

CRYSVITA^{MC} – Hypophosphatémie liée au chromosome X

Avis transmis à la ministre en février 2020

Marque de commerce : Crysvida

Dénomination commune : Burosumab

Fabricant : Kyowa

Forme : Solution pour injection sous-cutanée

Teneurs : 10 mg/ml (1 ml), 20 mg/ml (1ml) et 30 mg/ml (1 ml)

Refus d'inscription

RECOMMANDATION – HYPOPHOSPHATÉMIE LIÉE AU CHROMOSOME X CHEZ LES ENFANTS

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas inscrire Crysvida^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des enfants atteints d'hypophosphatémie liée au chromosome X (XLH).

RECOMMANDATION – HYPOPHOSPHATÉMIE LIÉE AU CHROMOSOME X CHEZ LES ADULTES

L'INESSS recommande à la ministre de ne pas inscrire Crysvida^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des adultes atteints d'XLH, car la valeur thérapeutique n'est pas démontrée.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le burosumab est un anticorps monoclonal qui se lie au facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23) et en inhibe l'activité biologique. Cela augmente la réabsorption rénale de phosphate et la concentration sérique de 1,25(OH)₂D, la forme active de la vitamine D. Il est indiqué par Santé Canada « pour le traitement de l'hypophosphatémie liée au chromosome X (XLH) chez les patients adultes et pédiatriques âgés d'un an et plus ». Il s'agit de la première évaluation de Crysvida^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'XLH est causée par la mutation du gène PHEX (*phosphate-regulating neutral endopeptidase X-linked*) qui code pour une enzyme de surface exprimée principalement par les ostéoblastes, les ostéocytes et les odontoblastes. Cette enzyme clive le facteur de croissance des fibroblastes 23 intact (iFGF23) en fragments inactifs. Le mécanisme par lequel une mutation du gène PHEX entraîne une production excessive de FGF23 n'est pas complètement élucidé. Un excès de FGF23 mène à une diminution de la réabsorption tubulaire de phosphate au niveau rénal et à une diminution de l'absorption de phosphate au niveau intestinal, secondaire à une diminution de la concentration sanguine de 1,25(OH)₂D.

L'incidence de l'XLH varie selon les sources consultées; la majorité rapporte 1 cas sur 20 000 naissances vivantes. Afin de poser le diagnostic, un test génétique recherchant une mutation de gène PHEX est

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).

effectué et la concentration plasmatique de FGF23 est dosée. Plus de 300 mutations du gène PHEX ont été répertoriées chez les patients atteints d'XLH. À ce jour, il ne semble pas y avoir de corrélation entre le type de mutation PHEX ou le niveau de FGF23 et la sévérité de la maladie (Scheinmab 2019, Haffner 2019).

Les principaux symptômes de la maladie chez les enfants sont une démarche anormale, une déformation des membres inférieurs, un retard de croissance, des myopathies et des abcès dentaires. Les symptômes cliniques se développent dans la première ou deuxième année de vie. L'hypophosphatémie et un déficit de minéralisation osseuse causent du rachitisme, de l'ostéomalacie et des déformations squelettiques qui perdurent à l'âge adulte. Lorsque la maladie est diagnostiquée à l'âge adulte, les principaux symptômes sont une petite taille, de l'ostéomalacie, des douleurs osseuses, de l'ostéoarthrite, des enthésopathies, des fractures et des troubles dentaires. Une surdité, par calcification et sclérose des osselets, est souvent présente ainsi que des faiblesses et des myopathies associées à une déficience en ATP (adénosine triphosphate). La qualité de vie des patients adultes est surtout affectée par des douleurs et un fonctionnement physique altéré.

La thérapie conventionnelle consiste en l'administration par voie orale de phosphate et de la forme active de vitamine D, l'alfacalcidol ou le calcitriol. Tous les enfants la reçoivent puisqu'elle permet de réduire le rachitisme, d'améliorer la croissance et de limiter la formation d'abcès dentaire. La dose de départ de phosphate recommandée pour les enfants est de 20 à 60 mg/kg de phosphate élémentaire par jour, jusqu'à un maximum de 2 000 mg/jour. La dose journalière est répartie en trois à six prises pour améliorer l'absorption et réduire les effets indésirables gastro-intestinaux. Le calcitriol est la forme active de vitamine D la plus couramment prescrite au Québec. Sa dose de calcitriol recommandée varie de 10 à 40 ng/kg/jour (Haffner, Scheinmab). Pendant l'enfance, une proportion importante des patients aura des chirurgies orthopédiques correctives permettant de réduire l'ampleur des malformations et la douleur associée. Chez les adultes, la thérapie conventionnelle aide à réduire les douleurs et améliore l'ostéomalacie, mais ne prévient pas la perte auditive ni l'enthésopathie. Seuls les adultes symptomatiques la reçoivent, soit ceux ayant des douleurs musculo-squelettiques, des fractures, des problèmes dentaires, une chirurgie orthopédique ou dentaire planifiée ou de l'ostéomalacie avec une phosphatase alcaline osseuse élevée. La dose journalière de phosphate élémentaire, qui varie de 1 à 2 g, est répartie en deux à quatre prises. La dose de calcitriol recommandée est de 0,5 à 1 mcg/jour (Haffner, Scheinmab). Les doses sont ajustées en fonction des tests biochimiques réalisés tous les 3 à 4 mois.

Une inobservance importante est associée aux nombreuses prises journalières ainsi qu'aux effets indésirables gastro-intestinaux du phosphate, principalement la diarrhée. Plusieurs patients cesseront leur traitement à la fin de la croissance en raison des contraintes qu'il impose. Toutefois, la majorité le reprendra à l'âge adulte, pendant une période plus au moins longue, en raison des douleurs ou faiblesses ressenties. En ce qui concerne les effets indésirables, la néphrocalcinose, l'hyperparathyroïdie et les maladies rénales tendent à augmenter avec la durée du traitement et les doses reçues.

Besoin de santé

L'XLH a un impact significatif sur la qualité de vie des patients, tant par les limites physiques associées à la maladie que par les contraintes liées aux traitements disponibles. La thérapie conventionnelle permet de réduire les symptômes de l'XLH, mais ne traite pas la cause sous-jacente. De plus, elle doit être administrée en 2 à 6 prises par jour, dont une en milieu de nuit, ce qui a un impact significatif sur

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'observance et la qualité de vie du patient et des proches aidants. Le suivi nécessite des prises de sang tous les 3 à 4 mois pendant toute la durée du traitement, ce qui ajoute une contrainte supplémentaire.

Chez les enfants, un besoin de santé est présent pour un traitement permettant de normaliser la croissance, de prévenir les malformations osseuses, d'améliorer la minéralisation osseuse, de réduire le rachitisme et de limiter les abcès dentaires. Chez les adultes, un besoin de santé est présent pour un traitement qui améliore la qualité de vie, contribue au maintien des activités quotidiennes, diminue la douleur et réduit les fractures. Tant chez les adultes que chez les enfants, il y a un besoin de simplification du traitement vu le nombre élevé de prises journalières, de même que des suivis nécessaires.

Analyse des données

Parmi les données analysées, les études d'Imel (2019) et d'Insogna (2018, 2019) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Étude chez les enfants

L'étude d'Imel est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du burosumab à celles de la thérapie conventionnelle chez les enfants de 1 à 12 ans atteints d'XLH. Les 61 patients inclus devaient notamment avoir une concentration plasmatique de phosphate inférieure à 0,97 mmol/l, avoir un *Thacher Rickets Severity Score* (RSS) supérieur ou égal à 2 et recevoir la thérapie conventionnelle depuis 6 mois ou plus en ce qui concerne les enfants de moins de 3 ans, ou depuis 12 mois ou plus pour ce qui est des enfants de 3 ans ou plus. Les patients ayant un score Tanner de 4 ou plus, une taille au-delà du 50^e percentile pour l'âge et le sexe, une néphrocalcinose de grade 4 ou plus ou une hyperparathyroïdie, étaient exclus.

Pendant 64 semaines, les patients recevaient le burosumab à 0,8 mg/kg sous-cutané toutes les 2 semaines (maximum 90 mg/dose), avec la possibilité d'augmenter la dose à 1,2 mg/kg si la concentration plasmatique de phosphate était sous les normes établies, ou la thérapie conventionnelle. Celle-ci comprenait une dose journalière de phosphate de 20 à 60 mg, répartie en trois à cinq prises, et une dose journalière de 1,25(OH)₂D, soit 20 à 30 ng/kg de calcitriol ou 40 à 60 ng/kg d'alfacalcidol, répartie en une à trois prises par jour.

Le paramètre d'évaluation principal est le changement du *Radiographic Global Impression of Change* (RGI-C) après 40 semaines. Le RGI-C est une échelle validée comprenant 7 états et permettant d'évaluer l'amélioration ou la dégradation des signes radiographiques du rachitisme par rapport à une valeur initiale. Une augmentation du score correspond à une amélioration de l'état. Les paramètres secondaires n'ont pas été ajustés pour tenir compte de la multiplicité des analyses. Les principaux résultats de l'analyse en intention de traiter 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).
--

Principaux résultats d'efficacité (Imel 2019)

Paramètre d'efficacité	Burosumab (n = 29)	Thérapie conventionnelle (n = 32)	Différence (IC95 %) valeur p
Semaine 40			
RGI-C ^a	1,9 point	0,8 point	1,1 (0,8 à 1,5) p < 0,0001
RSS ^{b,c}	-2,0 points	-0,7 point	-1,3 (-1,7 à -0,9)
Semaine 64			
RGI-C ^a	2,1 points	1,0 point	1,0 (0,7 à 1,3) p < 0,0001
RSS ^{b,c}	-2,2 points	-1,0 point	-1,2 (-1,6 à -0,8)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a *Radiographic Global Impression of Change* (RGI-C), soit une échelle comprenant 7 états (dont le score varie de -3 à 3) et permettant d'évaluer l'amélioration ou la dégradation des signes radiographiques du rachitisme; le score diminue avec la détérioration de l'ostéomalacie.

b *Thacher Rickets Severity Score* (RSS), soit une échelle de 0 à 10 où le score total est la somme des scores pour le poignet et le genou; le score augmente avec la gravité du rachitisme.

c Résultat exploratoire

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est jugée d'un bon niveau de preuve et est de bonne qualité méthodologique dans le contexte d'une maladie rare, et ce, malgré plusieurs déviations au protocole. L'impact de ces dernières sur les résultats est difficile à apprécier compte tenu de l'absence d'une description détaillée.
- Le devis ouvert constitue une faiblesse puisqu'en l'absence d'une évaluation à l'aveugle, un risque de biais de détection ne peut être exclu pour les paramètres subjectifs, soit la réponse et l'innocuité. Toutefois, des radiologistes indépendants ont évalué le RGI-C à l'insu, ce qui permet d'uniformiser l'évaluation.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments jugés pertinents, soit la sévérité de l'ostéomalacie (RSS ≤ 2,5 contre > 2,5), l'âge (< 5 ans contre ≥ 5 ans) et la région.
- Les caractéristiques de base sont bien réparties dans les groupes, à l'exception de la durée de la thérapie conventionnelle précédant l'inclusion dans l'étude, qui est plus courte dans le groupe burosumab. Toutefois, cela ne devrait pas favoriser un groupe au détriment de l'autre.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats. Cependant, en incluant seulement les patients les plus malades (RSS ≥ 2), il n'est pas possible d'apprécier l'effet du burosumab chez des patients dont la maladie est moins sévère.
- Les caractéristiques des patients sont bien détaillées. Dans le groupe burosumab, ceux-ci ont un âge moyen de 5,8 ans, 55 % sont des filles et ont reçu une thérapie conventionnelle pendant 2,2 ans (médiane). Dans le groupe thérapie conventionnelle, ils ont un âge moyen de 6,3 ans, 56 % sont des filles et ont reçu cette thérapie pendant 3,5 ans (médiane). La population à l'étude est somme toute similaire à celle traitée au Québec.
- La thérapie conventionnelle, soit le phosphate et la vitamine D, représente le standard de traitement au Québec. Mentionnons que la validité externe de l'étude est affectée par un taux d'observance de 95 % en ce qui concerne la thérapie conventionnelle, ce qui est largement supérieur à ce qui est constaté en pratique clinique.

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 paramètre d'évaluation principal est adéquat et porte sur une issue clinique, ce qui constitue une force de l'étude. Toutefois, le RGI-C et le RSS ne sont pas des scores radiologiques actuellement utilisés en pratique clinique pour le suivi de l'XLH, ce qui affecte la validité externe de l'étude.
- Aucune donnée de qualité de vie n'est actuellement rapportée dans la publication.

Pour ce qui est de l'évaluation du RGI-C à la semaine 40, une différence entre les groupes de 1,1 point en faveur du burosumab est observée. Cette amélioration est statistiquement significative. De plus, elle se maintient à la semaine 64, ce qui est rassurant. Il est difficile de se prononcer sur un seuil cliniquement significatif du RGI-C, ce seuil n'étant pas bien défini dans la littérature. Le fabricant propose une amélioration d'au moins 2,0 points afin de définir la récupération substantielle. À la semaine 40, une récupération substantielle est présente chez 72 % (n = 21/29) des patients dans le groupe burosumab et 6 % (n = 2/32) dans le groupe thérapie conventionnelle. À la semaine 64, elle est présente chez 87 % (n = 25/29) et 19 % (n = 6/32) des patients, respectivement. Les intervalles de confiance sont très larges, ce qui traduit une grande variabilité des résultats pour ce paramètre. Pour le RSS, un résultat négatif correspond à une diminution de la gravité du rachitisme. La différence entre les groupes est de -1,3 point, en faveur du groupe burosumab. Cette amélioration se maintient jusqu'à la semaine 64, ce qui est rassurant. Aux semaines 40 et 64, les concentrations plasmatiques de phosphate et de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sont plus hautes dans le groupe burosumab que dans le groupe thérapie conventionnelle. Selon les experts, le burosumab améliore de façon marquée le RGI-C et le RSS par rapport à la thérapie conventionnelle chez les enfants de 1 à 12 ans.

En ce qui a trait à l'innocuité, tous les patients du groupe burosumab et 84 % des patients recevant la thérapie conventionnelle ont rapporté des effets indésirables, dont respectivement 10 % et 9 % étaient sérieux. Les principaux effets indésirables dans le groupe burosumab comparativement à la thérapie conventionnelle sont la pyrexie (55 % contre 19 %), la toux (52 % contre 19 %), l'arthralgie (45 % contre 31 %), les vomissements (41 % contre 25 %), les nasopharyngites (38 % contre 44 %), la douleur aux extrémités (38 % contre 31 %), les céphalées (34 % contre 19 %), la douleur au site d'injection (31 % contre 0 %) et les abcès dentaires (28 % contre 9 %). Notons la fréquence élevée d'abcès dentaires comparativement à la thérapie conventionnelle. Les effets indésirables liés au traitement sont présents chez 59 % des patients dans le groupe burosumab et 22 % dans le groupe thérapie conventionnelle. Aucun effet indésirable sérieux lié au traitement n'a été rapporté. En ce qui concerne la néphrocalcinose, aucun nouveau patient n'est atteint, aucun patient atteint initialement ne s'est détérioré et 10 patients se sont améliorés, soit 3 patients du groupe burosumab et 7 du groupe thérapie conventionnelle. Trois patients ont présenté des anticorps antiburosumab. L'impact à long terme de ces anticorps circulant n'est toutefois pas connu. Globalement, les effets indésirables du burosumab sont considérés comme tolérables.

Étude chez les adultes

L'étude d'Insogna (2018) est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire, réalisé en double insu et ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du burosumab à celles du placebo chez les adultes de 18 à 65 ans atteints d'XLH. Pour être inclus, les patients devaient avoir une concentration plasmatique de phosphate inférieure à 0,81 mmol/l, leur pire douleur devait être de 4 ou plus selon le *Brief Pain Inventory* (BPI) et la médication contre la douleur devait être stable depuis 21 jours ou plus. Pendant 24 semaines, les patients recevaient du burosumab 1,0 mg/kg par voie sous-

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).

cutanée toutes les 4 semaines (maximum 90 mg/dose) ou un placebo. Par la suite, tous les patients recevaient le burosumab, en devis ouvert, durant 24 semaines de traitement supplémentaire, puis ils pouvaient prendre part à une phase de prolongation de la semaine 48 à 149. Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients ayant une concentration plasmatique moyenne de phosphate supérieure à 0,81 mmol/l, lorsque mesurée au milieu de l'intervalle thérapeutique. Les principaux résultats sont les suivants :

- La concentration plasmatique de phosphate mesurée au milieu de l'intervalle thérapeutique est supérieure à la limite inférieure de la normale chez 94,1 % des patients du groupe burosumab et 7,6 % des patients du groupe thérapie conventionnelle ($p < 0,001$) alors qu'elle l'est chez 67,6 et 6,1 % des patients, respectivement, lorsque mesurée à la fin de l'intervalle thérapeutique.

Les éléments relevés lors de l'analyse sont les suivants :

- Cette étude est de faible qualité méthodologique considérant les nombreux amendements au protocole et les changements du plan statistique en cours d'étude.
- La répartition aléatoire a été stratifiée pour la douleur moyenne selon le BPI plutôt que la pire douleur, comme prévu au protocole.
- La comparaison avec le placebo constitue une limite importante puisqu'une étude comparative aurait pu être réalisée avec la thérapie conventionnelle.
- Le paramètre d'évaluation principal est une mesure biochimique, ce qui est déploré. Les fractures auraient été un paramètre à résonance clinique significative. De plus, l'évaluation du paramètre d'évaluation principal a lieu à 24 semaines, ce qui est court pour une maladie chronique.
- Les paramètres d'évaluation secondaires clés ont été amendés après que les investigateurs ont eu accès aux données. En outre, le *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC) n'est pas un questionnaire validé pour l'XLH et n'est pas utilisé en clinique.
- Malgré son intérêt clinique, on ne peut se prononcer sur les fractures considérant la nature exploratoire de ce paramètre ainsi que la faible qualité méthodologique de l'étude.

En ce qui concerne l'innocuité, les principales observations sont les suivantes :

- Des effets indésirables ont été rapportés par 94,1 % des patients du groupe burosumab comparativement à 92,4 % du groupe placebo.
- Les principaux effets indésirables dans le groupe burosumab comparativement au groupe placebo sont les douleurs dorsales (14,7 % contre 9,1 %), les nasopharyngites (13,2 % contre 9,1 %), les abcès dentaires (13,2 % contre 7,6 %), les réactions au site d'injection (11,8 % contre 12,1 %), les céphalées (11,8 % contre 7,6 %), les nausées (10,3 % contre 7,6 %), les étourdissements (10,3 % contre 6,1 %), l'arthralgie (8,8 % contre 24,2 %), la douleur aux extrémités (7,4 % contre 15,2 %) et la douleur oropharyngée (1,5 % contre 10,6 %).
- Quatre patients, deux dans chaque groupe, ont eu des effets indésirables sérieux qui n'étaient pas liés au traitement.
- La néphrocalcinose a augmenté ou diminué chez une proportion similaire de patients dans les deux groupes.
- Aucun anticorps antiburosumab n'a été détecté.

Les résultats à la semaine 96 sont issus de données présentées dans un congrès (Insogna 2019). À partir de la semaine 24, les 2 groupes reçoivent du burosumab en devis ouvert. Ainsi, 89 % des patients ont

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).

suivi les 96 semaines de traitement. Les concentrations plasmatiques de phosphate sont dans les valeurs de la normale de la semaine 48 à 96. Il n'y a pas de nouveaux signaux d'innocuité.

Perspective du clinicien

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre de cliniciens. Les éléments mentionnés proviennent de cette lettre et des cliniciens qu'il a consultés.

Chez les enfants

L'XLH est une maladie ayant des impacts significatifs sur la qualité de vie des patients ainsi que sur celle de leur famille. Chez les enfants ayant une maladie sévère, soit un RSS supérieur ou égal 2, le burosumab est plus efficace que la thérapie conventionnelle pour améliorer les scores radiologiques. Une incertitude demeure toutefois à savoir si tous les enfants doivent être traités au burosumab ou seulement ceux ayant une maladie sévère. Cependant, il est probable qu'en raison du lourd schéma thérapeutique et de l'inobservance qui lui est associée, la grande majorité se retrouverait sous burosumab à la suite de l'aggravation de leur état. En outre, l'absence de donnée chez les 13 à 17 ans est préoccupante puisqu'à cet âge, le renouvellement osseux et la vitesse de croissance sont plus rapides et les besoins en phosphate augmentent.

Les données cliniques actuellement disponibles sont peu informatives quant à la durée optimale de traitement et aux critères d'arrêt. Les cliniciens croient qu'il est acceptable de poursuivre le traitement puisque la cause, soit la mutation du gène PHEX, est toujours présente. Il serait plausible qu'à l'arrêt du traitement, les niveaux de phosphate diminuent et que l'ostéomalacie revienne.

Pour ce qui est de l'innocuité, l'augmentation de la proportion d'abcès dentaires pendant le traitement au burosumab est préoccupante. Les données appuyant l'efficacité à long terme se font attendre. De plus, les cliniciens sont préoccupés par la présence d'anticorps circulant antiburosumab, mais leur impact est inconnu pour l'instant.

Ainsi, pour la population pédiatrique d'un an ou plus, les cliniciens sont d'avis que le burosumab devrait être le traitement de choix puisqu'il permet d'améliorer les manifestations radiographiques, a un schéma posologique moins contraignant et peu d'effets indésirables irréversibles tels que la néphrocalcinose comparativement à la thérapie conventionnelle, ce qui répond au besoin de santé.

Chez les adultes

La population adulte qui bénéficierait d'un traitement au burosumab reste ardue à définir en l'absence de données comparatives. L'effet sur les fractures, un paramètre clinique pertinent, demeure incertain en raison de la nature exploratoire des données disponibles. La durée optimale de traitement est, encore une fois, compliquée à établir en raison de l'absence de données à long terme. Sur la base de ces éléments, il est difficile de savoir si le burosumab répond au besoin de santé.

Perspective du patient

Pendant l'évaluation de ce dossier, l'INESSS a reçu quatre lettres de patients et une lettre du Regroupement québécois des maladies orphelines.

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 symptômes rapportés par les patients ou les parents d'enfants atteints d'XLH sont nombreux. Les plus fréquents sont les douleurs, le retard de croissance et les limitations de mouvements. Ces symptômes interfèrent avec les activités quotidiennes, les activités sociales, ainsi que la capacité à maintenir un lien d'emploi ou une scolarisation. En raison de leur condition et des contraintes associées à la prise de la médication, plusieurs enfants sont stigmatisés à l'école. De plus, plusieurs parents rencontrent des difficultés pour l'administration des doses à l'école, ce qui se solde en un traitement sous-optimal. Quant aux adultes, la majorité prend la thérapie conventionnelle afin de réduire leurs symptômes.

La lourdeur du schéma posologique de la thérapie conventionnelle est grandement déplorée. Certains parents rapportent que les activités familiales doivent être prévues en fonction de l'horaire de prise des médicaments. Plusieurs parents doivent se lever toutes les nuits afin d'administrer une dose de phosphate à leur enfant. Cela a un impact significatif sur la qualité de vie de toute la famille. La thérapie conventionnelle est aussi un fardeau financier pour les patients ou leur famille puisque certains produits ne sont pas couverts par leur assurance. La fréquence des suivis médicaux représente aussi un fardeau pour le patient et sa famille.

À cela s'ajoute la peur des effets indésirables irréversibles de la thérapie conventionnelle, particulièrement la néphrocalcinose et l'hyperparathyroïdie. Les patients ayant reçu le burosumab, principalement au cours d'une étude clinique, rapportent peu d'effets indésirables, une réduction des douleurs et une amélioration de leur qualité de vie. Les patients et leur famille aimeraient donc avoir accès à des médicaments à prise moins fréquente et aux effets indésirables moindres.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Hypophosphatémie liée au chromosome X (XLH) chez les enfants

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du burosumab est démontrée pour le traitement de XLH chez les enfants âgés d'un an ou plus.

Motifs de la position unanime

- Dans une étude de bonne qualité réalisée sur les enfants de 1 à 12 ans ayant un RSS égal ou supérieur à 2, le burosumab est plus efficace que la thérapie conventionnelle pour améliorer le RGI-C, un score radiologique évaluant le rachitisme. Cet effet se maintient au moins pendant 64 semaines. Pour les enfants ayant un RSS inférieur à 2, l'efficacité du burosumab n'a cependant pas été évaluée.
- Les concentrations plasmatiques de phosphate et de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sont plus élevées dans le groupe burosumab que dans le groupe thérapie conventionnelle.
- Le profil d'innocuité est acceptable. Notons toutefois une augmentation de la fréquence d'abcès dentaires par rapport à celle observée dans le cas de la thérapie conventionnelle.
- Les données sur l'efficacité et l'innocuité à long terme sont limitées, notamment quant aux risques associés au développement d'anticorps neutralisants. Après la fermeture des plaques de croissance, le RSS n'est plus une mesure radiologique adéquate et l'ampleur de l'efficacité du burosumab est donc incertaine.
- En raison de la simplification du schéma thérapeutique et de son efficacité pour réduire le

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).

rachitisme, le burosumab comble un besoin de santé.

Hypophosphatémie liée au chromosome X (XLH) chez les adultes

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du burosumab n'est pas démontrée pour le traitement de l'XLH chez les adultes.

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

Motifs de la position majoritaire

- L'étude est jugée de faible qualité méthodologique en raison des nombreux amendements apportés au protocole au cours de l'étude. De plus, le niveau de preuve est considéré comme faible, et ce, malgré le devis en double insu, puisqu'une étude avec un comparateur actif aurait pu être réalisée.
- Le paramètre d'évaluation principal est de nature biochimique plutôt que clinique, ce qui est une limite importante. De plus, ce paramètre est mesuré sur une courte durée pour une maladie chronique.
- Le burosumab permet d'atteindre des concentrations plasmatiques de phosphate dans les limites de la normale lorsque mesuré au milieu de l'intervalle thérapeutique chez un nombre significativement plus important de patients comparativement au placebo. Ce paramètre nous renseigne peu sur l'impact clinique du burosumab.
- Le profil d'innocuité est acceptable. Notons encore une fois que la fréquence d'abcès dentaires est préoccupante.
- Les données de qualité de vie sont peu informatives en raison des amendements apportés au cours de l'étude et des questionnaires utilisés.
- Le burosumab répond partiellement au besoin de santé en simplifiant le schéma thérapeutique.

Motifs de la position minoritaire

- Ce faible niveau de preuve pourrait néanmoins être jugé acceptable dans le cadre d'une maladie rare.
- La concentration de phosphate est un proxy permettant d'évaluer l'impact de certaines maladies osseuses.
- Le profil d'innocuité est acceptable.
- Les données disponibles, bien que comportant des limites, montrent que la qualité de vie ne semble pas se détériorer.
- Le burosumab répond partiellement au besoin de santé en simplifiant le schéma thérapeutique.

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

Le prix de vente garanti d'une fiole de 10 mg, 20 mg et 30 mg de burosumab est respectivement de 4 992,29 \$, 9 984,58 \$ et 14 976,87 \$. En tenant compte d'une posologie de 0,8 mg/kg par injection sous-cutanée, à raison d'une injection toutes les deux semaines, son coût annuel de traitement varie de 129 800 à 648 998 \$. Son calcul repose sur le poids médian d'un enfant âgé de 1 an (9,4 kg) et 17 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).

(59,4 kg). Il est supérieur à celui des suppléments de calcitriol, dont le coût varie de 171 à 1 709 \$, selon le poids (9,4 à 59,4 kg) et la posologie (10 à 40 ng/kg/jour). À noter que la thérapie conventionnelle inclut également un supplément en phosphate.

Du point de vue pharmacoeconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental du burosumab comparativement à la thérapie conventionnelle pour le traitement des enfants atteints d'XLH. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov comportant deux phases. La première phase, pédiatrique, simule l'évolution de la maladie selon 3 états de santé : 2 états décrivant la progression de la maladie selon le score obtenu sur l'échelle RSS, soit $< 1,5$ pour l'état « RSS faible » et $\geq 1,5$ pour l'état « RSS élevé », ainsi que le décès. La deuxième phase, adulte, simule l'évolution de la maladie à partir de 18 ans selon trois états de santé : la présence ou l'absence de fracture ainsi que le décès;
- est réalisée selon un horizon temporel à vie;
- suppose un taux d'abandon du burosumab à partir de 18 ans, basé sur celui observé dans l'étude d'Insogna;
- s'appuie notamment sur les données cliniques d'études de phase II (Carpenter 2018, Whyte 2019) ainsi que sur celles de l'étude d'Imel pour simuler le passage d'un état de santé à un autre. L'étude de Klop (2017) a également été utilisée afin d'étayer le risque de mortalité additionnel des personnes présentant une fracture après 50 ans;
- inclut, pour les deux états de santé liés au score RSS, des valeurs d'utilité provenant d'études de cas appréciées par un groupe de cliniciens au moyen du questionnaire *EuroQol Group 5-Dimensions* (EQ-5D). Pour ce qui est de la valeur liée à l'état sans fracture et du décrement d'utilité attribuable à la survenue de fracture, ils proviennent quant à eux de la documentation scientifique (Forestier-Zhang 2016 et Kanis 2004). Les patients recevant le burosumab bénéficient également d'un incrément d'utilité, calculé à partir du score WOMAC de l'étude d'Insogna;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts des traitements, du suivi médical, de la prise en charge de la maladie (plus précisément, de la douleur, des atteintes motrices, des chirurgies correctrices et des fractures), ainsi que ceux de la perte de productivité des patients.

Son ratio coût-utilité incrémental s'établit à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné).

Selon l'INESSS, bien que cette analyse respecte les bonnes pratiques de modélisation pharmacoeconomique, une limite structurelle importante a été relevée. Celle-ci repose sur le choix de représenter l'évolution de l'XLH en seulement deux états de santé au cours de la phase pédiatrique, selon que le score sur l'échelle RSS est inférieur ou supérieur à une certaine valeur seuil (1,5). Il en découle une perte de sensibilité à détecter l'effet bénéfique du traitement en raison de la sursimplification du modèle. Une telle approche nécessite également que le choix de la valeur seuil, définissant le succès ou non d'une thérapie, s'appuie sur des évidences cliniques robustes ou sur l'expérience de cliniciens. De plus, les données cliniques (Insogna) étayant la présence ou l'absence de fracture sont empreintes d'une grande incertitude, notamment en raison de leur nature exploratoire et de l'absence de leur obtention avec un comparateur adéquat. Principalement sur la base de ces

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).

éléments, l'INESSS ne peut évaluer adéquatement l'efficacité du burosumab comparativement à la thérapie conventionnelle.

Il s'est toutefois servi du modèle pharmacoéconomique pour traduire, sous la forme de scénarios exploratoires, l'incertitude entourant les paramètres qui ont le plus d'influence sur le ratio coût-utilité incrémental. Parmi les modifications effectuées, on compte les suivantes :

- Évolution de la maladie selon le score RSS : Compte tenu des limites méthodologiques des études de phase II, seule l'étude de phase III a été considérée par l'INESSS. De plus, les probabilités d'obtenir un score RSS faible ou un score RSS élevé ont été modifiées au regard de deux paramètres. Dans un premier temps, les données à 64 semaines ont été utilisées, plutôt que celles à 40 semaines. Dans un deuxième temps, un seuil de 2,5 est retenu, du lieu du 1,5 initial, afin de correspondre au critère de stratification de l'étude de phase III. En raison de la limite touchant au faible nombre d'états de santé, ce changement de seuil a pour effet d'amoinrir la différence d'effet entre le burosumab et la thérapie conventionnelle puisque le passage de l'état RSS élevé à faible, définissant le succès d'un traitement, se ferait plus facilement dans le cas de la thérapie conventionnelle. Cette modification aboutirait donc à une surestimation du ratio.
- Données à long terme : Compte tenu du fait que les données cliniques sur les fractures n'ont pas été retenues, cette phase du modèle proposé par le fabricant n'a pas été considérée. Toutefois, afin d'explorer l'impact au long court sur la qualité de vie des patients recevant ce produit, le modèle décrivant la progression de la maladie selon le score obtenu sur l'échelle RSS a été étendu à tout l'horizon temporel de l'analyse. Dans l'évaluation du burosumab par le NICE (2018), cette approche avait été jugée valide puisque les données de l'étude d'Imel n'étaient pas encore disponibles. Néanmoins, considérant que l'échelle RSS n'est valide que jusqu'à la fermeture des plaques de croissance, l'incertitude de son utilisation sur un horizon temporel à vie demeure importante.
- Valeurs d'utilité liées au traitement : Pour un même état de santé, le fabricant suppose que les patients recevant le burosumab ont une valeur d'utilité plus élevée que ceux recevant la thérapie conventionnelle. En l'absence de données probantes étayant un tel bénéfice, l'INESSS considère plutôt une valeur d'utilité semblable entre les traitements pour un même score sur l'échelle RSS. À noter que le changement de seuil précédemment abordé amène également un changement de ces valeurs d'utilité. L'écart entre l'état RSS faible et RSS élevé étant amoindri à la suite de cette modification, l'effet du produit serait sous-estimé et le ratio surestimé.
- Arrêt du traitement : Le fabricant considère une probabilité d'arrêt de traitement à partir de 18 ans, basée sur les données à 48 semaines de l'étude d'Insogna. Considérant les limites importantes de cette étude clinique et l'incertitude qu'elles génèrent sur l'efficacité du burosumab quant aux fractures, l'INESSS a plutôt considéré que le traitement serait arrêté chez tous une fois la croissance terminée (à 18 ans).
- Poids corporel : Selon le fabricant, le poids des patients retenu aux fins de la détermination des doses, et donc du coût des traitements, correspond au 50^e percentile de la courbe de croissance de la population canadienne; il applique ensuite le même poids durant l'année entière. Bien que l'INESSS soit en accord avec l'utilisation du 50^e percentile, il a préféré considérer l'approche d'une prise de poids évolutive en cours d'année, laquelle est jugée plus représentative de la situation clinique.

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).

Comme mentionné précédemment, l'ampleur de l'effet entre le burosumab et la thérapie conventionnelle est hautement incertaine en raison du faible nombre d'états de santé et de l'absence de données cliniques sur les fractures. Pour traduire cette incertitude, l'INESSS a retenu trois scénarios exploratoires, avec les résultats suivants :

- Scénario optimiste : Considérant une stabilisation de la maladie sur tout l'horizon temporel une fois le traitement arrêté, le ratio coût-utilité incrémental est inférieur à 2 306 372 \$/QALY gagné.
- Scénario alternatif : Considérant une atténuation de 10 % sur l'effet du burosumab une fois le traitement arrêté, le ratio coût-utilité incrémental est inférieur à 3 628 741 \$/QALY gagné.
- Scénario pessimiste : En restreignant l'horizon temporel à 18 ans, compte tenu de l'absence de données d'efficacité du burosumab sur les fractures, le ratio coût-utilité incrémental est inférieur à 9 459 791 \$/QALY gagné.

Ces ratios estimés constituent des mesures imparfaites et, en l'absence de données valides sur les fractures et d'un modèle permettant de capturer adéquatement l'effet des interventions, l'INESSS ne peut pas apprécier l'efficacité du burosumab pour le traitement de l'XLH. Notons que le coût de traitement par ce médicament est jugé très important. Sur un horizon temporel à vie, le coût moyen non actualisé en médicament serait de 6,2 M\$ par patient et correspond à 17 ans de traitement. De plus, selon le plus optimiste des scénarios, à savoir celui qui considère une stabilisation de la maladie après 18 ans, un gain maximal de 3,5 QALY non actualisés pourrait être observé par rapport à la thérapie conventionnelle.

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

Afin de poser le diagnostic, un test génétique recherchant une mutation de gène PHEX est effectué sur les patients n'ayant pas déjà de descendance familiale identifiée. La Cp FGF23 est dosée chez tous les patients. Le dosage du FGF23 total est actuellement fait au CHUM ou hors Québec puisqu'il n'y a pas de centre désigné. À la connaissance de l'INESSS, il n'est actuellement pas possible de doser le iFGF23 hors étude clinique. Toutefois, aucun de ces tests n'est inscrit dans le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (état de situation FGF23; INESSS 2019).

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant; elle vise le remboursement du burosumab pour le traitement des enfants atteints d'XLH. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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).
--

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Population 1-17 ans au Québec (en millions sur 3 ans)	1,50, 1,51 et 1,52	1,50, 1,51 et 1,52
Taux de prévalence de l'XLH	1 pour 25 000 personnes	1 pour 25 000 personnes
Taux de diagnostic (sur 3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	86 %, 89 % et 90 %
Proportion de patients assurés par le régime public d'assurance médicaments	■ %	28 %
Proportion de patients recevant les premières doses en établissement de santé	s. o.	100 %
Nombre de personnes à traiter à la RAMQ (sur 3 ans)	■, ■ et ■	14, 14 et 15 ^a
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du burosumab (sur 3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	60 %, 75 % et 85 %
COÛT DES TRAITEMENTS		
Nombre de doses administrées en établissement de santé lors de l'amorce du burosumab	s. o.	6
Coût moyen annuel de traitement ^b		
Burosumab	■ \$	335 952 \$
Thérapie conventionnelle	■ \$	545 \$

s. o. : Sans objet; XLH : Hypophosphatémie liée au chromosome X.

a Il est attendu que le nombre d'enfants commençant un traitement (en établissements) soit ■ à celui estimé par le fabricant (en ambulatoire). Toutefois, à la suite de la période d'instauration du traitement, l'INESSS suppose que seuls 28 % de ceux-ci continueront de le recevoir par le régime public d'assurance médicaments de leur parent.

b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Le coût de traitement au burosumab est basé sur le coût moyen annuel observé dans le modèle pharmacoéconomique.

Selon le fabricant, le traitement de ■ patients sur trois ans engendrerait un impact budgétaire net de ■ \$ sur le budget de la RAMQ.

D'après l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié un ensemble de valeurs et celles présentées ci-après ont le plus d'effet sur les résultats :

- Proportion de personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments : Le fabricant considère que tous les patients seraient assurés par ce régime et qu'ils recevraient le burosumab en milieu ambulatoire. Toutefois, compte tenu de son mode d'administration, l'INESSS estime qu'il s'administrerait en contexte ambulatoire après son amorce en établissements de santé. Selon les données de la RAMQ, la proportion des personnes âgées de 1 à 17 ans assurées par le régime public d'assurance médicaments (celui de leur parent) serait de 28 %, plutôt que 100 % comme le suppose le fabricant. Cette modification a un impact à la baisse sur les estimations.
- Parts de marché du burosumab : Compte tenu des enjeux d'observance et de persistance à la thérapie conventionnelle ainsi que de l'effet bénéfique du burosumab sur des paramètres radiologiques cliniquement adéquats, les parts de marché retenues par le fabricant ont été jugées sous-estimées. Celles-ci ont été rehaussées à 60 %, 75 % et 85 % aux années 1, 2 et 3, respectivement. Cette modification a un impact à la hausse sur les estimations.
- Nombre de doses administrées en établissement de santé à l'amorce du burosumab : Selon les experts consultés, une supervision pendant l'administration des premières doses du traitement par un clinicien serait nécessaire. Ainsi, en moyenne, il est attendu que les six premières doses 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).

produit seraient administrées en milieu hospitalier. Une analyse de sensibilité a été réalisée sur ce paramètre, soit l'administration de seulement deux doses en milieu hospitalier.

Impacts budgétaires de l'inscription de Crysvida^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des enfants atteints d'hypophosphatémie liée au chromosome X (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	2 296 221 \$	713 586 \$	525 999 \$	3 535 806 \$
Nombre de personnes	30	9	7	46
RAMQ ^a	2 077 786 \$	3 480 292 \$	4 233 489 \$	9 791 567 \$
Nombre de personnes	8	11	13	13 ^b
IMPACT NET				
Établissements	2 296 221 \$	713 586 \$	525 999 \$	3 535 806 \$
RAMQ ^c	2 061 630 \$	3 459 115 \$	4 208 611 \$	9 729 355 \$
Total	4 357 851 \$	4 172 701 \$	4 734 610 \$	13 265 162 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			11 583 238 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			16 600 931 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle tous les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte du fait que deux doses, plutôt que six, seraient administrées en milieu hospitalier à l'amorce du traitement.

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un taux de prévalence de l'hypophosphatémie liée au chromosome de 1 pour 20 000 personnes.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 3,5 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé, et de 9,7 M\$ sur celui de la RAMQ, dans les trois premières années suivant l'inscription du burosumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 46 patients recevraient leurs premières doses en établissement au cours de ces années et que 13 d'entre eux seraient assurés par le régime public d'assurance médicaments.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'inscription du burosumab, dont le coût de traitement individuel est très élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 4 421 721 \$ pour le traitement d'environ 15 personnes, dont 11 sont assurées par le régime public d'assurance médicaments. Pour mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer pour permettre l'inscription du médicament. De plus, bien que la majorité de la dépense en burosumab n'ait pas lieu en établissements de santé, il convient de rappeler que ceux-ci ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'inscription de nouvelles thérapies sur la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

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).

Coût d'opportunité lié à l'inscription du burosumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 4 421 721 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de l'hypophosphatémie liée au chromosome X	294 781 \$ en coût additionnel moyen par patient	15 personnes ^a
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	72 \$/heure	61 413 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	68 841 \$/place	64 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	59 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	239 \$/jour	18 501 jours

a Parmi celles-ci, 11 sont assurées par le régime public d'assurance médicaments.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de ne pas inscrire le burosumab sur les listes des médicaments pour le traitement des enfants atteints d'hypophosphatémie liée au chromosome X.

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

Motifs de la position unanime

- Chez les enfants de 1 à 12 ans ayant un RSS égal ou supérieur à 2, le burosumab est plus efficace que la thérapie conventionnelle pour améliorer le RGI-C. Pour les enfants ayant un RSS inférieur à 2, l'efficacité du burosumab demeure inconnue.
- Le profil d'innocuité est acceptable. Cependant, l'augmentation de la fréquence d'abcès dentaires comparativement à la thérapie conventionnelle est préoccupante.
- Les données sur l'efficacité et l'innocuité à long terme sont limitées.
- Aucune donnée de qualité de vie n'était disponible durant l'évaluation.
- Le burosumab comble une partie du besoin de santé en réduisant le rachitisme et en simplifiant le schéma thérapeutique par rapport à la thérapie conventionnelle.
- L'efficience du burosumab n'a pu être évaluée adéquatement pour le traitement de l'XLH, compte tenu de la limite structurelle du modèle et de la faiblesse des données cliniques étayant l'effet du traitement sur les fractures. Toutefois, les résultats d'analyses exploratoires montrent qu'elle ne serait pas une stratégie efficace comparativement à la thérapie conventionnelle.
- Son remboursement engendrerait des coûts de 3,5 M\$ sur le budget des établissements de santé et de 9,7 M\$ sur celui de la RAMQ, dans les trois premières années.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du burosumab pour le traitement de l'XLH chez les enfants ne constitue pas

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).

une décision responsable, juste et équitable.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Chaque réduction de 1 % du prix du burosumab diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 132 784 \$.
- Advenant une entente d'inscription pour le burosumab, l'indication reconnue proposée pour le traitement des enfants atteints d'XLH serait la suivante :
 - ◆ pour le traitement des personnes atteintes d'hypophosphatémie liée au chromosome X.

Lors de la demande initiale, la personne doit :

- avoir un diagnostic confirmé par
 - une mutation du gène PHEX
 - ou
 - une mutation du gène PHEX chez un membre de la famille immédiate et un dosage plasmatique du facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23) supérieur à la normale;
- et
- avoir un *Thacher Rickets Severity Score* (RSS) supérieur ou égal à 2;
- et
- être âgée d'au moins 12 mois et de moins de 18 ans;
- et
- avoir des plaques de croissance non fusionnées.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin doit :

- fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'amélioration d'au moins un point sur le *Radiographic Global Impression of Change* (RGI-C) par rapport aux radiographies précédant le début du traitement;
- et
- confirmer que les plaques de croissance sont non fusionnées. Une preuve radiologique devra être fournie sur demande.

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 90 mg de burosumab toutes les 2 semaines. Advenant la poursuite du traitement chez des personnes de 18 ans et plus n'ayant pas terminé leur croissance, comme documenté par des plaques de croissances non fusionnées, la dose maximale recommandée sera de 90 mg de burosumab toutes les 4 semaines.

La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, et coll.** Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2018 ;378(21):1987-98.

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).

- **Forestier-Zhang L, Watts L, Turner A, et coll.** Health-related quality of life and a cost-utility simulation of adults in the UK with osteogenesis imperfecta, X-linked hypophosphatemia and fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11(1):160.
- **Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et coll.** Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(7):435-55.
- **Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, et coll.** Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393(10189):2416–27.
- **Insogna KL, Briot K, Imel EA, et coll.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial evaluating the efficacy of burosumab, an anti-FGF23 antibody, in adults with X-linked hypophosphatemia: week 24 primary analysis. *J Bone Miner Res* 2018;33(8):1383–93.
- **Insogna KL, Portale AA, Briot K, et coll.** Long-term safety and improvement in clinical outcomes in the phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of burosumab, an anti-FGF23 antibody, in adults with X-linked hypophosphatemia (XLH). *ASBMR 2019.Orlando*.
- **Kanis JA, Johnell O, Oden A, et coll.** The risk and burden of vertebral fractures in Sweden. *Osteoporos Int* 2004;15(1):20-6.
- **Klop C, van Staa TP, Cooper C, et coll.** The epidemiology of mortality after fracture in England: variation by age, sex, time, geographic location, and ethnicity. *Osteoporos Int* 2017;28(1):161-8.
- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Burosumab for treating X-linked hypophosphataemia in children and young people, 2018. [En ligne. Page consultée le 01 décembre 2019]: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst8/resources/burosumab-for-treating-xlinked-hypophosphataemia-in-children-and-young-people-pdf-1394907605701>.
- **Scheinman SJ, Carpenter T, Drezner MK.** Hereditary hypophosphatemic ricket and tumor-induced osteomalacia. *UpToDate*. Octobre 2019.
- **Whyte MP, Carpenter TO, Gottesman GS, et coll.** Efficacy and safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019: S2213-8587(18)30338-3.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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).