilages épiphysaires n'a pas encore eu lieu et qui présente :
 - 1.1. un tableau clinique correspondant à l'hypophosphatémie liée à l'X, notamment :
 - 1.1.1. une hypophosphatémie à jeun;
 - 1.1.2. une fonction rénale normale (correspondant à une créatinine sérique à jeun sous la limite supérieure de la normale corrigée en fonction de l'âge);
 - 1.2. des signes radiographiques de rachitisme et un score de gravité du rachitisme (RSS *pour rickets severity score*) total d'au moins deux points;
 - 1.3. une mutation confirmée du gène codant pour l'homologue de l'endopeptidase régulatrice du phosphate liée à l'X (PHEX) soit chez le patient ou un membre de la famille immédiate présentant une hérédité liée à l'X.

Critère de renouvellement

1. Le patient doit être évalué annuellement. Le traitement par le burosumab peut être renouvelé tant et aussi longtemps que le patient ne répond à aucun des critères d'arrêt ci-dessous.

Critères d'arrêt

1. Chez l'enfant dont l'ossification des cartilages épiphysaires n'a pas encore eu lieu, le remboursement du traitement par le burosumab doit cesser dans l'une ou l'autre des situations suivantes :
 - 1.1. le score RSS total 12 mois après le début du traitement ne s'est pas amélioré;
 - 1.2. le score RSS total obtenu après les 12 premiers mois du traitement ne s'est pas maintenu par la suite.
2. Chez l'adolescent ou chez l'adulte qui a entrepris un traitement par le burosumab sur la base des critères susmentionnés concernant les enfants, le traitement par le burosumab doit être arrêté dans l'une ou l'autre des situations suivantes : hyperparathyroïdie, néphrocalcinose ou signe de fracture ou de pseudofracture fondé sur une évaluation radiographique.

Condition de prescription

1. Le burosumab ne doit être prescrit que par un médecin travaillant au sein d'une équipe complète de professionnels de la santé spécialistes du diagnostic et de la prise en charge de l'hypophosphatémie liée à l'X.

Condition relative au prix

1. Une baisse de prix.

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, par-là, 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 du 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. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. 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 à des fins non commerciales est autorisée 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 Common Drug Review Confidentiality Guidelines.

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.

BUROSUMAB (CRYSVITA — KYOWA KIRIN)

Indication : Traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du burosomab dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X, seulement sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Le traitement peut être entrepris chez l'enfant âgé d'au moins un an, chez qui l'ossification des cartilages épiphysaires n'a pas encore eu lieu et qui présente :
 - 1.1. un tableau clinique correspondant à l'hypophosphatémie liée à l'X, notamment :
 - 1.1.1. une hypophosphatémie à jeun;
 - 1.1.2. une fonction rénale normale (correspondant à une créatinine sérique à jeun sous la limite supérieure de la normale corrigée en fonction de l'âge);
 - 1.2. des signes radiographiques de rachitisme et un score de gravité du rachitisme (RSS *pour rickets severity score*) total d'au moins deux points;
 - 1.3. une mutation confirmée du gène codant pour l'homologue de l'endopeptidase régulatrice du phosphate liée à l'X (PHEX) soit chez le patient ou un membre de la famille immédiate présentant une hérédité liée à l'X.

Critère de renouvellement

1. Le patient doit être évalué annuellement. Le traitement par le burosomab peut être renouvelé tant et aussi longtemps que le patient ne répond à aucun des critères d'arrêt ci-dessous.

Critères d'arrêt

1. Chez l'enfant dont l'ossification des cartilages épiphysaires n'a pas encore eu lieu, le remboursement du traitement par le burosomab doit cesser dans l'une ou l'autre des situations suivantes :
 - 1.1. le score RSS total 12 mois après le début du traitement ne s'est pas amélioré;
 - 1.2. le score RSS total obtenu après les 12 premiers mois du traitement ne s'est pas maintenu par la suite.
2. Chez l'adolescent ou chez l'adulte qui a entrepris un traitement par le burosomab sur la base des critères susmentionnés concernant les enfants, le traitement par le burosomab doit être arrêté dans l'une ou l'autre des situations suivantes : hyperparathyroïdie, néphrocalcinose ou signe de fracture ou de pseudofracture fondé sur une évaluation radiographique.

Condition de prescription

1. Le burosomab ne doit être prescrit que par un médecin travaillant au sein d'une équipe complète de professionnels de la santé spécialistes du diagnostic et de la prise en charge de l'hypophosphatémie liée à l'X.

Condition relative au prix

2. Une baisse de prix.

Motifs de la recommandation

1. Dans un essai clinique randomisé en mode ouvert de phase III (étude CL301, N = 61) qui compare l'efficacité et l'innocuité du burosomab à celles d'un traitement de référence (administration par voie orale de phosphate et de la forme active de la vitamine D) chez des enfants de 1 an à 12 ans atteints d'hypophosphatémie liée à l'X et ayant un score RSS total égal ou supérieur à deux, le burosomab administré toutes les deux semaines montre une amélioration des critères d'évaluation radiographiques (mesurés par le score RSS et le score sur l'échelle de l'impression globale de changement observé par radiographie [RGI-C pour *Radiographic Global Impression of Change*]), une amélioration du taux de phosphore sérique et une réduction des déformations des membres inférieurs.
2. Un essai comparatif randomisé avec placebo de phase III mené à double insu (étude CL303, N = 134) évalue l'efficacité et l'innocuité du burosomab chez des adultes de 18 ans à 65 ans atteints d'hypophosphatémie liée à l'X. Comparativement au placebo, le burosomab est associé à une amélioration statistiquement significative du taux de phosphore sérique et de la raideur

rapportée par le patient à la semaine 24; toutefois, le bénéfice comparatif du burosumab chez les adultes atteints d'hypophosphatémie liée à l'X est difficile à déterminer étant donné qu'il n'a pas été comparé au traitement de référence (administration par voie orale de suppléments de phosphate et d'analogues de la forme active de la vitamine D), qui n'était pas administré dans le groupe témoin du placebo de l'étude CL303. En outre, le burosumab ne montre aucune amélioration statistiquement significative des mesures de la douleur, de la capacité physique fonctionnelle et de la fatigue par rapport au placebo. La proportion de patients ayant obtenu une consolidation complète d'une fracture ou d'une pseudofracture est mesurée à la semaine 24; toutefois, l'importance sur le plan clinique de ces résultats est limitée, car la présence de pseudofractures et de fractures semble n'avoir aucun lien avec les scores relatifs à la douleur du début de l'essai, et aucune analyse statistique comparant les deux groupes thérapeutiques n'a été réalisée.

3. Un besoin est à combler concernant le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X, et le burosumab est le premier traitement approuvé par Santé Canada qui cible la physiopathologie sous-jacente de production excessive de FGF23 dans le contexte de l'hypophosphatémie liée à l'X.
4. La nouvelle analyse faite par le Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS d'un modèle de coût/utilité soumis par le promoteur montre qu'au prix indiqué, il est peu probable que le burosumab soit rentable, le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) étant de 2,7 millions de dollars par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) chez les enfants. Chez l'adulte, les résultats sont incertains en raison d'une absence de données cliniques appropriées, mais on les estime à 3,7 millions de dollars par AVAQ gagnée. Une réduction de prix de 93 % est nécessaire pour que le burosumab atteigne un RCED de 50 000 \$ par AVAQ gagnée chez la population pédiatrique, fondée sur la meilleure estimation de l'ACMTS.

Considérations de mise en œuvre

- Le promoteur doit couvrir les coûts du test de mutation du gène PHEX nécessaire à la confirmation du diagnostic de l'hypophosphatémie liée à l'X.

Points de discussion

- Le bénéfice du burosumab chez l'adulte est incertain. Les essais retenus fournissent peu de données probantes sur le bénéfice du burosumab chez les patients dont le diagnostic a été posé à l'âge adulte. Chez les adultes ayant reçu le diagnostic lorsqu'ils étaient enfants (ce qui semble correspondre à la population de patients incluse dans l'étude CL303), il manque des données relatives à l'efficacité comparative étant donné que le burosumab n'est pas comparé au traitement classique (administration par voie orale de suppléments de phosphate et d'analogues de la forme active de la vitamine D).
- Malgré des essais de prolongation à long terme fournissant des résultats jusqu'à la semaine 160, une incertitude persiste concernant l'efficacité et l'innocuité à long terme du burosumab, ce qui est particulièrement préoccupant étant donné que selon les experts cliniciens, les patients seraient probablement traités par le burosumab tout au long de leur vie. En outre, on ne sait pas exactement le rôle que pourrait jouer la posologie intermittente dans la prise en charge des patients atteints d'hypophosphatémie liée à l'X.
- Il pourrait y avoir un problème relativement aux effets néfastes, en l'occurrence des abcès dentaires, survenus chez 28 % des patients du groupe du burosumab comparativement à 9 % chez ceux du groupe thérapeutique d'administration par voie orale de phosphate et de la forme active de la vitamine D dans l'étude CL301.
- Les données probantes relatives au bénéfice du burosumab sont vraisemblablement obtenues chez les enfants et avant l'ossification des cartilages épiphysaires, qui survient habituellement au début de l'adolescence. En outre, on observe une absence de données sur l'utilisation du burosumab chez les personnes âgées de 13 à 17 ans, car dans l'étude CL301, l'âge limite est de 12 ans, critère visant à s'assurer qu'aucune ossification des cartilages épiphysaires ne survient pendant l'essai.
- À la discrétion du médecin traitant, un arrêt du traitement, accompagné d'une surveillance étroite, devrait être envisagé chez les adolescents dont la croissance est terminée (ossification des cartilages épiphysaires confirmée par un examen radiologique).
- La tenue d'un registre national permettant de suivre les progrès des patients canadiens atteints d'hypophosphatémie liée à l'X serait utile pour recueillir d'autres données concrètes chez cette population de patients.
- Un potentiel d'incertitude quant au diagnostic et à la caractérisation de la gravité de la maladie fondés sur la constatation d'un variant génique du PHEX est présent. Compte tenu de la rareté de cette maladie et du nombre élevé de variants pathogènes du gène PHEX, il est difficile de déterminer des relations précises entre le génotype et le phénotype.

Contexte

Santé Canada a autorisé la commercialisation du burosumab dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez les adultes et les enfants âgés d'un an et plus. Le burosumab est un anticorps monoclonal recombinant de type immunoglobuline G humaine de la sous-classe 1 (IgG1) qui se lie au domaine N-terminal du facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23). La posologie de départ recommandée par Santé Canada chez l'enfant (de 1 an à moins de 18 ans) atteint d'hypophosphatémie liée à l'X est de 0,8 mg/kg de poids corporel, dose arrondie au 10 mg près et administrée toutes les deux semaines par injection sous-cutanée (SC). Chez l'adulte (18 ans et plus) atteint d'hypophosphatémie liée à l'X, la posologie de départ recommandée par Santé Canada est de 1 mg/kg de poids corporel, dose arrondie au 10 mg près jusqu'à une dose maximale de 90 mg, administrée toutes les quatre semaines par injection SC. Aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, la dose de burosumab peut être adaptée en fonction du taux de phosphore sérique jusqu'à concurrence de 90 mg. Le burosumab doit être administré par un professionnel de la santé.

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : une revue systématique d'études pivots et d'études de protocole acceptable sur le burosumab et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également pris en compte l'opinion de cliniciens experts spécialistes du traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X, et les commentaires de groupes de défense des intérêts des patients à propos des résultats du traitement et d'aspects importants pour les patients.

Résumé des observations de patients

Un groupe de défense des patients, la *Canadian Organization for Rare Disorders (CORD)*, avec le soutien du *XLH Network*, a fourni des observations dans le cadre de la présente évaluation. Les observations de patients proviennent d'un sondage en ligne, de même que d'entrevues individuelles menées auprès de patients qui ont déjà été traités par le burosumab et de leurs parents. Voici les principales observations recueillies :

- Les symptômes de l'hypophosphatémie liée à l'X sont une douleur débilante chronique, des déformations osseuses et articulaires des jambes et de la colonne vertébrale, des problèmes dentaires graves, des fractures et des raideurs, une petite taille, des problèmes auditifs et de l'arthrose en vieillissant.
- Les traitements actuels (interventions chirurgicales et schémas thérapeutiques [plusieurs prises par jour et effets secondaires]) contre l'hypophosphatémie ajoutent au fardeau des symptômes de la maladie et sont associés à des défis importants liés à la vie sociale, aux études ou au travail, à des difficultés financières et à des répercussions psychologiques sur les patients et leur famille.
- Les traitements existants (avant l'arrivée du burosumab) ne présentent, tout au plus, qu'un bénéfice modéré quant au soulagement des symptômes ou au ralentissement de la progression de la maladie, et beaucoup de patients trouvent que les effets sont limités ou très limités.
- Chez les adultes, les symptômes physiques (lésions osseuses et articulaires) et les répercussions psychologiques de l'hypophosphatémie liée à l'X s'accumulent au fil du temps et ont de graves conséquences néfastes sur la qualité de vie des patients et de leur famille.
- Les patients s'attendent à ce que les nouveaux traitements diminuent ou éliminent les symptômes de l'hypophosphatémie liée à l'X, notamment la douleur, les jambes arquées, les fractures et la fatigue, et surtout, à ce qu'ils freinent la progression de la maladie.

Essais cliniques

La revue systématique inclut quatre études, soit trois menées chez des enfants (CL301, CL201 et CL205) et une menée chez des adultes (CL303), qui sont décrites ci-dessous :

- L'étude CL301 (N = 61) est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et en mode ouvert qui compare l'efficacité et l'innocuité du burosumab à celles d'un traitement de référence (administration par voie orale de phosphate et de la forme active de la vitamine D) chez des enfants (de 1 an à 12 ans) atteints d'hypophosphatémie liée à l'X. Les patients admissibles ont été répartis au hasard dans un rapport de 1:1 dans deux groupes, l'un recevant le burosumab (administré par injection SC) toutes les deux semaines et l'autre recevant le traitement par le phosphate et la vitamine D (administrés par voie orale) tous les jours pendant 64 semaines. Les patients du groupe du burosumab ont reçu le médicament suivant une posologie de départ de

0,8 mg/kg toutes les deux semaines, laquelle a pu être augmentée à 1,2 mg/kg toutes les deux semaines en fonction des concentrations de phosphore sériques à jeun. La dose maximale permise de burosumab par injection est de 90 mg. Les patients du groupe du traitement de référence ont reçu le phosphate et la forme active de la vitamine D par voie orale suivant une posologie individualisée à la discrétion du chercheur. Les doses de calcitriol et d'alfacalcidol sont adaptées en fonction des valeurs cliniques et de laboratoire qui fournissent des renseignements utiles pour administrer le meilleur traitement possible.

- L'étude CL201 (N = 52) est un essai à répartition aléatoire, multicentrique, en mode ouvert de phase II portant sur la détermination de la dose, qui évalue l'efficacité et l'innocuité du burosumab chez des enfants (âgés de 5 à 12 ans) atteints d'hypophosphatémie liée à l'X. Les patients ont été répartis au hasard dans deux groupes recevant le burosumab par injection SC dans un rapport de 1:1, soit un groupe recevant le médicament toutes les deux semaines et l'autre toutes les quatre semaines durant une période de 64 semaines, suivie d'une phase de prolongation à long terme durant laquelle les patients du groupe recevant le burosumab toutes les quatre semaines sont passés à une administration toutes les deux semaines à 60 % de la dose administrée toutes les quatre semaines (dose arrondie au 10 mg près). Chez les patients du groupe du burosumab administré toutes les deux semaines, les doses initiales du médicament étaient de 0,1 mg/kg, de 0,2 mg/kg ou de 0,3 mg/kg, ajustées toutes les quatre semaines d'une augmentation de la dose par paliers de 0,3 mg/kg, au besoin, en fonction des taux de phosphore sériques à jeun mesurés deux semaines après l'administration de la dose (pic sérique).
- L'étude CL205 (N = 13) est un essai de phase II multicentrique, à un seul groupe de traitement et en mode ouvert mené chez des enfants (âgés de 1 à 4 ans) atteints d'hypophosphatémie liée à l'X qui n'ont jamais ou ont déjà reçu le traitement habituel, soit l'administration par voie orale de phosphate et de la forme active de la vitamine D. Cet essai évalue l'innocuité et l'efficacité du burosumab administré toutes les deux semaines par injection SC pendant 64 semaines. Les patients qui suivaient déjà un traitement par le phosphate et la forme active de la vitamine D administrés par voie orale l'ont arrêté au moment de la sélection et pendant toute la durée de l'essai. Tous les patients ont reçu le burosumab en suivant une posologie de départ de 0,8 mg/kg toutes les deux semaines, laquelle a pu être augmentée à 1,2 mg/kg toutes les deux semaines à n'importe quel moment au cours de l'essai si le patient répondait aux critères d'adaptation posologique. Les résultats ne sont disponibles que jusqu'à la semaine 40.
- L'étude CL303 (N = 134) est un essai clinique comparatif randomisé avec placebo, multicentrique, mené à double insu de phase III qui évalue l'efficacité et l'innocuité du burosumab chez des adultes (âgés de 18 à 65 ans) atteints d'hypophosphatémie liée à l'X. Les patients ont été répartis au hasard dans un rapport de 1:1 dans deux groupes, l'un recevant le burosumab et l'autre recevant le placebo toutes les quatre semaines pendant une période de 24 semaines, suivie d'une phase de prolongation à long terme durant laquelle les patients du groupe du placebo sont passés à celui du burosumab à la même posologie que le groupe du traitement actif. Les patients du groupe de traitement par le burosumab ont reçu ce médicament à raison de 1 mg/kg (dose arrondie au 10 mg près), jusqu'à concurrence de 90 mg.

Ces études comportent un certain nombre de limites. Tout d'abord, les études CL301, CL201 et CL205 sont en mode ouvert, c'est-à-dire que les patients sont au courant du traitement qui leur est attribué; par conséquent, des biais peuvent être introduits dans l'évaluation des résultats rapportés par les patients (comme les échelles d'évaluation de la douleur, de la fatigue ou de la qualité de vie liée à la santé), notamment en ce qui a trait à la comparaison à l'intérieur des groupes par rapport au début de l'étude (études CL201 et CL205). En revanche, les évaluations du RSS et de la RGI-C ont été réalisées par des radiologistes qui ne connaissaient ni l'identité des patients, ni la situation du traitement, ni le moment de la prise des radiographies, ce qui limiterait les biais des chercheurs relativement à ces deux critères d'évaluation.

Ensuite, à l'exception de l'étude CL303, qui inclut la variation du début de l'essai à la semaine 24 du score de la pire douleur du questionnaire *Brief Pain Inventory* (BPI), du score de la raideur de l'indice d'arthrose des universités Western Ontario et McMaster (WOMAC) et du score de la capacité physique fonctionnelle de WOMAC dans son ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses, aucun des autres critères d'évaluation secondaires analysés provenant de l'étude CL303 ni des critères d'évaluation secondaires provenant des études CL301, CL201 et CL205 n'ont fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples. Par conséquent, les résultats relatifs à ces critères d'évaluation doivent être interprétés à la lumière d'un possible taux d'erreur de type I amplifié.

Les patients du groupe du placebo de l'étude CL303 n'ont reçu aucun traitement actif ou de soutien; toutefois, dans la pratique clinique, les patients recevraient probablement le traitement classique composé de l'administration par voie orale de suppléments de phosphates et d'analogues de la forme active de la vitamine D. Par conséquent, l'étude CL303 est teintée d'un biais favorable au groupe du burosumab, surtout en ce qui concerne le critère d'évaluation principal (proportion de patients atteignant un taux de phosphore sérique moyen supérieur à la limite inférieure de la normale) étant donné que les patients du groupe du placebo ne recevaient aucun supplément de phosphate par voie orale, et que les patients devaient avoir un taux de phosphore sérique inférieur

à la limite inférieure de la normale (0,81 mmol/L) pour être admissibles à l'étude. Il se peut donc que les résultats de l'étude CL303 ne reflètent pas l'efficacité comparative qui sera atteinte en situation réelle d'utilisation.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a examiné ceux que voici :

- RSS — Échelle de 10 points (quatre pour les poignets et six pour les genoux) utilisée pour évaluer la gravité du rachitisme. L'évaluation des poignets et des genoux repose sur le degré d'usure et d'évasement métaphysaires et sur la proportion de cartilage de conjugaison atteinte. Un score de 10 indique un rachitisme grave, tandis qu'un score de 0 indique l'absence d'évasement et d'usure métaphysaires.
- RGI-C — Échelle qui mesure l'étendue du rachitisme. Il s'agit d'une échelle de sept points qui mesure l'évolution du rachitisme en évaluant la détérioration de la structure osseuse associée à la physiopathologie de l'hypophosphatasie. Un score de 0 indique aucune variation, tandis qu'une diminution de trois points représente une profonde aggravation et une augmentation de trois points indique la guérison complète de la maladie osseuse.
- BPI — Questionnaire conçu pour fournir de l'information sur l'intensité de la douleur (quatre éléments portant sur la dimension sensorielle) et son degré d'interférence avec le fonctionnement dans la vie quotidienne (sept sphères de la vie). Les scores relatifs aux deux sous-échelles du BPI (intensité de la douleur et interférence de la douleur) vont de 0 à 10 et sont calculés à l'aide de la moyenne des scores des éléments correspondants. Le score total du BPI est la moyenne des scores des deux sous-échelles. Un score élevé représente une intensité ou une interférence élevée de la douleur.
- *Brief Fatigue Inventory* — Questionnaire d'autoévaluation pour mesurer l'intensité de la fatigue et les effets de la fatigue sur le fonctionnement quotidien. Deux dimensions sont mesurées, soit l'intensité de la fatigue et l'interférence de la fatigue avec les activités de la vie quotidienne. Ces éléments sont mesurés sur des échelles numériques de 0 à 10. Pour la dimension de l'intensité de la fatigue, 0 représente « aucune fatigue » et 10 représente « la pire fatigue qui puisse être imaginée ». Pour la dimension de l'interférence de la fatigue, 0 représente « aucune interférence » et 10 représente une « interférence totale ».
- WOMAC — Questionnaire autoadministré qui évalue la douleur, la raideur et la capacité physique fonctionnelle des patients atteints d'arthrose de la hanche et du genou. Des scores de WOMAC plus élevés indiquent une douleur, une raideur et des limites fonctionnelles plus importantes.
- Échelle de visages (révisée) — Échelle d'autoévaluation de l'intensité de la douleur chez l'enfant. Il s'agit d'une série de visages asexués disposés horizontalement qui, de gauche à droite, va d'une expression faciale neutre représentant « aucune douleur » à l'expression représentant la « pire douleur possible ». Cette échelle de visages révisée compte six visages dont le pointage va de 0 à 10. Le patient doit pointer le visage qui montre jusqu'à quel point il a mal. Un score élevé indique une douleur plus intense.
- Test de marche de six minutes — Test qui mesure la distance que peut parcourir le patient en marchant sur une surface dure et plane pendant six minutes.
- Échelles du *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* évaluant l'interférence de la douleur, la fatigue et les fonctions physiques (mobilité) chez l'enfant — il s'agit d'un ensemble de mesures se rapportant à différentes sphères de la santé physique, mentale et sociale.
- Phosphore sérique.
- Fractures et pseudofractures.

Le critère d'évaluation principal de l'étude CL301 est la variation de la gravité du rachitisme entre le début de l'étude et la semaine 40 mesurée par le score global de la RGI-C. Le critère d'évaluation principal de l'étude CL201 est la variation de la gravité du rachitisme depuis le début de l'étude mesurée par le score RSS total. Le critère d'évaluation principal de l'étude CL205 est la variation du taux de phosphore sérique entre le début de l'étude et la semaine 40. Le critère d'évaluation principal de l'étude CL303 est la proportion de patients atteignant un taux de phosphore sérique moyen supérieur à la limite inférieure de la normale.

Efficacité

Enfants

Score RSS total

- Dans l'étude CL301, la différence entre les moyennes des moindres carrés (MC) entre le groupe du burosumab et celui du traitement de référence pour ce qui est de la variation du score RSS total du début de l'étude à la semaine 40 est de $-1,34$ (intervalle de confiance [IC] à 95 % de $-1,74$ à $-0,94$; $P < 0,0001$) et de $-1,21$ (IC à 95 % de $-1,59$ à $-0,83$; $P < 0,0001$) à la semaine 64, favorisant le burosumab.
- Dans l'étude CL201 (critère d'évaluation principal) et l'étude CL205, les enfants qui ont reçu le burosumab toutes les deux semaines montrent une amélioration continue, comme le démontre la variation à l'intérieur des groupes du score RSS total entre le début de l'étude et la semaine 40 ($-1,06$ [IC à 95 % de $-1,28$ à $-0,85$; $P < 0,0001$] pour l'étude CL201 et $-1,73$ [IC à 95 % de $-2,03$ à $-1,44$; $P < 0,0001$] pour l'étude CL205).

Impression globale de changement observé par radiographie (RGI-C)

- Dans l'étude CL301 (critère d'évaluation principal), la moyenne des MC du score global de la RGI-C à la semaine 40 est de $1,92$ pour le groupe du burosumab et de $0,77$ pour celui du traitement de référence, une différence statistiquement significative de $1,14$ (IC à 95 % de $0,83$ à $1,45$; $P < 0,0001$); cette amélioration est maintenue à la semaine 64 ($1,02$ [IC à 95 % de $0,72$ à $1,33$; $P < 0,0001$]).
- Dans l'étude CL201, le score global de la RGI-C s'améliore de $1,66$ (IC à 95 % de $1,48$ à $1,84$; $P < 0,0001$) à la semaine 40 et de $1,56$ (IC à 95 % de $1,34$ à $1,78$; $P < 0,0001$) à la semaine 64 dans le groupe du burosumab administré toutes les deux semaines.
- Dans l'étude CL205, le score global de la RGI-C s'améliore de $2,33$ (IC à 95 % de $2,16$ à $2,51$; $P < 0,0001$) dans le groupe du traitement par le burosumab administré toutes les deux semaines.

Taux de phosphore sérique

- Étude CL301 :
 - La différence entre le groupe du burosumab et celui du traitement de référence concernant la variation du taux de phosphore sérique du début de l'étude à la semaine 40 est de $0,25$ mmol/L (IC à 95 % de $0,20$ à $0,30$; $P < 0,0001$) favorisant le burosumab; à la semaine 64, elle est de $0,24$ mmol/L (IC à 95 % de $0,19$ à $0,29$; $P < 0,0001$), favorisant toujours le burosumab.
 - Des 29 patients répartis au hasard dans le groupe du burosumab, 17 (58,6 %) présentent un taux de phosphore sérique dans les limites de la normale (de $1,03$ mmol/L à $1,97$ mmol/L) à la semaine 40 et ce nombre passe à 19 (65,5 %) à la semaine 64. Des 32 patients répartis au hasard dans le groupe du traitement de référence (administration par voie orale de phosphate et de la forme active de la vitamine D), seulement un patient (3,1 %) présente un taux de phosphore sérique dans les limites de la normale (de $1,03$ mmol/L à $1,97$ mmol/L) à la semaine 40 et à la semaine 64.
- Dans l'étude CL201, le taux de phosphore sérique moyen (écart-type) augmente dans le groupe du burosumab administré toutes les deux semaines, passant de $0,77$ ($0,131$) mmol/L au début de l'étude à $1,07$ ($0,128$) mmol/L à la semaine 40 et à $1,08$ ($0,144$) mmol/L à la semaine 64. À la semaine 40, 17 patients sur 26 (65,4 %) montrent un taux de phosphore sérique dans les limites de la normale (de $1,03$ mmol/L à $1,97$ mmol/L), proportion qui passe à 16 patients sur 24 (66,7 %) à la semaine 64.
- Dans l'étude CL205 (critère d'évaluation principal), le taux de phosphore sérique moyen (écart-type) augmente à $1,12$ ($0,158$) mmol/L à la semaine 40 dans le groupe du traitement par le burosumab. À la semaine 40, 10 patients (76,9 %) présentent un taux de phosphore sérique dans les limites de la normale (de $1,03$ mmol/L à $1,97$ mmol/L).

Autres critères d'évaluation

- Test de marche de six minutes
 - Dans l'étude CL301, la différence entre les groupes thérapeutiques concernant la variation de la distance parcourue en marchant du test de marche de six minutes du début de l'étude à la semaine 40 est de 43 mètres (IC à 95 % de $-0,3$ à 87; $P = 0,0514$), ce qui n'est pas statistiquement significatif, et de 46 mètres (IC à 95 % de 2 à 89; $P = 0,0399$) à la semaine 64, favorisant le burosumab.
 - Dans l'étude CL201, la moyenne des MC concernant la variation de la distance parcourue en marchant du test de marche de six minutes du début de l'étude à la semaine 64 est de 52,67 mètres (IC à 95 % de 35,39 à 69,95; $P < 0,0001$) pour le groupe du burosumab administré toutes les deux semaines.
- Aucune amélioration relative à la douleur, à la fatigue et à la capacité physique fonctionnelle n'est démontrée.

Adultes (étude CL303)

- Taux de phosphore sérique (critère d'évaluation principal) : le pourcentage de patients du groupe du burosumab ayant obtenu une concentration de phosphore supérieure à la limite inférieure de la normale (0,81 mmol/L) aux points milieu des intervalles de doses jusqu'à la semaine 24 est plus élevé que celui du groupe du placebo (94,1 % contre 7,6 %, $P < 0,0001$), une différence statistiquement significative.
- Il n'y a aucune différence significative entre le burosumab et le placebo à la semaine 24 pour ce qui est des scores relatifs à la pire douleur du questionnaire BPI, de même que des scores relatifs à l'intensité de la douleur et à l'interférence de la douleur du questionnaire BPI.
- Le score de la capacité physique fonctionnelle de WOMAC à la semaine 24 n'est pas statistiquement différent entre le groupe du burosumab et celui du placebo après l'ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples.
- La différence entre les moyennes des MC des scores de la raideur de WOMAC entre les groupes thérapeutiques à la semaine 24 est de -8,31 (IC à 95 % de -14,68 à -1,94; $P = 0,0106$). Bien qu'elle favorise le burosumab de manière statistiquement significative, aucune différence minimale d'importance clinique n'est établie pour cette échelle.
- Il n'y a pas de diminution statistiquement significative de la fatigue, évaluée par le questionnaire *Brief Fatigue Inventory*, dans le groupe du burosumab à la semaine 24.
- La différence entre les groupes thérapeutiques concernant la variation de la distance parcourue au test de marche de six minutes du début de l'étude à la semaine 24 est de 19,93 mètres (IC à 95 % de 4 à 36; $P = 0,0120$) favorisant le burosumab. Cette différence ne dépasse pas la différence minimale d'importance clinique de 31 mètres des patients atteints d'hypophosphatasie. Ce critère d'évaluation est de nature exploratoire.
- Un nombre plus important de patients dans le groupe du burosumab guérissent de leurs fractures et pseudofractures (critères d'évaluation de nature exploratoire) comparativement au groupe du placebo à la semaine 24. En effet, à la semaine 24, 50 % des patients (16 sur 32) du groupe du burosumab montrent une guérison complète d'au moins une fracture ou pseudofracture comparativement à 13 % des patients (5 sur 38) du groupe du placebo. La corrélation entre la guérison des fractures et le soulagement de la douleur n'est pas établie.

Effets néfastes (innocuité)

- Tous les patients traités par le burosumab dans les études CL301, CL201 et CL205 ont subi au moins un évènement indésirable apparu au traitement (EIAT). Dans l'étude CL301, 84 % des patients (27 sur 32) du groupe du traitement de référence ont subi au moins un EIAT.
- Dans l'étude CL303, 94,1 % des patients du groupe du burosumab et 92,4 % de ceux du groupe du placebo ont subi au moins un EIAT.
- Dans l'étude CL301, on rapporte des évènements indésirables graves (EIG) chez trois patients (10 %) du groupe du burosumab et trois patients (9 %) du groupe du traitement de référence. Dans l'étude CL201, aucun patient du groupe du burosumab administré toutes les deux semaines n'a subi d'EIG. Dans l'étude CL205, un patient du groupe du burosumab administré toutes les deux semaines a subi un EIG. Dans l'étude CL303, on rapporte des EIG chez deux patients (2,9 %) du groupe du burosumab et chez deux patients (3 %) du groupe du placebo.
- Aucun patient ne s'est retiré du traitement ou des essais à cause d'évènements indésirables, et aucun décès n'est survenu au cours des essais.
- Dans l'étude CL301, 15 patients (52 %) du groupe du burosumab ont eu des réactions au point d'injection. Une réaction d'hypersensibilité est survenue chez 11 patients (38 %) du groupe du burosumab et chez 6 patients (19 %) du groupe du traitement de référence. Huit patients (28 %) du groupe du burosumab et trois patients (9 %) du groupe du traitement de référence ont subi des abcès dentaires. Aucune hyperphosphatémie ou minéralisation ectopique et aucun syndrome des jambes sans repos ne sont apparus au cours du traitement dans l'un ou l'autre des groupes thérapeutiques.
- Dans l'étude CL303, des réactions au point d'injection sont survenues chez huit patients (11,8 %) du groupe du burosumab et chez huit patients (12,1 %) du groupe du placebo. On signale une réaction d'hypersensibilité chez quatre patients de chaque groupe thérapeutique (burosumab : 5,9 %; placebo : 6,1 %). Une hyperphosphatémie est survenue chez quatre patients (5,9 %) du groupe du burosumab et chez aucun patient du groupe du placebo. Au total, huit patients (11,8 %) du groupe du burosumab et cinq patients (7,6 %) du groupe du placebo ont manifesté un syndrome des jambes sans repos ou une sensation d'inconfort dans les membres (13,5 %). Neuf patients (13,2 %) ont subi des abcès dentaires dans le groupe du burosumab contre cinq patients

(7,6 %) dans le groupe du placebo. Aucun cas de minéralisation ectopique n'a été signalé dans l'un ou l'autre des groupes thérapeutiques au cours de la phase menée à double insu.

Cout et rapport cout/efficacité

Le burosumab est offert en fioles à usage unique de 10 mg/mL, de 20 mg/mL et de 30 mg/mL pour une administration par voie sous-cutanée. Le schéma posologique de départ recommandé chez l'enfant est de 0,8 mg/kg de poids corporel, dose arrondie au 10 mg près, administrée toutes les deux semaines. Le schéma posologique de départ recommandé chez l'adulte est de 1 mg/kg de poids corporel, dose arrondie au 10 mg près, administrée toutes les quatre semaines. L'adaptation de la dose repose sur le taux de phosphore sérique à jeun. Au prix indiqué par le promoteur de 4 992,29 \$ par 10 mg/mL, le cout annuel du burosumab varie de 129 780 \$ à 1 168 196 \$ par enfant et de 454 298 \$ à 584 098 \$ par adulte.

Le promoteur a présenté une analyse cout/utilité qui compare le burosumab au traitement symptomatique optimal (TSO) chez les patients (enfants et adultes) atteints d'hypophosphatémie liée à l'X en adoptant la perspective d'un système public canadien de soins de santé sur un horizon temporel de la vie entière. Deux sous-groupes d'intérêt sont pris en compte dans l'évaluation économique, définis selon l'âge du patient au début du traitement, soit les enfants (de 1 an à 17 ans) et les adultes (18 ans et plus). Le TSO est défini différemment selon l'âge : chez l'enfant, il s'agit de la prise de phosphate et de vitamine D; chez l'adulte, il s'agit de la prise de phosphate, de vitamine D et/ou d'un calcimimétique. Le modèle pédiatrique comporte trois états de santé : un score RSS total élevé (1,5 ou plus), un score RSS total faible (inférieur à 1,5) et le décès. À l'âge de 18 ans, tous les patients vivants du modèle pédiatrique passent au modèle adulte et font partie de l'état de santé « vivant sans fractures ». Le modèle adulte repose sur trois états de santé : vivant sans fractures, vivant avec fractures et décès. Les effets thérapeutiques relatifs reposent sur les données des études CL201, CL205 et CL301 pour le modèle pédiatrique et sur les données de l'étude CL303 pour le modèle adulte. Les patients faisant partie de l'état de santé « vivant avec fractures » ont un risque accru de décès après l'âge de 50 ans, tandis que ceux de l'autre état de santé sont considérés comme ayant un risque de décès comparable à celui de la population générale canadienne. On présume que les patients reçoivent le burosumab jusqu'à l'âge de 18 ans; par la suite, on suppose qu'une proportion fixe de patients cesse de prendre le burosumab sur la base du taux observé dans l'essai CL303, applicable pendant toute la durée du modèle. Les couts du médicament reposent sur le prix soumis par le promoteur ou celui du Formulaire des médicaments de l'Ontario et comprennent le cout de l'administration du médicament. Au sein d'un même état de santé, on suppose que les utilités et les couts sont différents selon le traitement. Dans le scénario de référence du promoteur, le RCED du burosumab est de 1 364 863 \$ par AVAQ gagnée pour le sous-groupe des enfants et de 1 119 456 \$ par AVAQ gagnée pour le sous-groupe des adultes comparativement au TSO.

L'ACMTS a soulevé les limites clés suivantes de l'analyse économique soumise par le promoteur :

- Les données cliniques comparatives qui sous-tendent le modèle ne sont pas robustes. Le modèle pédiatrique réunit une étude à un seul groupe de traitement, des études tirées de registres cliniques et un essai comparatif randomisé avec traitement de référence (étude CL301). Dans le modèle adulte, le groupe du TSO est représenté par le groupe du placebo de l'étude CL303 dans lequel les patients ne reçoivent aucun traitement actif.
- L'efficacité à long terme est incertaine, car le bénéfice relatif du burosumab observé dans les essais de courte durée est extrapolé sur un horizon temporel de la vie entière.
- La pertinence clinique directe des résultats fondés sur des mesures radiologiques n'est pas claire dans le cas du modèle pédiatrique. Il n'est pas certain qu'un seuil de 1,5 au score RSS total reflète des différences importantes entre les différents états de santé de la maladie. En outre, la phase adulte dans le modèle repose sur la présence ou non de fractures, qui est un critère d'évaluation de nature exploratoire dans l'étude 303 et qui a été examiné à postériori.
- Selon les experts cliniciens consultés par l'ACMTS, la supposition d'un arrêt du traitement à long terme est considérée comme étant invraisemblable dans les phases adultes du modèle.
- Les valeurs d'utilité et les couts des états de santé propres au traitement sont appliqués en assignant aux patients traités par le burosumab des valeurs d'utilité plus élevées et des couts plus faibles pour des états de santé par ailleurs identiques.
- La supposition du risque accru de décès chez les patients subissant une fracture après l'âge de 50 ans repose sur les données provenant d'une étude observationnelle du Royaume-Uni. Cependant, on ne rapporte aucun décès dans cet essai, et il demeure purement hypothétique d'avancer que les interventions qui diminuent les fractures auraient des répercussions sur la mortalité chez cette population de patients.

L'ACMTS a réalisé une nouvelle analyse qui suppose des valeurs d'utilité identiques par état de santé, qui n'applique aucun arrêt de traitement après les 12 premiers mois du traitement et qui utilise des estimations canadiennes de mortalité liée aux fractures. Les nouvelles analyses de l'ACMTS sont cohérentes avec les résultats du promoteur selon lesquels le burosumab n'est pas rentable chez le sous-groupe des enfants ni chez celui des adultes. Toutefois, l'ACMTS fait état d'estimations de RCED beaucoup plus élevées que celles du promoteur : 2,7 millions de dollars par AVAQ pour les enfants et plus de 3,7 millions de dollars par AVAQ pour les adultes comparativement au TSO. Des diminutions de prix de 93 % à 94 % seraient nécessaires pour que le RCED passe sous la barre des 50 000 \$. L'ACMTS n'a pas été en mesure de lever l'incertitude en ce qui a trait aux données cliniques compte tenu du peu d'articles scientifiques faisant état de différences dans les résultats importants sur le plan clinique et de l'absence de données à long terme.

Réunion du 11 décembre 2019 (initiale)

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Rakesh Patel, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Absences

Un membre est absent.

Conflits d'intérêts

Aucun.

Réunion du 20 mai 2020 (reconsidération)

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Rakesh Patel, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Absences

Aucune.

Conflits d'intérêts

Aucun.