Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

SOHONOS[MC]

Fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP)

Avis transmis au ministre en juillet 2023

Marque de commerce : Sohonos
Dénomination commune : Palovarotène
Fabricant : Ipsen
Forme : Capsule
Teneurs : 1 mg, 1,5 mg, 2,5 mg, 5 mg et 10 mg

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Sohonos[MC] sur les listes des médicaments pour la diminution de la formation d'os hétérotopique chez les adultes et les enfants (âgés de 8 ans ou plus pour les filles et de 10 ans ou plus pour les garçons) atteints de fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP), car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès (CDP – Remboursement et accès). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un épidémiologiste biostatisticien, d'un infirmier praticien, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué de médecins spécialisés en maladies osseuses ainsi qu'en génétique a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et fait part de leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par le CDP – Remboursement et accès.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le palovarotène est un agoniste des rétinoïdes. En se liant de façon sélective au récepteur gamma de l'acide rétinoïque (RARγ), exprimé dans les cellules chondrogènes et les chondrocytes, il inhibe les voies de signalisation des protéines osseuses morphogénétiques (BMP, *bone morphogenetic protein*) responsables du processus d'ossification progressive des muscles, tendons, ligaments et autres tissus mous qui caractérise la FOP. Le palovarotène est indiqué « pour diminuer la formation d'os hétérotopique chez les adultes et les enfants (âgés de 8 ans et plus pour les filles et de 10 ans et plus pour les garçons) atteints de fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP), ou myosite ».

Il s'administre par voie orale selon 2 posologies, l'une pour le traitement à long terme, l'autre pour le traitement des poussées. La dose doit être ajustée selon le poids chez les moins de 14 ans; au-delà de cet âge, elle est de 5 mg par jour pour le traitement d'entretien et, pour le traitement des poussées, de 20 mg par jour pendant 4 semaines, suivie de 10 mg par jour pendant 8 semaines.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1re évaluation de Sohonos[MC] par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Description de la maladie

La FOP, aussi connue sous le nom de myosite ossifiante progressive, est une maladie héréditaire très rare du tissu conjonctif, caractérisée par la transformation progressive des tissus mous en os hétérotopique mature. Cette maladie est causée par une mutation du gène *ACVR1* (Kaplan 2022). La prévalence mondiale de la FOP est estimée à 1 cas sur 2 000 000 d'individus (Orphanet 2022) et serait sensiblement la même au Canada (Liljesthröm 2020). Il y aurait environ 900 cas connus à travers le monde et aucune prédisposition liée au sexe ou à l'origine ethnique n'a été démontrée (National Organization for Rare Disorders 2022).

À la naissance, les patients porteurs du variant pathogène *ACVR1*^{R206H} présentent des malformations congénitales des gros orteils, soit un hallux valgus bilatéral (Shore 2008). Les 1ers symptômes de la maladie, des gonflements douloureux des tissus mous, apparaissent habituellement durant la 1re décennie. Il s'agit des poussées (*flare-up*), épisodes inflammatoires sporadiques pouvant durer plusieurs semaines (Pignolo 2016). Ces poussées peuvent être spontanées (61 %) ou provoquées par des traumatismes, même légers, notamment des injections intramusculaires, des soins dentaires, des contusions, de la fatigue ou des étirements musculaires, des chutes ou des infections virales de type influenza. La plupart de ces poussées (environ 70 %) sont suivies d'une ossification de la zone atteinte. Il s'agit d'un processus d'ossification endochondrale qui transforme les muscles squelettiques, tendons, ligaments, fascias et aponévroses en plaques, feuilles et rubans d'os hétérotopique mature. Ces structures recouvrent et immobilisent progressivement les articulations. Les muscles lisses, le muscle cardiaque et certains muscles squelettiques comme le diaphragme, la langue et les muscles extraoculaires sont épargnés (Kaplan 2022, Pignolo 2011 et 2016). Les erreurs de diagnostic sont fréquentes (56 %, Pignolo 2022a). Les protubérances sont fréquemment confondues avec des tumeurs et les interventions visant à confirmer ce diagnostic (ponctions, biopsies) peuvent aggraver l'état de santé des patients en provoquant une poussée de la maladie (Kitterman 2005). L'ossification de la zone atteinte et la perte de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

capacité fonctionnelle qui s'ensuit sont d'ampleur variable. De plus, il arrive que des poussées se résorbent sans dommage apparent (Pignolo 2016).

La FOP progresse sur plusieurs années, de façon imprévisible, par l'alternance de périodes asymptomatiques et d'épisodes de poussée. Bien que la progression de la maladie soit surtout associée aux poussées, de nouveaux sites d'ossification peuvent se former sans qu'il y ait eu de signe d'inflammation dans ces régions (Botman 2019). La formation d'ossification hétérotopique (OH) se poursuit tout au long de la vie du patient selon un schéma anatomique et temporel typique. Pendant l'enfance, la formation d'OH affecte d'abord les régions dorsales, axiales, crâniennes, et proximales du corps. L'OH s'étend plus tard aux régions ventrales, appendiculaires, caudales, et distales du corps (Pignolo 2011). De plus, la fréquence des poussées et le volume annuel des nouvelles OH diminuent avec l'âge des patients (Pignolo 2022a). En conséquence, l'enfance et l'adolescence sont des périodes critiques durant lesquelles la maladie progresse plus rapidement, en particulier dans des régions anatomiques dont la perte de fonctionnalité est associée à une réduction importante de la qualité de vie ainsi qu'à une augmentation du risque de morbidité et de mortalité. En plus de la perte de mobilité et de la capacité à s'exprimer, l'ossification de la mâchoire, de la tête et du cou peut limiter la capacité du patient à se nourrir et entraîner de graves problèmes de malnutrition. L'ossification de la colonne vertébrale peut limiter la capacité de la cage thoracique à prendre de l'expansion; or la majorité des décès sont liés à des complications cardiorespiratoires (Kaplan 2010, Pignolo 2011).

Le fardeau associé aux nouvelles ossifications est cumulatif et la formation d'OH au niveau des articulations est associée à la réduction progressive de l'amplitude des mouvements et à la perte de mobilité. Les conséquences de la FOP et la transformation des habitudes que les mesures de prévention imposent affectent grandement l'autonomie du patient et sa qualité de vie (Pignolo 2013). La plupart des patients sont confinés en fauteuil roulant à la fin de la 2^{e} décennie de la vie (Kaplan 2010). Ultimement, la maladie progresse jusqu'à la formation d'une enveloppe osseuse semblable à une armure, entraînant l'immobilisation irréversible du patient (Kaplan 2022). L'espérance de vie médiane est de 56 ans environ. En plus de l'insuffisance respiratoire causée par l'accumulation d'OH au niveau de la cage thoracique, les pneumonies et les chutes sont les causes de décès les plus fréquentes (Kaplan 2010).

Prise en charge actuelle

Selon les plus récentes recommandations de l'International Clinical Council (ICC) on FOP (ICCFOP, Kaplan 2022), un diagnostic précoce est essentiel afin d'assurer une meilleure prise en charge de cette maladie. Celle-ci est axée sur 2 types d'interventions :

- Des mesures préventives, essentiellement axées sur le comportement des patients, c'est-à-dire l'adoption de stratégies pour prévenir les blessures, éviter les situations ou les procédures médicales pouvant entraîner des dommages, et prévenir le déclin respiratoire et la perte de capacité fonctionnelle.
- L'atténuation des symptômes des poussées par l'utilisation d'un traitement pharmacologique d'appoint de façon à réduire l'inflammation, la douleur et la raideur associée à celles-ci. Le traitement de 1re intention des poussées consiste en l'utilisation de fortes doses de corticostéroïdes oraux (2 mg/kg de prednisone ou l'équivalent [≤ 100 mg]) au cours des 24 heures suivant les 1ers symptômes de poussée, et les jours suivants pour une durée maximale de 4 jours.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les poussées peuvent durer plusieurs semaines (Pignolo 2016) et l'utilisation de fortes doses de corticostéroïdes oraux sur une plus longue période est parfois nécessaire.

Le palovarotène s'ajouterait aux interventions préconisées ci-dessus.

Test diagnostique

La FOP est une maladie génétique rare causée par un variant pathogène du gène *ACVR1*. Approximativement 97 % des patients présentent le variant pathogène dit classique R206H (FOP classique), alors que les autres ont un variant pathogène différent au sein du même gène (FOP variante) (Kaplan 2022). Le séquençage du gène *ACVR1* est actuellement demandé par les cliniciens pour confirmer le diagnostic de la FOP. Ces tests sont effectués hors Québec, mais cela ne pose pas de problème, selon les experts consultés.

Besoin de santé

La FOP est une maladie lourdement handicapante pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement curatif. La prise en charge des patients est limitée. Les poussées peuvent survenir de façon spontanée, en l'absence d'élément causal; par ailleurs, l'OH peut se former en l'absence de symptôme de poussée; les mesures préventives ne suffisent donc pas à éviter les manifestations de la FOP. L'évitement strict d'activités pouvant mener à des traumatismes affecte la qualité de vie des patients et peut compromettre leur niveau de fonctionnement et leur indépendance, particulièrement chez les enfants.

Le traitement symptomatique des poussées n'a aucun effet sur la formation d'OH. De plus, l'utilisation répétée de corticostéroïdes oraux, particulièrement à de fortes doses, expose les personnes atteintes à un risque élevé d'effets indésirables graves, notamment de l'ostéoporose, des troubles de l'humeur et, plus particulièrement chez les enfants, un ralentissement de la croissance (Kaplan 2022) et une augmentation du risque de fracture (van Staa 2003).

Il existe un besoin de santé très important pour un traitement sécuritaire qui préviendrait la formation d'OH afin de préserver la mobilité des articulations, la capacité motrice et l'autonomie du patient et d'éviter des conséquences graves et irréversibles de la maladie. Idéalement, ce traitement devrait réduire la fréquence, l'intensité et la durée des poussées de la maladie.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude MOVE (Pignolo 2023a) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. L'INESSS a également apprécié les résultats de l'étude observationnelle NHS (Pignolo 2022a) qui sert de contrôle externe à l'essai MOVE. Toutefois, les résultats d'un essai de phase II de courte durée (Pignolo 2022b), portant sur le traitement des poussées de la maladie, ne sont pas retenus, car les schémas posologiques évalués sont différents de celui recommandé par Santé Canada.

Étude MOVE

L'étude MOVE est un essai clinique multicentrique de phase III, à devis ouvert et sans bras comparateur. Il a pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du palovarotène à réduire la formation de nouvelles OH, lorsqu'administré en ajout au traitement standard. Ce dernier consiste en des mesures préventives et en l'administration d'un traitement pharmacologique d'appoint lors des poussées de la maladie. Ses résultats sont comparés à ceux de l'essai NHS, étude de cohorte conduite chez des patients n'ayant reçu

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

que le traitement standard. Il inclut 107 patients, dont 39 sujets proviennent de l'essai NHS. Pour être admissibles, les patients devaient être âgés de 4 ans ou plus et avoir reçu un diagnostic de FOP confirmé par la présence du variant pathogène *ACVR1*^{R206H} ou d'un autre variant de ce gène.

Les patients ont reçu le palovarotène selon 2 posologies, l'une pour le traitement de longue durée à raison de 5 mg par jour, l'autre pour le traitement des poussées à raison de 20 mg par jour pendant 4 semaines, puis de 10 mg par jour pendant 8 semaines. En cas de persistance des symptômes, le traitement à raison de 10 mg par jour pouvait être renouvelé par blocs de 4 semaines jusqu'à la résolution des symptômes. La posologie était ajustée selon le poids chez tous les patients de moins de 18 ans dont la maturation squelettique était inférieure à 90 % (soit un âge osseux de < 12 ans [filles]/14 ans [garçons]). Les poussées de la maladie étaient définies par la présence d'au moins 1 symptôme tel que la douleur, la rougeur ou le gonflement des tissus mous, ou d'un événement traumatique susceptible de provoquer une poussée de la maladie.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation, par rapport à la valeur initiale, du volume moyen annualisé de nouvelles OH après 2 ans. Le volume d'OH est mesuré par tomodensitométrie (TDM) à faible dose sur l'ensemble du corps, à l'exception de la tête. Les examens par TDM sont réalisés au début de l'étude ainsi que tous les 6 mois par la suite, selon des procédures standardisées. Les images sont interprétées par 2 radiologistes indépendants, avec l'intervention possible d'un 3^{e}, pour arbitrage en cas de désaccord. Le volume moyen des nouvelles OH correspond à la somme des volumes d'OH mesurés dans les régions du corps où une croissance des OH est survenue durant l'intervalle entre les 2 mesures.

L'analyse d'efficacité porte sur la population de patients porteurs du variant pathogène *ACVR1*^{R206H} n'ayant jamais été exposés au palovarotène. Ses résultats sont comparés à ceux des patients de l'essai NHS. L'approche statistique retenue est l'analyse bayésienne selon la méthode de Poisson qui utilise une transformation racine carrée des volumes des nouvelles OH. Cette transformation a été utilisée afin d'atténuer la grande variabilité de cette mesure observée durant l'essai NHS. Un modèle de régression linéaire mixte pondérée (*Weighted linear mixed-effet model*) a aussi été utilisé pour estimer l'effet du traitement. Quatre analyses, dont 3 intermédiaires, étaient prévues au protocole. Le devis statistique prévoyait le contrôle de l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha) pour ces 4 analyses. L'analyse statistique des paramètres d'évaluation secondaires est de nature descriptive.

Le 4 décembre 2019, la FDA a exigé la suspension temporaire du traitement chez tous les enfants âgés de moins de 14 ans (57 patients sur 97) en raison d'un risque élevé de fermeture précoce du cartilage de conjugaison (FPCC). Cet événement avait été rapporté chez plus du tiers des patients âgés de moins de 14 ans. Après cette suspension, une analyse ultérieure a révélé que le taux de FPCC était moins élevé chez les enfants âgés ≥ 8 ans [filles]/10 ans [garçons]. La population cible du traitement par palovarotène a donc été modifiée en conséquence. Une analyse *post hoc* portant sur cette nouvelle population cible a été réalisée et l'homologation du palovarotène par Santé Canada s'appuie sur cette analyse (Santé Canada 2022). Les résultats de cette analyse ont été publiés en partie par la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2023) et celle-ci est antérieure à l'analyse dont les résultats figurent dans la publication de Pignolo (2023a). La 2^{e} analyse intermédiaire était prévue après l'obtention des données de suivi à 12 mois de tous les patients. Pour cette analyse, la cible d'efficacité était la probabilité d'obtenir une réduction de 30 % des données transformées de volume des nouvelles OH. Le critère de futilité était atteint si la probabilité *a posteriori* d'atteindre cette cible était inférieure à 5 %. L'analyse du

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Data Monitoring Committee (DMC) ayant révélé que la probabilité *a posteriori* d'atteindre cette cible était de 4,9 %, l'essai a été interrompu pour futilité le 20 janvier 2020.

Bien que les résultats d'analyses *post hoc* aient convaincu le DMC de redémarrer l'essai, la pandémie de COVID-19 a empêché la reprise des traitements et l'essai n'a pu être effectué. Puisque pour certains patients, des données plus récentes étaient connues, la 3e analyse intermédiaire, prévue après l'obtention des données de suivi à 18 mois de tous les patients, a été devancée. Cette analyse considère les données recueillies avant ou au moment de l'arrêt des traitements, soit le 4 décembre 2019 pour les patients âgés de moins de 14 ans et le 20 janvier 2020 pour les patients âgés de plus de 14 ans. À ce moment, 34,3 % des patients avaient été exposés au palovarotène pendant plus de 12 à 18 mois et 51,5 % l'avaient été pendant plus de 18 à 24 mois. Cependant, en raison de l'échec de la 2e analyse intermédiaire, aucune cible d'efficacité n'était prévue pour cette 3e analyse intermédiaire.

La publication de Pignolo (2023a) présente les résultats de la 3e analyse intermédiaire des résultats de l'essai MOVE, laquelle est considérée comme étant l'analyse finale. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Variation du volume moyen annualisé des nouvelles ossifications hétérotopiques

	Cohorte MOVE[a,b] Palovarotène (n = 97)	Cohorte NHS Non traités (n = 101)
ANALYSE PRIMAIRE[c]		
Volume d'OH initial	NR	NR
Volume des nouvelles OH	140,2 mm^3	149,82 mm^3
Pr réduction de 30 %[d]	0,9 %	
Pr réduction, toute ampleur	65,4 %	
% réduction de nouvelles OH	[redacted]	
Effet du traitement[e]		
Différence (IC95 %)	[redacted] mm^3 [redacted]	
Valeur p	p = 0,773	
ANALYSE *POST HOC*[f]		
Volume d'OH initial	[redacted] mm^3	[redacted] mm^3
Volume des nouvelles OH	9 400 mm^3	23 700 mm^3
Pr réduction de 30 %[d]	70,7 %	
Pr réduction, toute ampleur	99,4 %	
% réduction des nouvelles OH		
Effet du traitement[e]		
Différence (IC95 %)	10 900 mm^3 (-21 200 à -600)	
Valeur p	p = 0,039	

FAS : *Full analysis set*; IA2 : 2e analyse intermédiaire; IA3 : 3e analyse intermédiaire; NR : Résultat non rapporté; OH : Ossification hétérotopique; Pr : Probabilité.

a L'analyse porte sur la population FAS, soit les patients de la *Principal Enrolled Population* (n = 99 patients porteurs du variant pathogène *ACVR1*^{R206H}) pour lesquels 1 mesure initiale et ≥ 1 mesure postdose sont disponibles (n = 97).

b Il s'agit des résultats de la 3e analyse intermédiaire (IA3) qui était prévue au moment où tous les patients auraient terminé 18 mois de suivi. Cependant, l'essai ayant été interrompu en raison l'échec de la 2e analyse intermédiaire, l'AI3 a été devancée et considère toutes les données recueillies au moment de l'arrêt de traitements.

c Il s'agit d'une analyse bayésienne selon la méthode de Poisson qui utilise une transformation racine carrée des données du modèle. La valeur 0 a été imputée en remplacement des valeurs d'OH manquantes ou négatives.

d Il s'agit du critère d'efficacité/futilité de l'IA2. Il n'y a pas de critère d'efficacité/futilité préspécifié pour l'IA3.

e Le modèle de régression linéaire mixte pondérée (*Weighted linear mixed-effet model* [wLME]) a aussi été utilisé pour estimer l'effet du traitement.

f Analyse selon le modèle de régression linéaire à effets mixtes pondérés, dans laquelle les valeurs négatives ont été intégrées telles quelles.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude MOVE sont les suivants :

- Cet essai est de faible qualité méthodologique.
- En plus de nombreux amendements du protocole, le plan d'analyse statistique a été modifié plusieurs fois en cours d'étude, notamment après chacune des 3 analyses intermédiaires ainsi que lorsque l'échec de l'analyse primaire a été constaté.
- L'essai n'a pas été réalisé à l'insu des participants, ce qui pourrait entraîner un biais de détection, particulièrement pour les paramètres subjectifs comme ceux évaluant l'impact sur la capacité fonctionnelle, la mobilité et la qualité de vie.
- Le nombre de patients inclus dans MOVE est adéquat considérant la rareté de la maladie et le résultat du calcul de la taille d'échantillon; les auteurs rapportent 17,8 % de pertes au suivi, mais ne tiennent pas compte des 57 patients dont le traitement a été suspendu en raison de l'innocuité.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Le taux d'attrition de l'essai NHS est élevé : seulement 28,9 % des patients ont terminé les 3 années de suivi.

- L'absence de répartition aléatoire introduit un risque élevé de biais de sélection et de confusion. Bien que le choix de recourir à un contrôle externe ait été fait *a priori*, les essais MOVE et NHS présentent d'importantes différences, notamment :
  - Dans les caractéristiques de base des participants : outre le déséquilibre concernant l'âge des patients, les volumes d'OH de départ, le délai depuis la dernière poussée et le nombre de poussées dans les 12 mois précédents présentent des disparités significatives. Or, l'âge et le sexe sont les seules variables qui ont été considérées dans l'analyse primaire. De plus, bien que la population à l'étude provienne de 16 centres internationaux, leurs caractéristiques ne sont pas prises en compte.
  - Dans les moments de mesure du paramètre d'évaluation principal, c'est-à-dire tous les 6 mois dans l'essai MOVE et tous les 12 mois dans l'essai NHS, ce qui introduit un risque élevé de biais de mesure.
  - Dans les critères définissant une poussée de la maladie, de même que dans la conduite clinique en cas de poussée. Durant l'essai MOVE, les patients admissibles au traitement des poussées pouvaient recevoir, en plus du palovarotène, le traitement de 1re intention recommandé dans la version de 2019 du guide de l'ICCFOP (Kaplan 2019). Le protocole de l'essai NHS évoque d'abord la possibilité de transférer le patient vers un essai clinique interventionnel, mais reste vague au sujet du traitement pharmacologique des poussées.
- Concernant le paramètre d'efficacité principal :
  - Il est pertinent, puisqu'il s'agit de la variation du volume moyen annualisé des nouvelles OH, mesure objective du processus pathologique de la FOP. Bien qu'une analyse ait montré qu'il y a peu de variabilité dans les mesures intra et interlecteur, des valeurs négatives ont été rapportées chez 29 % des patients de l'essai MOVE et chez 5 % de ceux de l'essai NHS. L'obtention de valeurs négatives n'avait pas été prévue et les auteurs ne peuvent les expliquer avec certitude. De l'avis des experts consultés, la réduction du volume d'OH étant impossible, il ne peut s'agir que d'erreurs de mesure. La validité des méthodes de mesure des nouveaux volumes d'OH est donc mise en doute.
  - Dans l'analyse primaire s'appuyant sur une approche bayésienne selon la méthode de Poisson avec transformation racine carrée des volumes des nouvelles OH, une croissance nulle (valeur 0 pour le volume des nouvelles OH) a été imputée en remplacement des valeurs manquantes ou négatives. Puisque l'objectif du traitement par le palovarotène est de réduire la croissance des volumes d'OH, l'attribution d'une valeur nulle, bien qu'elle constitue l'option la plus conservatrice, selon les experts consultés, est susceptible de lui concéder une efficacité non démontrée et induit un biais en faveur du palovarotène.
  - Une analyse *post hoc* considérant les valeurs négatives, ce que la transformation racine carrée ne permettait pas (la racine carrée d'une valeur négative étant invariablement 0), a été réalisée. Pour cette analyse, seul le modèle de régression linéaire à effets mixtes pondérée a été utilisé. Toutefois, le biais en faveur du palovarotène introduit par l'intégration des données négatives potentiellement aberrantes au modèle statistique est encore plus grand que l'imputation d'une valeur nulle.
  - L'analyse du volume des nouvelles OH considère les données recueillies lors de la dernière visite de suivi de chaque patient des essais MOVE et NHS. Pour l'essai NHS, il s'agit des données recueillies avant ou au moment de l'arrêt des traitements (patients de < 14 ans :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

4 décembre 2019; patients de ≥ 14 ans : 20 janvier 2020). Pour l'essai NHS, rappelons que la durée de suivi totale est de 3 ans et qu'aucune mesure n'était prévue à 18 mois. Bien que les durées de suivi soient différentes, l'analyse ne prévoit aucune imputation des données manquantes.

- L'analyse des paramètres d'évaluation secondaires et exploratoires portait sur les données de suivi à 12 mois. Il s'agit de paramètres d'évaluation pertinents, notamment le paramètre secondaire clé, soit la proportion de patients ayant développé de nouvelles OH durant la période de suivi. Outre le nombre de régions corporelles touchées par de nouvelles OH, la proportion de patients ayant rapporté une poussée et le taux de poussées de la maladie par patient-mois d'exposition, l'effet du traitement sur la mobilité des articulations, sur la capacité fonctionnelle et sur la qualité de vie sont également mesurés.
- L'insuffisance respiratoire est la principale cause de décès des patients atteints de FOP (Kaplan 2010) et une atteinte respiratoire peut être constatée dès le plus jeune âge. En effet, les résultats de l'essai NHS ont montré que les patients âgés de ≤ 14 ans et leurs aînés ont une capacité vitale forcée (CVF) initiale de l'ordre de 60 et de 48 % de la valeur prédite, respectivement. De plus, après 3 ans, la CVF% prédite des patients âgés de > 14 ans avait diminué (Pignolo 2022a). Il aurait été souhaitable que la variation de la fonction pulmonaire ait été mesurée durant l'essai MOVE.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des 2 populations sont peu détaillées. L'âge moyen des patients inclus dans les essais MOVE et NHS est respectivement de 15,1 et 17,5 ans. Elles incluent une majorité de participants de sexe masculin. Le délai moyen depuis la dernière poussée est de 24,5 mois dans l'essai MOVE et de 18,9 mois dans l'essai NHS, mais il varie de façon substantielle, comme le montrent les écarts-types respectifs de 37 et 31 mois.
- Compte tenu de la rareté et de la variabilité de la maladie, il est impossible d'affirmer hors de doute que la population à l'étude est similaire à celle qui serait traitée au Québec. Toutefois, les experts consultés jugent que ces 2 cohortes sont assez représentatives des patients atteints de la FOP à différents âges et stades de la maladie.
- L'utilisation de fortes doses de corticostéroïdes oraux en tant que traitement de 1re intention des poussées n'est pas clairement rapportée. Bien qu'on rapporte que 64,6 et 72,1 % des patients des essais MOVE et NHS, respectivement, ont reçu des corticostéroïdes systémiques, la dose, la voie d'administration, la durée de traitement et le motif de celui-ci ne sont pas précisés.

Les résultats de l'analyse principale indiquent que la variation du volume annualisé de nouvelles OH chez les patients ayant reçu le palovarotène en plus des soins standards ne s'est pas distinguée de celle observée chez les patients ayant reçu les soins standards seuls. Cependant, les résultats de l'analyse *post hoc* qui intègre les valeurs négatives – jugées aberrantes par les experts consultés – suggèrent une différence statistiquement significative en faveur du palovarotène.

Les résultats obtenus pour les paramètres secondaires et exploratoires sont peu détaillés ou ne sont pas présentés; leur analyse est descriptive. Pour le paramètre secondaire clé, les résultats d'une analyse portant sur la population cible révèlent qu'après 12 mois, 62,2 et 57,4 % des patients des essais MOVE et NHS, respectivement, avaient développé de nouvelles OH (CADTH 2023) et le nombre de régions corporelles touchées par de nouvelles OH était, respectivement, de 1,3 et 1,5. Bien que ni la proportion de patients ayant rapporté une poussée ni le taux de poussée ne soient rapportés, 70 % des patients de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

l'essai MOVE ont été admissibles au traitement des poussées (Pignolo 2023a). Les résultats d'une analyse portant sur la population cible révèlent que 67,1 et 63,9 % des patients des essais MOVE et NHS, respectivement, ont rapporté une poussée de la maladie (CADTH 2023).

L'effet du traitement sur la mobilité des articulations a été évalué à l'aide de l'échelle CAJIS (*Cumulative Analogue Joint Involvement Scale* [Kaplan 2017]) et le questionnaire FOP-PFQ (*FOP-Physical Function Questionnaire* [Pignolo 2023b]) a été utilisé pour déterminer son effet sur la capacité fonctionnelle des patients. Les résultats de ces analyses exploratoires sont présentés de façon peu explicite. Cependant, les auteurs concluent qu'aucune différence entre les groupes n'a été observée. Les instruments PROMIS (*Patient Reported Outcomes Measurement and Information System*) *Global Health* (GH)-10, pour les adultes, et *Pediatric Global Health* (PGH)-7, pour les enfants, ont été utilisés pour évaluer la qualité de vie des patients. Il s'agit d'analyses exploratoires et la variation des scores en cours d'étude est présentée de façon peu explicite. Les auteurs signalent qu'aucune différence entre les groupes n'a été observée. Les résultats de l'analyse portant sur la population cible ne montrent aucune amélioration des scores avec le palovarotène (CADTH 2023).

En ce qui a trait à l'innocuité, tous les patients de la cohorte MOVE ont rapporté au moins 1 effet indésirable et 97 % des patients ont rapporté au moins 1 effet indésirable associé aux rétinoïdes, notamment la sécheresse de la peau (69 %) ou des lèvres (47 %), le prurit (47 %, y compris le prurit généralisé), l'alopécie (34 %), les éruptions cutanées d'origine médicamenteuse (28 %) ou non (23 %), l'érythème (22 %) et la desquamation (19 %). L'alopécie, les éruptions cutanées d'origine médicamenteuse, l'érythème et la desquamation ont été rapportés plus fréquemment lors du traitement des poussées de la maladie. L'incidence des effets indésirables graves et de ceux ayant mené à l'arrêt des traitements est de 29 et 9 %, respectivement.

Une FPCC a été rapportée chez plus du tiers des patients âgés de moins de 14 ans. L'indication de Santé Canada a autorisé l'usage du palovarotène chez les patients de ≥ 8 ans [filles]/10 ans [garçons], puisque des analyses ont révélé que chez cette population, le risque de FPCC est moins élevé. De plus, à cet âge, les enfants ont habituellement atteint 80 % de leur potentiel de croissance. Cependant, la surveillance continue de la croissance linéaire et de la maturité squelettique par des radiographies est recommandée tous les 3 mois, jusqu'à ce que les patients atteignent la maturité squelettique ou leur taille adulte.

L'usage des rétinoïdes oraux étant associé à des modifications osseuses, une analyse *post hoc* a été réalisée afin d'évaluer l'effet du palovarotène sur la densité minérale osseuse (DMO), le contenu minéral osseux (CMO) et la résistance osseuse au niveau de la colonne vertébrale (vertèbres lombaires L1, L2 et vertèbres adjacentes). La présence de fractures vertébrales a aussi été évaluée, soit de T4 à L4. Les images obtenues par TDM au début de l'essai, ainsi qu'à intervalle de 12 mois, ont été utilisées pour les mesures et des ajustements tenaient compte de l'âge au début des traitements.

- Au début des études, la plupart des patients présentaient une DMO, un CMO et une résistance osseuse au niveau de la colonne vertébrale réduits; par ailleurs, 21,5 % des patients de l'essai MOVE et 23,6 % des patients de l'essai NHS présentaient des fractures vertébrales.
- Les résultats après 12 mois révèlent que les patients traités par le palovarotène ont obtenu des réductions plus importantes de la DMO, du CMO et de la résistance osseuse par rapport aux patients non traités de l'essai NHS et que le pourcentage de nouvelles fractures vertébrales est plus élevé chez les patients de l'essai MOVE, traités par le palovarotène (28,4 %), que chez les patients

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

non traités de l'essai NHS (11,6 %). Cela équivaut à un risque 3,3 fois plus élevé de fracture vertébrale d'apparition récente observée radiologiquement avec le traitement au palovarotène après 12 mois. Les fractures vertébrales détectées étaient pour la plupart légères. Aucune fracture vertébrale grave n'a été observée.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation sur le palovarotène, l'INESSS a procédé à la recension de la littérature scientifique ainsi qu'à la consultation de patients. Un professionnel en démarches participatives a rencontré 2 personnes vivant avec la FOP et 1 parent. Considérant l'extrême rareté de la maladie, les personnes consultées constituent un panel jugé satisfaisant. Les détails concernant la méthodologie utilisée se trouvent en annexe. Les éléments suivants ont été relevés lors de cette démarche.

Besoins de santé

Les besoins de santé relatifs à la prise en charge de la maladie sont nombreux. L'établissement du diagnostic à un jeune âge éviterait l'errance médicale et les soins inadaptés qui peuvent alourdir le fardeau de la maladie (p. ex. vaccins administrés par voie intramusculaire, chirurgie) (Baujat 2019, Paysal 2017). Les symptômes de la FOP créent différents besoins touchant différents aspects du quotidien (p. ex. soins, transport). Les personnes atteintes et leur famille ont besoin de recourir à divers équipements médicaux et paramédicaux ainsi qu'à plusieurs services de santé et de services sociaux. Les services d'accompagnement des personnes en perte de mobilité (p. ex. service de transport adapté, location d'équipement médical), et les services d'adaptation et d'accessibilité de l'environnement (p. ex. accompagnement et équipement scolaire adapté, adaptation du milieu de vie) sont jugés limités. Un certain nombre de besoins, notamment en matière d'accompagnement psychologique, ne sont pas comblés, ce qui peut être source d'incertitudes sur l'avenir et de frustrations. De plus, les problèmes de communication entre les différents acteurs du réseau de la santé et des services sociaux peuvent alourdir le fardeau lié au suivi de la maladie (p. ex. mauvaise orientation dans les soins, sensibilisation des professionnels).

Qualité de vie

La FOP engendre des poussées inflammatoires douloureuses et imprévisibles qui sont pour la plupart suivies d'une ossification des zones touchées. Ces poussées affectent plusieurs aspects de la qualité de vie. Les personnes atteintes font preuve de résilience pendant ces poussées qui peuvent durer plusieurs mois. Durant ces périodes, la prise de médicaments analgésiques et anti-inflammatoires procure un soulagement limité de la douleur. La perte de mobilité due aux poussées peut limiter les gestes de la vie quotidienne (Dzukou 2005, Kaplan 2010). Au cours de l'évolution de la maladie, les personnes atteintes sont des témoins impuissants de leur perte de mobilité et voient leur besoin d'accompagnement devenir indispensable. L'avenir est source de stress chez les personnes vivant avec la FOP ainsi que leur famille. De la difficulté à se déplacer à la nécessité de l'aide à l'alimentation, le fardeau de la maladie augmente avec le temps. L'aide indispensable des proches aidants peut créer de l'anxiété chez ces derniers. La perte de mobilité et d'autonomie peut placer les personnes atteintes dans une situation d'isolement social, particulièrement en l'absence de services d'assistance et d'accompagnement adaptés. Néanmoins, les technologies de communication permettent de maintenir des relations sociales et offrent la possibilité d'effectuer une activité professionnelle (télétravail).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Attentes relatives au palovarotène

En l'absence de traitement curatif, un nouveau traitement pourrait répondre aux besoins de santé s'il peut ralentir l'évolution de la maladie. Le fardeau de la maladie pourrait être allégé par une meilleure prise en charge des poussées; les personnes vivant avec la FOP ressentiraient alors moins d'incertitude quant à leur avenir en termes de mobilité, d'autonomie et, donc, de besoin de recourir à des services d'assistance et d'accompagnement. Enfin, la diminution des poussées réduirait les longues périodes de douleurs qui les accompagnent. Les patients consultés estiment très important d'avoir accès à un traitement sécuritaire qui n'alourdisse pas le fardeau de la maladie.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une communication de cliniciens membres du Canadian Endocrine Update. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de cette lettre ainsi que de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Test diagnostique

Selon les experts consultés, il est possible de diagnostiquer la FOP en se basant sur les manifestations cliniques, mais les tests moléculaires sont essentiels afin de confirmer les suspicions cliniques et de guider le conseil génétique familial. Les tests diagnostiques de séquençage *ACVR1* sont déjà demandés d'emblée en présence de suspicion clinique de la FOP dans la pratique actuelle et les cliniciens n'y voient pas d'inconvénient, même s'ils sont effectués hors Québec.

Les patients inclus dans l'essai MOVE devaient présenter un variant pathogène du gène *ACVR1* (FOP classique ou FOP variante). Seuls ceux présentant le variant pathogène R206H étaient compris dans l'analyse principale de l'étude. Les experts consultés mettent l'accent sur le fait qu'advenant son inscription sur les listes, l'accès au palovarotène devrait être limité aux patients ayant eu la confirmation génétique de leur diagnostic, sans égard à la nature du variant pathogène.

Prise en charge actuelle de la maladie et besoin de santé

La prise en charge actuelle se limite à la prévention des poussées de la maladie ainsi qu'à celle du déclin des capacités fonctionnelles. Si ces mesures réduisent chez certains patients la fréquence des poussées, celles-ci peuvent survenir sans qu'il y ait d'élément déclencheur. De plus, les mesures d'évitement mises en œuvre par les patients et leurs proches ont un grand impact sur leur socialisation et plusieurs publications font état de l'importante solitude ressentie par ces patients.

Le traitement pharmacologique des symptômes de la maladie n'a aucun effet sur la formation d'OH et sur sa progression. Bien que le traitement de 1re intention des poussées se limite, en principe, à quelques jours, les cliniciens soulignent que la résolution des poussées de la maladie peut parfois nécessiter l'emploi de fortes doses de corticostéroïdes oraux sur une plus longue période, voire plusieurs semaines. De plus, il arrive que dans ces circonstances, un traitement par un bisphosphonate soit administré par voie intraveineuse, en ajout à la corticothérapie.

L'usage des corticostéroïdes est associé à une augmentation du risque d'effets indésirables graves à court terme (augmentation de la glycémie et de la tension artérielle, prise de poids, sautes d'humeur, insomnie, changements cutanés, nécrose avasculaire, infections) et à long terme (fractures, infections graves, dommages irréversibles aux organes). La corticothérapie peut également contribuer au développement

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

de comorbidités telles que l'ostéoporose, le diabète, l'hypertension artérielle, l'athérosclérose et les cataractes. La probabilité d'effets indésirables ou de complications augmente avec la dose. L'utilisation répétitive de fortes doses de corticostéroïdes constitue donc un enjeu d'innocuité pour les patients atteints de FOP. La fragilisation du squelette contribue à accroître le risque de fracture chez des patients dont les mouvements sont limités de façon importante, ce qui les prédispose à des chutes.

Il existe donc un besoin de traitement pouvant contrôler l'activité de la maladie, prévenir les poussées, réduire la formation d'OH et la perte de capacité fonctionnelle qui s'ensuit, mais capable également d'atténuer les symptômes de poussée et d'en réduire la durée sans recours aux corticostéroïdes. Évidemment, il importe que ce traitement soit sécuritaire et qu'il préserve la mobilité des patients, leur autonomie, leur capacité fonctionnelle, mais aussi leur qualité de vie.

Place du médicament dans la thérapie

Considérant l'évolution naturelle de la maladie, les experts sont d'avis que pour obtenir le maximum de bénéfices d'un traitement qui réduit la formation de nouvelles OH, celui-ci devrait être instauré le plus tôt possible dans la vie du patient, au moment où les poussées sont les plus fréquentes. En réduisant l'une des conséquences des poussées, il est possible que le palovarotène puisse concourir à préserver la mobilité et l'autonomie des patients.

D'un point de vue histologique, l'os hétérotopique est en tout point semblable aux os constituant un squelette humain normal. Ceux-ci ne rétrécissent pas et les OH ne peuvent donc pas être résorbées. En conséquence, les bénéfices de ce traitement seront moins importants ou, du moins, plus difficiles à détecter si la mobilité du patient est déjà grandement réduite lors de son instauration. En raison de la fréquence et de la localisation des poussées chez les jeunes enfants, et considérant que, pour des motifs d'innocuité, le traitement par le palovarotène ne peut débuter avant l'âge de ≥ 8 ans (filles)/10 ans (garçons), il est possible que les jeunes patients présentent des atteintes fonctionnelles importantes avant même de commencer le traitement, ce qui pourrait limiter l'ampleur des bénéfices escomptés.

Le traitement par le palovarotène a l'avantage d'être utilisé de façon chronique plutôt que de façon sporadique, comme c'est le cas des anti-inflammatoires qui sont utilisés uniquement lors des poussées. La dose de palovarotène est augmentée lors des poussées, et entre celles-ci, son utilisation quotidienne à la posologie de longue durée permet de maintenir son effet d'atténuation des processus menant à la formation d'OH. Même si le palovarotène ne semble pas prévenir les poussées, il est probable qu'il tempère les effets de la maladie.

Puisque l'expérience dans l'usage de ce médicament est encore limitée, les experts sont d'avis que le palovarotène sera d'abord utilisé en ajout au traitement pharmacologique standard recommandé par l'ICCFOP (Kaplan 2022). Cependant, ils jugent que l'effet du palovarotène sur la perte de DMO est inquiétant et que des données à plus long terme sont requises. Selon eux, puisque la corticothérapie peut également fragiliser le squelette, leur utilisation concomitante, lors des poussées, est préoccupante et il n'est pas exclu que cet usage puisse avoir un effet additif sur la perte de DMO.

Toutefois, advenant que l'efficacité du palovarotène puisse être confirmée, il est possible qu'avec l'expérience, son utilisation permette de réduire ou de cesser l'utilisation des corticostéroïdes lors des poussées. Pour justifier un tel changement de pratique, il faut d'abord en démontrer l'efficacité, ce qui

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

n'est pas aisé dans le cas d'une maladie aussi rare. C'est dans cet esprit et en raison de ce contexte particulier que les experts jugent que seuls quelques médecins très spécialisés devraient être autorisés à prescrire le palovarotène. Idéalement, ceux-ci devraient avoir une expertise en maladies métaboliques osseuses ainsi qu'en pédiatrie et devraient être regroupés dans un seul centre. Concentrer l'expertise assurerait une utilisation appropriée et un suivi clinique adéquat, ce qui est d'autant plus important, car ce traitement nécessite un suivi étroit. De plus, le suivi de cette maladie ainsi que celui de son traitement demandent une expertise radiologique particulière. Bien que les moyens techniques soient présents dans plusieurs centres au Québec, l'expertise elle-même, l'intérêt clinique ainsi que la standardisation des mesures nécessaires au suivi adéquat des patients ne se trouvent que dans 1 ou 2 centres au Québec, notamment dans des centres pédiatriques comme l'Hôpital Shriners pour enfants.

Malgré le risque de FPCC, les experts sont d'accord avec la décision de Santé Canada qui autorise l'usage du palovarotène chez les patients de ≥ 8 ans (filles)/10 ans (garçons). Le traitement des poussées par de fortes doses de corticostéroïdes peut aussi entraver la croissance. S'il s'avère que le palovarotène peut réduire les conséquences des poussées de la maladie et préserver la capacité fonctionnelle des patients, le développement asymétrique du squelette leur semble être un risque acceptable. Les experts sont d'avis que les enfants sont souvent en mesure de comprendre les risques et les bénéfices associés à chaque option et qu'il revient aux patients et à leur famille de décider si le risque de FPCC est suffisant pour renoncer à un traitement susceptible de préserver leur mobilité et leur autonomie. Il est toutefois important que ceux-ci s'engagent à respecter le suivi radiologique recommandé.

Évaluation de la réponse au traitement

La formation d'OH étant associée à la réduction progressive de l'amplitude des mouvements et à une perte de mobilité, l'évaluation de l'effet d'un traitement sur la formation de nouvelles OH est une mesure que les cliniciens jugent objective et pertinente dans un contexte d'essai clinique.

Toutefois, les experts sont d'avis que la localisation des nouvelles ossifications, plutôt que leur volume, est un facteur ayant plus d'impact sur la capacité fonctionnelle des patients. Certaines articulations, comme celle de la mâchoire (dont le paramètre d'évaluation primaire de l'essai MOVE ne tient pas compte), peuvent être immobilisées par de petits volumes d'ossification. De plus, la croissance du volume d'OH a peu d'impact fonctionnel si elle survient dans une région où l'articulation est déjà ankylosée. La pertinence du volume de nouvelles OH à titre de marqueur de l'évolution de la maladie est donc incertaine.

De plus, cette mesure est peu applicable en pratique clinique. D'une part, peu de centres au Québec ont l'expertise nécessaire pour réaliser des examens de TDM. D'autre part, il est peu probable que ces examens puissent être réalisés à la même fréquence que dans les essais cliniques. Finalement, dans l'intérêt du suivi des patients, ces résultats sont peu pertinents. Les experts sont d'avis que la fréquence des poussées de la maladie, l'incidence des effets indésirables ainsi que des évaluations de la capacité fonctionnelle, de la mobilité des articulations et de la qualité de vie seront plus utiles à la prise en charge des patients. De plus, l'intention thérapeutique et les attentes concernant le traitement se modifient également avec la progression de la maladie et la diminution de la capacité fonctionnelle des patients. Chez les patients ayant une mobilité réduite, le suivi des symptômes et de la qualité de vie seront plus pertinents.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les experts soulignent que l'efficacité d'un produit dans le contexte d'une maladie telle que la FOP peut être difficile à démontrer en raison de son extrême rareté et de la grande variabilité, tant de sa présentation phénotypique que de ses manifestations et des interventions visant à en atténuer les conséquences.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- La FOP est une maladie héréditaire ultra-rare caractérisée par la transformation progressive des muscles, tendons, ligaments et autres tissus mous en cartilage, puis en os. Cela se traduit par une immobilisation progressive et irréversible des régions touchées. L'espérance de vie médiane est de 56 ans environ. La majorité des décès sont dus à des complications cardiorespiratoires.
- La prévalence de la FOP est estimée à 1 cas sur 2 000 000 d'individus; le nombre de cas estimé est de 22 au Canada et de 3 au Québec.
- La prise en charge consiste à éviter toute activité ou tous soins médicaux pouvant entraîner une poussée, à sécuriser et à adapter l'environnement et à préserver la mobilité et l'autonomie grâce à différentes aides et divers dispositifs. Des analgésiques et anti-inflammatoires sont utilisés pour traiter les symptômes des poussées. Il n'existe aucun traitement curatif.
- Il existe un besoin de santé très important pour un traitement sécuritaire capable de prévenir la formation d'OH, de réduire la fréquence, l'intensité et la durée des poussées de la maladie ainsi que de préserver la mobilité des articulations, la capacité motrice et l'autonomie du patient.
- Les données d'efficacité proviennent des résultats d'un essai clinique de phase III, à devis ouvert et sans comparateur (essai MOVE, Pignolo 2023a) comparés à ceux d'un contrôle externe (essai NHS, Pignolo 2022a) de faible qualité méthodologique.
- Les résultats de l'analyse principale de cet essai n'ont pas permis de démontrer un avantage à l'utilisation du palovarotène sur le paramètre d'évaluation principal, soit le volume annualisé des nouvelles OH. Dans cette analyse, les valeurs négatives aberrantes (concernant 29 % des patients de MOVE et 5 % de NHS) et les valeurs manquantes sont remplacées par la valeur 0.
- Seuls les résultats exploratoires d'une analyse *post hoc* dans laquelle les valeurs négatives aberrantes sont prises en compte telles quelles suggèrent un bénéfice de l'usage du palovarotène.
- Les résultats des paramètres secondaires exploratoires sont peu détaillés ou ne sont pas présentés. Aucune différence notable n'a été observée dans la variation des scores des instruments CAJIS (amplitude des mouvements), FOP-PFQ (capacité fonctionnelle) et PROMIS-GH (échelles de qualité de vie) par rapport à la cohorte NHS.
- Du point de vue de l'innocuité, le palovarotène a été associé à la fermeture précoce du cartilage de conjugaison chez de jeunes patients, événement dont la gravité a été jugée inacceptable chez les filles de moins de 8 ans et les garçons de moins de 10 ans. Après 12 mois, des réductions de la densité minérale osseuse plus importantes que dans la cohorte NHS ont été observées chez les patients de l'étude MOVE, tout comme la proportion de nouvelles fractures vertébrales (28,4 % contre 11,6 %).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du palovarotène, pour la diminution de la formation d'os hétérotopique chez les adultes et les enfants (âgés de 8 ans et plus pour les filles et de 10 ans et plus pour les garçons) atteints de fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP), n'est pas reconnue.

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

Motifs de la position unanime

- Bien qu'ils soient sensibles aux difficultés de réaliser un essai clinique dans le contexte d'une maladie rare et d'une grande variabilité tant de sa présentation phénotypique que de ses manifestations et des interventions visant à en atténuer les conséquences, les membres déplorent les limites méthodologiques importantes de l'essai évaluant l'efficacité et l'innocuité du palovarotène.
- Ils estiment ne pas pouvoir se prononcer sur l'effet du palovarotène sur la formation d'OH en raison des nombreuses sources d'incertitude qui compromettent l'interprétation des résultats. Les membres déplorent particulièrement que l'utilisation du palovarotène ne semble pas avoir d'impact sur les aspects fonctionnels et sur la qualité de vie, paramètres dont l'amélioration constitue l'un des principaux besoins des patients atteints de FOP.
- Les membres sont également préoccupés par le profil d'innocuité du palovarotène et, plus particulièrement, par le risque de fermeture précoce du cartilage de conjugaison chez les patients dont la croissance n'est pas terminée, et par la morbidité potentielle associée à la réduction de la DMO et aux fractures vertébrales. Celle-ci les inquiète d'autant plus que le palovarotène est destiné à un usage à long terme, et qu'il serait vraisemblablement pris, de façon répétée, en association à une corticothérapie à forte dose reconnue pour ses effets délétères sur la santé osseuse. Par conséquent, certains membres mentionnent que le rapport bénéfice-risque du palovarotène ne leur paraît pas favorable.
- Bien que les membres reconnaissent que le besoin de santé des patients atteints de la FOP est très important, ils jugent qu'il n'est pas clair que le palovarotène puisse le combler.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Au cours de ces travaux, l'INESSS a cerné des préoccupations inhérentes à l'usage du palovarotène. Bien qu'elles n'aient pas eu de poids dans la délibération de la valeur thérapeutique du palovarotène, l'Institut tient à en informer le ministre, car le médicament étant commercialisé au Canada, il pourrait être prescrit à des patients couverts par un régime d'assurance privé. Ces préoccupations sont les suivantes :

- Le palovarotène étant indiqué pour diminuer la formation d'OH, le suivi de son efficacité nécessite l'examen, par tomodensitométrie à faible dose, de l'ensemble du corps (sauf la tête). Au cours de l'essai clinique MOVE, cet examen était effectué tous les 6 mois. L'INESSS est préoccupé par la possibilité que de tels examens soient requis par des régimes d'assurance privés. En effet, l'accès aux tests d'imagerie est limité et ces tests sont coûteux. De plus, en raison des risques d'innocuité associés aux radiations ionisantes, en particulier chez les enfants (INESSS 2011), le recours à ces tests devrait être réservé aux situations où les bénéfices l'emportent sur les inconvénients.
- De plus, en raison des risques associés à l'administration du palovarotène, des mesures visant à mitiger ceux-ci et à permettre l'usage sécuritaire de ce médicament ont été recommandées par

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Santé Canada. L'application de ces mesures est toutefois susceptible d'entraîner des répercussions sur l'organisation des soins et des services de santé.

- Les rétinoïdes ayant des effets tératogènes, des mesures contraceptives et des tests de grossesse médicalement documentés sont recommandés chez les patientes en âge de procréer, soit 1 mois avant le traitement, puis tous les mois durant celui-ci.
- Les soignantes en âge de procréer doivent éviter toute exposition accidentelle au palovarotène. S'il est nécessaire d'ouvrir les capsules afin d'administrer le traitement à un patient qui a de la difficulté à avaler, des mesures de sécurité sont requises lors de la manipulation du médicament.
- En raison du risque de fermeture précoce du cartilage de conjugaison chez les enfants dont la croissance n'est pas terminée, une surveillance continue de la croissance linéaire et de la maturité squelettique par des radiographies est recommandée tous les 3 mois, jusqu'à ce que les patients atteignent la maturité squelettique ou leur taille adulte.
- Le palovarotène étant associé à une augmentation de la présence de fractures vertébrales, le fabricant recommande d'effectuer des examens radiologiques périodiques de la colonne vertébrale.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Baujat G, Choquet R, Bouée S, et coll.** Prevalence of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in France: an estimate based on a record linkage of two national databases. Orphanet J Rare Dis 2017;12(1):123.
- **Baujat G, Michot C, Quan Sang K-H, et coll.** Fibrodysplasie ossifiante progressive et hétéroplasie ossifiante progressive. Rev du Rhum Monogr 2019;86(1):40-5.
- **Botman E, Raijmakers P, Yaqub M, et coll.** Evolution of heterotopic bone in fibrodysplasia ossificans progressiva: An [^{18}F]NaF PET/CT study. Bone 2019;124:1-6.
- **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** CADTH Reimbursement Recommendation: Palovarotene (Sohonos). Can J Health Technol 2023;3(5). [En ligne. Page consultée le 2 juin 2023.] Disponible à : https://canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/view/SR0761/SR0761
- **Dzukou T, Barbier C, Spyckerelle C, et coll.** Fibrodysplasie ossifiante progressive de l'enfant. Intérêt d'un diagnostic et d'une prise en charge précoces. Presse Med 2005;34:373-7.
- **Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS).** Tomodensitométrie et ses effets cancérogènes chez les enfants et les jeunes au Québec. Importance de la problématique et pistes de solution. ETMIS 2011;7(8):1-64. [En ligne.] Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/ETMIS2011_Vol7_No8.pdf
- **Kaplan FS, Al Mukaddam M, Baujat G, et coll.** The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. Proc Intl Clin Council FOP 1:1-111, 2019. [En ligne.] Disponible à : http://www.iccfop.org/dvlp/wp-content/uploads/2019/06/The-FOP-Treatment-Guidelines.pdf https://www.iccfop.org/dvlp/wp-content/uploads/2022/05/guidelines-updated-May-2022.pdf
- **Kaplan FS, Al Mukaddam M, Baujat G, et coll.** The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. Proc Intl Clin Council FOP 2: 1-127, 2022. [En ligne.] Disponible à : https://www.iccfop.org/dvlp/wp-content/uploads/2022/05/guidelines-updated-May-2022.pdf
- **Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ.** A cumulative analogue joint involvement scale (CAJIS) for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). Bone 2017;101:123-8.
- **Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ.** Longitudinal patient-reported mobility assessment in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). Bone 2018;109:158-61.
- **Kaplan FS, Xu M, Glaser DL, et coll.** Early diagnosis of fibrodysplasia ossificans progressiva. Pediatrics 2008;121(5):e1295-300.
- **Kaplan FS, Zasloff MA, Kitterman JA, et coll.** Early mortality and cardiorespiratory failure in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. J Bone Joint Surg Am 2010;92(3):686-91.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Liljesthrom M, Pignolo RJ, Kaplan FS.** Epidemiology of the Global Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Community. J Rare Dis Res Treat 2020;5(2):31-36.
- **National Organization for Rare Disorders (NORD).** Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. Last updated: July 11, 2022. [En ligne. Page consultée le 27 mars 2023.] Disponible à : https://rarediseases.org/rare-diseases/fibrodysplasia-ossificans-progressiva/
- **Orphanet.** Les Cahiers d'Orphanet. Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques. Prévalence, incidence ou nombre publié de cas classés par ordre alphabétique des maladies. Janvier 2022, Numéro 1. [En ligne.] Disponible à : http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf
- **Orphanet.** Fibrodysplasie Ossifiante Progressive. ORPHA : 337 [En ligne. Page consultée le 4 avril 2023.] Disponible à : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=337
- **Paysal JC, Sarret E, Merlin R et coll**. Anomalie réductionnelle transverse et fibrodysplasie ossifiante progressive atypique, à propos d'un cas de diagnostic tardif. Arch Pediatr 2017;24(6):547-51.
- **Pignolo RJ, Baujat G, Brown MA, et coll.** The natural history of fibrodysplasia ossificans progressiva: A prospective, global 36-month study. Genet Med 2022a;24(12):2422-33.
- **Pignolo RJ, Baujat G, Hsiao EC, et coll.** Palovarotene for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 2 Trial. J Bone Miner Res 2022b;37(10):1891-902.
- **Pignolo RJ, Bedford-Gay C, Liljesthröm M, et coll**. The Natural History of Flare-Ups in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): A Comprehensive Global Assessment. J Bone Miner Res 2016;31(3):650-6.
- **Pignolo RJ, Hsiao EC, Al Mukaddam M, et coll.** Reduction of New Heterotopic Ossification (HO) in the Open-Label, Phase 3 MOVE Trial of Palovarotene for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP). J Bone Miner Res 2023a;38(3):381-94.
- **Pignolo RJ, Hsiao EC, Baujat G, et coll.** Prevalence of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in the United States: estimate from three treatment centers and a patient organization. Orphanet J Rare Dis 2021;16(1):350.
- **Pignolo RJ, Kimel M, Whalen J, et coll.** The Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Physical Function Questionnaire (FOP-PFQ): A patient-reported, disease-specific measure. Bone 2023b;168:116642.
- **Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS.** Fibrodysplasia ossificans progressiva: clinical and genetic aspects. Orphanet J Rare Dis 2011;6:80.
- **Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS.** Fibrodysplasia ossificans progressiva: diagnosis, management, and therapeutic horizons. Pediatr Endocrinol Rev 2013;10 Suppl 2(0 2):437-48.
- **Santé Canada.** Sommaire des motifs de décision (SMD) portant sur Sohonos. SMD émis le : 2022-06-30. [En ligne. Page consultée le 4 avril 2023.] Disponible à : https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-motif-decision-detailTwo.php?lang=fr&linkID=SBD00593
- **Shore EM et Kaplan FS.** Insights from a rare genetic disorder of extra-skeletal bone formation, fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). Bone 2008;43(3):427-33.
- **Smilde BJ, Botman E, de Ruiter RD, et coll.** Monitoring and Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Perspectives. Orthop Res Rev 2022;14:113-20.
- **van Staa TP, Cooper C, Leufkens HG, Bishop N.** Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. J Bone Miner Res 2003;18(5):913-8.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).