

## PROCYSBI<sup>MC</sup> – Cystinose néphropathique

Avis transmis au ministre en août 2018

**Marque de commerce :** Procysbi

**Dénomination commune :** Cystéamine (bitartrate de)

**Fabricant :** Horizon Pharma

**Forme :** Capsule longue action

**Teneurs :** 25 mg et 75 mg

### Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – Avec conditions

---

#### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Procysbi<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de la cystinose néphropathique, si la condition suivante est respectée et selon l'indication reconnue pour le paiement proposée.

#### Condition

- Atténuation du fardeau économique.

#### Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement des patients atteints de cystinose néphropathique confirmée par la présence d'une mutation sur le gène CTNS.

La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois. Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique défini par un taux de cystine intra-leucocytaire  $\leq 2$  nanomoles d'hémicystine par milligramme de protéine à au moins un dosage par année. Trois dosages d'hémicystine doivent être réalisés, à intervalle de trois à quatre mois, au cours de l'année.

#### À l'intention du public

La cystinose néphropathique est une maladie génétique très rare qui touche 1 personne sur 100 000 à 1 personne sur 200 000. Elle est dégénérative et entraîne des conséquences graves sur la santé, notamment une insuffisance rénale sévère, un déséquilibre entre les électrolytes et l'eau contenus dans le corps, un retard de croissance, du rachitisme, une atteinte oculaire et des troubles neuromusculaires. Ces manifestations mènent à une mort prématurée. Actuellement, aucun traitement ciblant la cause de la maladie n'est inscrit aux listes des médicaments. Jusqu'à tout récemment, une formulation de cystéamine (Cystagon<sup>MC</sup>) pour administration toutes les 6 heures était disponible par l'entremise d'un programme d'accès spécial de Santé Canada, puisqu'elle n'est pas commercialisée au Canada.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Plusieurs études portant sur la cystéamine ont été analysées afin de déterminer l'effet de ce traitement sur l'évolution naturelle de la cystinose néphropathique. Malgré leur faible niveau de preuve, ces études laissent croire que la cystéamine pourrait permettre de retarder l'apparition des complications associées à la cystinose néphropathique. De plus, l'expérience des médecins dans ce domaine, et ce, depuis plusieurs années, tend à confirmer ce bénéfice.

L'évaluation de l'efficacité de Procysbi<sup>MC</sup>, une formulation de cystéamine administrée toutes les 12 heures, repose principalement sur une étude dont la qualité est acceptable. Les résultats de cette étude montrent que l'efficacité de Procysbi<sup>MC</sup> pour faire diminuer ou pour maintenir le taux de cystine dans les globules blancs en dessous d'une valeur cible n'est pas inférieure à celle de Cystagon<sup>MC</sup>.

Le coût de traitement avec Procysbi<sup>MC</sup> est très élevé. Étant donné que les bénéfices de ce médicament ne peuvent être adéquatement quantifiés par rapport à l'absence de traitement, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) n'a pu être évalué. Par ailleurs, l'INESSS estime que durant les trois prochaines années, Procysbi<sup>MC</sup> entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 13,4 millions de dollars sur le budget de la RAMQ pour le traitement de ces patients.

Le contexte des traitements pour les maladies rares est particulier. Comme il y a peu de patients atteints par ces maladies, il est plus difficile de réaliser des études de bonne qualité. L'INESSS est sensible à cette réalité et évalue les médicaments pour les maladies rares en prenant en compte ce contexte. Cependant, puisque les ressources en santé sont limitées, il est obligé d'émettre des recommandations pour que celles-ci soient investies de façon responsable, afin d'aider le plus de patients possible. Puisque le prix de Procysbi<sup>MC</sup> est très élevé, l'INESSS juge qu'il serait plus responsable que le fabricant contribue à la diminution du fardeau économique sur le système de santé.

## Évaluation

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Procysbi<sup>MC</sup> est une formulation à libération prolongée de bitartrate de cystéamine, qui se présente sous forme de microbilles encapsulées dans un enrobage gastrorésistant. La cystéamine est un aminothiols qui permet la déplétion de la cystine accumulée dans le lysosome des cellules. Procysbi<sup>MC</sup> est indiqué « pour le traitement de la cystinose néphropathique ». Il s'agit de sa première évaluation par l'INESSS.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

#### Contexte de la maladie

La cystinose est une maladie métabolique héréditaire à transmission autosomique récessive extrêmement rare. Elle est liée au dysfonctionnement de la cystinosine, une protéine de transport lysosomale encodée par le gène CTNS, ayant pour fonction d'expulser la cystine (un acide aminé) du lysosome vers le cytoplasme de la cellule. Sans cette protéine, des cristaux de cystine s'accumulent dans les lysosomes de l'ensemble des cellules de l'organisme et entraînent des lésions cellulaires évolutives dans divers tissus et organes. Plus de 100 mutations du gène CTNS ont été répertoriées, expliquant

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

l'hétérogénéité clinique de la maladie, particulièrement au regard de la gravité et de la vitesse de progression des symptômes. Trois formes cliniques de cystinose ont été décrites selon l'âge d'apparition des premiers symptômes : la forme infantile classique ou néphropathique, la forme intermédiaire ou juvénile plus tardive et la forme de l'adulte ou bénigne, très rare, et souvent uniquement oculaire. Environ 95 % des patients sont atteints de la forme néphropathique. L'incidence de la maladie est estimée entre 0,5 et 1 cas pour 100 000 naissances vivantes (Baumner 2018, Besouw 2014, Elmonem 2016). Le nombre de personnes atteintes de cystinose néphropathique est estimé à près de 100 au Canada, dont approximativement 35 à 40 au Québec.

Les enfants atteints de cystinose néphropathique semblent en bonne santé à la naissance. Les premiers symptômes apparaissent au cours de la première année de vie, en général entre 4 et 6 mois. Ils se caractérisent par un retard structuro-pondéral et un syndrome polyuro-polydipsique secondaires à un syndrome tubulaire proximal généralisé, appelé syndrome de Fanconi. Ce dernier est également associé à des perturbations hydroélectrolytiques généralement sévères. Un rachitisme vitamino-résistant apparaît entre 6 et 12 mois et une atteinte oculaire est également précoce (2 à 4 ans). En l'absence de traitement, une insuffisance rénale apparaît puis évolue spontanément vers le stade terminal entre 9 et 12 ans (Emma 2014, Servais 2015). Une transplantation rénale s'avère alors nécessaire. Bien que cette dernière permette de guérir le syndrome de Fanconi, elle n'atténue pas pour autant l'ostéodystrophie rénale et n'a aucun effet sur les nombreuses complications extrarénales qui surviennent plus tardivement dans la deuxième ou la troisième décennie de vie, notamment l'hypothyroïdie, le diabète, les retards pubertaires ou l'hypogonadisme, la faiblesse et l'atrophie musculaires, les troubles de la déglutition, les complications gastro-intestinales, l'atteinte du système nerveux central et une possible dégradation cognitive. Finalement, la maladie se caractérise par la mort prématurée (Baumner 2018).

La prise en charge de la cystinose néphropathique est à la fois symptomatique et étiologique. Les objectifs du traitement symptomatique consistent à maintenir un bon équilibre hydroélectrolytique, à limiter la polyuro-polydipsie, à retarder l'insuffisance rénale ainsi qu'à fournir une bonne nutrition et une supplémentation adéquate en carnitine, vitamines et minéraux. Dans certains cas, une thérapie hormonale est requise ainsi que des traitements spécifiques aux complications extrarénales. Le traitement étiologique de la maladie repose quant à lui sur l'administration de cystéamine (Elmonem 2016, Goodyer 2011, Servais 2015). L'objectif est d'obtenir et de maintenir un taux de cystine intraleucocytaire inférieur à 1 nanomole (nmol) d'hémicystine par milligramme (mg) de protéine (Baumner 2018). Actuellement, la cystéamine à libération immédiate (Cystagon<sup>MC</sup>) n'est pas commercialisée au Canada et n'est pas inscrite sur les listes des médicaments. Jusqu'à tout récemment, les patients pouvaient recevoir ce médicament par l'entremise d'un programme d'accès spécial de Santé Canada.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude de phase III RP103-03 (Langman 2012, EMA 2013), complétée par l'étude de prolongation RP103-04 (Langman 2014, monographie de Procysbi<sup>MC</sup>), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Il est à noter que le comparateur utilisé dans ces études est Cystagon<sup>MC</sup>, dont la valeur thérapeutique n'a jamais été évaluée par l'INESSS. Par conséquent, une évaluation de la pertinence et de l'efficacité relative de la cystéamine à libération immédiate comme traitement de la cystinose néphropathique a également été réalisée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

### Cystéamine à libération prolongée (Procysbi<sup>MC</sup>)

L'étude RP103-03 est un essai multicentrique de non-infériorité, en chassé-croisé, à répartition aléatoire et à devis ouvert, qui comporte deux périodes de traitement de trois semaines. Elle compare l'efficacité et l'innocuité de Procysbi<sup>MC</sup> à celles de Cystagon<sup>MC</sup> chez 43 personnes de 6 ans ou plus atteintes de cystinose néphropathique. Pour être admissibles, les sujets devaient recevoir préalablement un traitement d'entretien avec Cystagon<sup>MC</sup> à une dose stable permettant de maintenir un taux de cystine intraleucocytaire inférieur ou égal à 2 nmol d'hémicystine par mg de protéine. Les patients ont été répartis pour recevoir, dans une première séquence, Procysbi<sup>MC</sup> administré toutes les 12 heures ou Cystagon<sup>MC</sup> administré toutes les 6 heures, puis, dans une deuxième séquence, l'autre option de traitement. La dose initiale de Procysbi<sup>MC</sup> correspondait à 70 % de la dose de Cystagon<sup>MC</sup>, mais elle pouvait être ajustée en fonction de la tolérance au traitement et du taux de cystine intraleucocytaire, jusqu'à atteindre 100 % de celle-ci. L'administration d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et d'autres médicaments visant à réduire l'acidité gastrique n'était pas autorisée lorsque les patients prenaient Procysbi<sup>MC</sup>, sauf en cas de troubles gastriques intolérables, selon le jugement de l'investigateur.

Le paramètre d'évaluation principal est le taux de cystine intraleucocytaire. Le critère de non-infériorité est satisfait si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95,8 % de la différence entre les groupes est inférieure à 0,3 nmol d'hémicystine par mg de protéine. Les principaux résultats sont présentés au tableau suivant.

#### **Principaux résultats d'efficacité de l'étude RP103-03 (EMA 2013)**

<b>Paramètre d'efficacité<sup>a</sup></b>	<b>Procysbi<sup>MC</sup></b>	<b>Cystagon<sup>MC</sup></b>	<b>Différence (IC95,8 %) valeur p</b>
<b>POPULATION PER PROTOCOLE (N = 39)</b>			
Taux de cystine intraleucocytaire <sup>b,c</sup>	0,44	0,51	0,08 (0,01 à 0,15) p < 0,0001
<b>POPULATION EN INTENTION DE TRAITER (N = 41)</b>			
Taux de cystine intraleucocytaire <sup>b,c</sup>	0,74	0,53	-0,21 (-0,48 à 0,06) p < 0,001

IC95,8 % : Intervalle de confiance à 95,8 %.

a Résultats de l'analyse corrigée pour l'erreur de calcul survenue au laboratoire, ayant entraîné une diminution de 25 % de toutes les concentrations de cystine intraleucocytaire.

b Moyenne des moindres carrés.

c Exprimé en nmol d'hémicystine par mg de protéine.

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

- Cette étude pourrait correspondre à un niveau de preuve élevé, mais elle comporte plusieurs faiblesses méthodologiques.
- L'étude porte sur un faible nombre de sujets et elle est de très courte durée.
- Elle n'a pas été réalisée à l'insu des sujets et des investigateurs. Bien que le paramètre principal soit objectif, les analyses de qualité de vie et d'innocuité pourraient être affectées.
- L'absence d'interruption de traitement (*wash out period*) entre la phase de préinclusion et les phases expérimentales fait qu'une activité résiduelle de Cystagon<sup>MC</sup> aurait pu persister. Toutefois, la demi-vie de Cystagon<sup>MC</sup> est courte et, par conséquent, cela ne devrait pas avoir affecté les résultats.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- La marge de non-infériorité de 0,3 nmol d'hémicystine par mg de protéine n'est pas basée sur une différence minimale cliniquement importante de la cystine intraleucocytaire, celle-ci n'étant pas établie. Elle a plutôt été déterminée à partir d'une étude qui n'incluait que 7 patients (Dohil 2010) et semble par conséquent arbitraire. Bien que l'effet d'une différence inférieure à la marge de non-infériorité sur les résultats cliniques ne soit pas connu, les experts consultés sont d'avis que l'objectif du traitement étiologique est d'abaisser le taux de cystine intraleucocytaire à un seuil inférieur à 1 nmol d'hémicystine par mg de protéine. Par ailleurs, les principales agences réglementaires ont accepté la limite de non-infériorité choisie.
- La dose de Procysbi<sup>MC</sup> pouvait être modulée afin de parvenir au seuil de 2 nmol d'hémicystine par mg de protéine, ce qui favorise l'atteinte de la non-infériorité.
- Une erreur de calcul significative entraînant une diminution de 25 % de toutes les concentrations de cystine intraleucocytaire soulève des doutes sur la conduite de l'étude. Toutefois, cette erreur a affecté autant les résultats avec Cystagon<sup>MC</sup> qu'avec Procysbi<sup>MC</sup>.
- Bien qu'il s'agisse d'un indicateur intermédiaire d'efficacité, le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat dans le contexte de la cystinose néphropathique.

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

- Cystagon<sup>MC</sup> est jugé adéquat comme comparateur, car il s'agissait du traitement étiologique administré aux patients atteints d'une cystinose néphropathique. Il n'est toutefois pas inscrit sur les listes des médicaments.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci avaient un âge moyen de 11,7 ans. Les taux moyens de filtration glomérulaire et de cystine intraleucocytaire étaient de 86 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et de 0,66 nmol d'hémicystine par mg de protéine, respectivement. Environ 86 % des patients avaient un taux de cystine intraleucocytaire inférieur à 1 nmol d'hémicystine par mg de protéine. La population étudiée est somme toute représentative de celle à traiter au Québec.

Les résultats obtenus chez la population *per protocole* indiquent la non-infériorité de Procysbi<sup>MC</sup> relativement à Cystagon<sup>MC</sup> en termes de diminution du taux de cystine intraleucocytaire. De plus, les résultats de l'analyse réalisée chez la population en intention de traiter confirment l'atteinte de cet objectif. Par ailleurs, les faiblesses méthodologiques décelées dans cette étude sont contrebalancées par l'obtention ou le maintien d'un taux de cystine intraleucocytaire moyen inférieur à 1 nmol d'hémicystine par mg de protéine, ce qui correspond à la valeur cible préétablie dans plusieurs études. Finalement, aucune différence n'a été observée entre les deux formulations de cystéamine pour d'autres paramètres tels que l'observance au traitement et la qualité de vie, mais l'essai n'a pas été conçu dans cette optique.

Quant à l'innocuité, des effets indésirables de tous grades ont été rapportés chez 58 % des patients traités avec Procysbi<sup>MC</sup> comparativement à 32 % de ceux traités avec Cystagon<sup>MC</sup>. Les plus fréquemment mentionnés avec Procysbi<sup>MC</sup> sont les troubles gastro-intestinaux (33 % contre 22 %), y compris les vomissements (19 % contre 12 %), les nausées (16 % contre 7 %) et les douleurs abdominales (9 % contre 0 %). Les effets indésirables non gastro-intestinaux sont également plus fréquents avec Procysbi<sup>MC</sup> (26 % contre 10 %). L'INESSS est d'avis qu'il est difficile de tirer des conclusions sur l'innocuité et la tolérabilité comparatives des deux produits, en raison, notamment, de la très courte durée de l'étude, de son devis ouvert et de l'absence d'administration d'IPP pendant le traitement avec Procysbi<sup>MC</sup>.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

L'étude RP103-04 est une prolongation ouverte et non comparative de l'essai RP103-03 visant à acquérir des données sur l'efficacité et l'innocuité de Procysbi<sup>MC</sup> sur une période d'au moins 36 mois. Tous les patients ayant terminé l'étude de non-infériorité sans violation majeure au protocole étaient admissibles. Au total, 40 des 41 patients admissibles ont accepté d'y participer. De plus, le recrutement a été ouvert à d'autres sous-populations, soit les enfants de moins de 6 ans (n = 14) et les patients ayant subi une transplantation rénale (n = 6). Globalement, le taux moyen de cystine intraleucocytaire s'est maintenu en dessous de la valeur cible de 1 nmol d'hémicystine par mg de protéine chez les patients qui ont poursuivi le traitement (moyenne de 0,54 après 3,75 ans) et il a diminué de façon constante pour atteindre cette valeur chez les patients nouvellement recrutés. Par ailleurs, la fonction rénale des patients a été préservée tout au long de la période étudiée et le score Z de la taille est demeuré stable.

La qualité de vie a été évaluée dans la phase de prolongation à l'aide du questionnaire *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) 4.0, chez les sujets de 18 ans ou moins (Langman 2014). Ce questionnaire est reconnu, mais il n'a pas été validé spécifiquement pour la cystinose néphropathique. De façon générale, une amélioration du score total ainsi que de ceux liés aux domaines social et scolaire, par rapport aux valeurs initiales documentées dans l'étude RP103-03, a été observée lors de la première visite. Cette amélioration de la fonctionnalité s'est maintenue tout au long de l'étude. L'INESSS est d'avis que, sans groupe comparateur, il appert toutefois difficile de tirer des conclusions de ces analyses. Finalement, bien que tous les patients aient subi des effets indésirables, aucun nouveau signal d'innocuité n'a été relevé durant l'étude de prolongation. Les principaux effets indésirables sont les troubles gastro-intestinaux (88 %), les nausées (70 %), les céphalées (35 %), les infections des voies respiratoires supérieures (23 %) et les diarrhées (20 %).

#### Cystéamine à libération immédiate

La valeur thérapeutique de la cystéamine à libération immédiate, telle que Cystagon<sup>MC</sup>, n'a jamais été évaluée par l'INESSS. Par conséquent, une recension exhaustive des écrits scientifiques portant sur ce traitement a été réalisée afin de l'apprécier. Trente-huit études ayant pour objectif d'estimer l'effet de la cystéamine à libération immédiate sur des paramètres cliniques d'intérêt (insuffisance rénale terminale, greffe rénale, diabète, hypothyroïdie, croissance, trouble neuromusculaire, fonction cognitive et décès) ont été repérées. Parmi celles-ci, seulement 12 études ont été retenues pour notre analyse, car une comparaison avec un groupe témoin était présente : 10 sont des séries de cas rétrospectives (Brodin-Sartorius 2012, Broyer 2008, Gagnadoux 1998, Gahl 2007, Greco 2010, Gultekingil Keser 2014, Kimonis 1995, Markello 1993, Nestorova 2015, Sonie 2005), une correspond à une étude de cohorte prospective avec une comparaison avec des témoins historiques (Vaisbich 2010), et la dernière est une étude transversale (Viltz 2013). Les effectifs inclus étaient de 21 à 147 patients, selon l'étude. Notons que les mêmes patients pouvaient se retrouver dans plusieurs études. Dans la majorité des cas, les comparaisons ont été effectuées entre un groupe traité de façon « adéquate » à la cystéamine, par rapport à un groupe traité de façon « inadéquate », ou par rapport à un groupe non traité à la cystéamine. La définition du caractère adéquat du traitement variait selon les études et prenait en compte des paramètres tels que l'âge d'instauration de la cystéamine, le nombre d'années de traitement à la cystéamine, l'observance au traitement ou le niveau de cystine intraleucocytaire.

De façon générale, les résultats de ces études semblent indiquer que la survenue des complications associées à la cystinose néphropathique, notamment l'insuffisance rénale terminale, le diabète, l'hypothyroïdie et les troubles neuromusculaires, serait retardée et que l'espérance de vie serait

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

améliorée chez les patients traités adéquatement à la cystéamine, comparativement à ceux qui n'ont pas été traités ou l'ont été de façon inadéquate. À cet égard, certaines études montrent des différences statistiquement significatives entre les groupes. Toutefois, ces résultats sont issus d'études observationnelles de très faible niveau de preuve en raison de la nature même de leur devis (absence d'affectation aléatoire du traitement, absence de procédures d'insu, risque  $\beta$  non contrôlé, plan statistique non détaillé ou inexistant) et celles-ci présentent des biais méthodologiques importants. Dans ce cas, une valeur p significative indique que la différence entre les groupes n'est pas due au hasard, mais les facteurs confusionnels qui sont très fréquents et qui ne sont généralement pas maîtrisés dans les études observationnelles font qu'il est difficile d'attribuer la différence à l'intervention examinée. Autrement dit, il existe d'autres facteurs susceptibles d'influencer les résultats de ce type d'étude.

Dans le cas des études examinées, le facteur de confusion le plus important est l'époque où le patient a été diagnostiqué. En effet, les patients diagnostiqués avant l'introduction de la cystéamine (1980) se retrouvent généralement dans les groupes non traités ou traités de façon inadéquate, tandis que ceux diagnostiqués après 1980 se retrouvent dans les groupes traités de façon adéquate. La prise en charge de la maladie et de ses comorbidités s'est améliorée depuis les 60 dernières années, notamment grâce à l'introduction de certains médicaments et au perfectionnement de plusieurs interventions (diagnostic précoce, maintien de l'équilibre hydroélectrolytique, administration d'indométacine ou d'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, supplémentation en vitamines et en carnitine, prévention du rachitisme, amélioration de la prise en charge de l'insuffisance rénale terminale et de l'après-greffe). Malheureusement, ces éléments n'ont pas été pris en considération dans ces études, ce qui rend très délicate l'interprétation des résultats. De plus, les patients non traités ou traités de façon inadéquate sont probablement plus vieux au moment de l'analyse que ceux traités de façon adéquate. Cela peut également avoir influencé les résultats, notamment en ce qui concerne le pourcentage plus élevé de comorbidités dans ces groupes, étant donné que leur apparition est liée à l'âge. Ajoutons à cela la définition d'« adéquatement traité », qui varie considérablement entre les études et accroît l'incertitude associée aux résultats. Par ailleurs, aucune information n'est donnée sur le type de mutation présente sur le gène CTNS. Il est maintenant connu que certaines mutations peuvent engendrer un meilleur pronostic. De surcroît, la petite taille de certains échantillons limite la portée des conclusions. Finalement, étant donné la nature rétrospective des études, les données ont été recueillies à partir des dossiers des patients. Une grande hétérogénéité interpatients ou interépoques est probable. Par conséquent, une très grande incertitude entoure ces résultats.

En somme, l'INESSS est conscient de la difficulté d'obtenir des études de niveau de preuve élevé dans le contexte d'une maladie rare. Force est de constater qu'aucune étude clinique comparative de haut niveau de preuve portant sur l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de la cystéamine à libération immédiate n'est disponible. Selon les données historiques, il y a 50 à 60 ans, les patients atteints de cystinose néphropathique vivaient en général moins de 20 ans. Aujourd'hui, leur espérance de vie est estimée entre 25 et 40 ans (Elmonem 2016). Le report de la survenue des manifestations morbides de la maladie et l'amélioration de l'espérance de vie sont multifactoriels. L'amélioration générale de la prise en charge globale de la maladie, dont la cystéamine fait partie intégrante, en est responsable. Bien que, selon les études disponibles, il soit impossible d'isoler l'effet de la cystéamine des autres composantes et de quantifier l'ampleur du bénéfice qui pourrait lui être attribuable, l'INESSS estime que l'ensemble des données et l'expérience acquise au Québec avec cette molécule depuis plusieurs décennies laissent

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

croire que ce traitement aurait un rôle à jouer dans l'amélioration du pronostic des patients atteints de cystinose néphropathique. Ces conclusions sont par ailleurs corroborées par un consensus d'experts qui soutient qu'une utilisation rigoureuse de la cystéamine chez les patients atteints de cystinose néphropathique permet de retarder la survenue des complications associées à la maladie (Emma 2014). Compte tenu de tous ces éléments, l'INESSS est d'avis que les données disponibles sont satisfaisantes pour reconnaître les bénéfices cliniques de la cystéamine.

### **Besoin de santé**

Aucun médicament n'est actuellement inscrit aux listes des médicaments pour le traitement étiologique de la cystinose néphropathique. Seules les complications de la maladie peuvent être traitées. Jusqu'à récemment, Cystagon<sup>MC</sup> était disponible au Canada, ce qui n'est plus le cas. Par conséquent, l'accès à un traitement étiologique comblerait un besoin de santé très important.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que Procysbi<sup>MC</sup> satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la cystinose néphropathique.

#### **Motifs de la position unanime**

- Malgré les faiblesses méthodologiques présentes dans l'étude RP103-03, les données évaluées indiquent que Procysbi<sup>MC</sup> est non inférieur à Cystagon<sup>MC</sup> pour abaisser ou pour maintenir un taux de cystine intraleucocytaire en dessous de la valeur cible.
- Procysbi<sup>MC</sup> permet de maintenir à long terme un taux de cystine intraleucocytaire inférieur à 1 nmol d'hémicystine par mg de protéine.
- Les effets indésirables que ceux que Procysbi<sup>MC</sup> provoque sont importants particulièrement ceux d'ordre gastro-intestinaux, mais ce traitement semble tolérable pour certains patients. Il est toutefois difficile de comparer l'innocuité et la tolérabilité des deux formulations de cystéamine.
- Les données cliniques appuyant la reconnaissance de la valeur thérapeutique de la cystéamine à libération immédiate sont de faible niveau de preuve, mais elles sont considérées comme acceptables dans le contexte de cette maladie rare.
- Bien qu'il soit impossible d'isoler l'effet de la cystéamine des autres composantes de la prise en charge de la maladie et de quantifier l'ampleur du bénéfice qui pourrait y être attribuable, les données d'études observationnelles ainsi que l'expérience acquise par les cliniciens depuis des décennies laissent croire que ce traitement pourrait jouer un rôle dans le report de la survenue des complications et l'amélioration du pronostic vital des patients atteints de cystinose néphropathique observés dans les 40 à 50 dernières années.
- Procysbi<sup>MC</sup> constitue une option de traitement d'une maladie pour laquelle aucun traitement étiologique n'est inscrit aux listes des médicaments. Il répondrait à un besoin clinique très important pour les patients atteints de cystinose néphropathique.

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

Le prix de vente garanti des capsules de 25 mg et de 75 mg de Procysbi<sup>MC</sup> est de 10,35 \$ et de 31,05 \$, respectivement. Le coût mensuel de traitement à la dose quotidienne de 1 300 mg/m<sup>2</sup> varie de 6 210 \$ à

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).



26 082 \$ selon une surface corporelle de 0,38 m<sup>2</sup> à 1,60 m<sup>2</sup>. Cette dernière correspond à celle d'un enfant de 6 mois et d'un adulte dans le 25<sup>e</sup> percentile des courbes de croissance, respectivement.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de Procysbi<sup>MC</sup> comparativement à l'absence de traitement de la cystinose néphropathique chez les patients qui débutent leur traitement à 2 ans. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée qui considère l'absence de complication, la présence de complications (insuffisance rénale, diabète et maladie neuromusculaire) ainsi que le décès;
- porte sur un horizon temporel à vie (100 ans);
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude rétrospective de Brodin-Sartorius, effectuée chez des patients qui utilisent ou non la cystéamine à libération immédiate. Le report des complications en faveur de Procysbi<sup>MC</sup>, comparativement à la cystéamine à libération immédiate, est documenté à l'aide d'avis d'experts. Les risques de complications et de décès sont quant à eux extrapolés à partir d'une approche paramétrique;
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir d'une mise en correspondance (*mapping*) des données de qualité de vie obtenues avec le questionnaire PedsQL (Langman 2014) à celles obtenues avec le questionnaire *EuroQol Group 5-dimensional* (EQ-5D) (Khan 2014). De plus, les décréments d'utilité associés aux complications proviennent de différentes publications;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments, du suivi médical ainsi que ceux de la prise en charge des effets indésirables et des complications associées à la maladie. De plus, des coûts en pertes de productivité sont incorporés.

Le ratio coût-utilité incrémental du fabricant s'établit à ■■■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY). Cela repose sur un gain moyen non actualisé de survie globale de ■■■ années, lequel n'est pas appuyé par des données probantes.

Selon l'INESSS, bien que la qualité méthodologique de cette analyse pharmacoéconomique soit correcte, l'interprétation des résultats est jugée hasardeuse. De fait, il ne peut évaluer adéquatement l'efficacité de Procysbi<sup>MC</sup> puisqu'aucune donnée comparative fiable entre la cystéamine, qu'elle soit à libération immédiate ou prolongée, et l'absence de traitement n'est disponible. Il s'est toutefois servi du modèle pharmacoéconomique pour produire des scénarios exploratoires, qui tiennent compte des valeurs les plus probables pour chacun des paramètres ou de l'incertitude entourant des paramètres qui ont de l'influence sur le ratio coût-utilité incrémental. Parmi les modifications effectuées, on compte les suivantes :

- Avantages cliniques additionnels par rapport à la cystéamine à libération immédiate : Des bienfaits en faveur de Procysbi<sup>MC</sup> sont incorporés dans la modélisation du fabricant, justifiés notamment par une meilleure observance avec la nouvelle formulation. Toutefois, puisque l'INESSS dispose d'une étude de non-infériorité entre les deux formulations et qu'il n'a pas répertorié de données fiables sur une observance améliorée, une équivalence d'efficacité est plutôt considérée.
- Dose de Procysbi<sup>MC</sup> : Il est supposé que la dose moyenne correspondrait à environ 70 % de celle de la formulation à libération immédiate. Toutefois, selon la monographie de produit et les experts consultés, la dose initiale de Procysbi<sup>MC</sup> devrait être la même que celle de la formulation à

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

libération immédiate. Ainsi, la dose retenue a été fixée à 1 300 mg/m<sup>2</sup>, telle qu'elle est présentée dans la monographie de produit comme dose de maintenance.

- Surface corporelle : Le fabricant a considéré la surface corporelle selon l'âge observée dans l'étude de Langman (2012), qui est plus basse que celle de la population en général. L'INESSS reconnaît que la surface corporelle des patients atteints de cystinose néphropathique pourrait être légèrement inférieure à celle de la population en général, mais il a, pour sa part, utilisé les courbes de croissance du *Center for Disease Control and Prevention* (2000) pour les personnes au 25<sup>e</sup> percentile. De fait, selon les experts consultés, considérant le suivi serré des patients et l'amélioration de la pratique clinique, la réduction serait plus faible que celle supposée par le fabricant.
- Horizon temporel : Compte tenu du fait que ces patients ont une espérance de vie réduite par rapport à celle de la population en général et que plusieurs d'entre eux décèdent au début de la 3<sup>e</sup> décennie selon les experts, un horizon temporel de 30 ans a été considéré afin de réduire l'incertitude associée à l'extrapolation au long terme des bénéfices cliniques.
- Valeur d'utilité : Il est supposé par le fabricant que les enfants atteints de cystinose néphropathique sans complication auraient une qualité de vie basée sur les préférences qui s'apparente à la parfaite santé, ce qui n'est pas appuyé par des données probantes. D'autres sources de la littérature, qui documentent notamment la valeur d'utilité chez des adolescents sans problème de santé particulier, sont considérées par l'INESSS (Wu 2010, Mansson 2014). Il en découle que la valeur d'utilité de l'état sans complication est plus basse que celle considérée par le fabricant.
- Diabète : Selon les experts, le diabète a peu d'impact sur l'état de santé des patients atteints de cystinose néphropathique, car peu d'entre eux subiront les complications de cette maladie à long terme en raison de leur espérance de vie réduite. De plus, compte tenu du fait que peu de sujets reçoivent un diagnostic de diabète dans l'étude de Brodin-Sartorius, l'INESSS a exclu cette complication de la modélisation. Cette modification est la seule qui réduit légèrement le ratio.

Comme mentionné précédemment, l'ampleur de l'effet entre la cystéamine et l'absence de traitement sur les différents paramètres cliniques est hautement incertaine, principalement en ce qui concerne la survie globale. Puisque celle modélisée est jugée comme étant surestimée, l'INESSS a retenu trois scénarios. Considérant les modifications explicitées plus haut et une perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux, les résultats sont les suivants :

- Scénario optimiste : Considérant un gain de survie globale non actualisé de 9,34 ans, le ratio coût-utilité différentiel est de 1,1 M\$/QALY gagné.
- Scénario avec un gain de survie globale plus faible : Considérant un gain de survie globale non actualisé de 6,84 ans, le ratio coût-utilité différentiel est de 1,4 M\$/QALY gagné.
- Absence de gain de survie globale : Le ratio coût-utilité différentiel atteint 3,4 M\$/QALY gagné. En d'autres termes, Procysbi<sup>MC</sup> est une option beaucoup plus coûteuse, pour des bénéfices cliniques modestes.

Sur la base de ces analyses exploratoires, Procysbi<sup>MC</sup> ne serait pas une option thérapeutique efficiente comparativement à l'absence de traitement; la perspective adoptée a peu d'effet sur le résultat. Il est important de rappeler que les ratios estimés constituent des mesures imparfaites de l'efficacité et qu'en l'absence de meilleures données cliniques, l'INESSS ne peut pas apprécier adéquatement cet aspect pour Procysbi<sup>MC</sup> dans le traitement de la cystinose néphropathique. Notons que le coût de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

traitement avec ce médicament est important. En se basant sur la survie moyenne observée en l'absence de gain de survie globale (environ 23 ans), qui constitue le scénario où la durée de traitement est la plus courte, son coût moyen actualisé par patient serait de 4,6 M\$.

**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)**

**Analyse d'impact budgétaire**

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant, visant le remboursement de Procysbi<sup>MC</sup> pour le traitement de la cystinose néphropathique. 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.

**Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire**

Paramètres	Fabricant	INESSS
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>		
Nombre de Québécois atteints de cystinose néphropathique (3 ans)	35, 36 et 36	35, 36 et 36
Proportion de patients assurés avec la RAMQ	█ %	70 %
Nombre total de personnes à traiter (3 ans)	█, █ et █	25, 25 et 25
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>		
Parts de marché de Procysbi <sup>MC</sup> (3 ans)	█ %, █ % et █ %	75 %, 75 % et 75 %
<b>COÛT DES TRAITEMENTS</b>		
Surface corporelle moyenne (m <sup>2</sup> )	█	1,43
Observance au traitement	█ %	85 %
Coût annuel moyen par personne traitée avec Procysbi <sup>MC</sup>	█ \$	234 365 \$

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de █ patients, un impact budgétaire net sur 3 ans de █ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois modifié un ensemble de valeurs. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Parts de marché de Procysbi<sup>MC</sup> : Selon l'INESSS, elles seront plus élevées au cours des deux premières années, car il suppose que la formulation à libération immédiate n'est plus accessible par le biais du programme d'accès spécial. Toutefois, à la troisième année, ses parts de marché pourraient être plus faibles que celles prédites par le fabricant, compte tenu du fait que certains patients refuseraient d'être traités pour différentes raisons et que d'autres ne seraient pas en mesure de tolérer Procysbi<sup>MC</sup>. Globalement, cela augmente l'impact budgétaire.
- Surface corporelle moyenne : Le fabricant a utilisé celle de la population de l'étude de Langman (2012), dont la moyenne d'âge est de 12 ans. L'INESSS a plutôt considéré les courbes de croissance des personnes au 25<sup>e</sup> percentile du *Center for Disease Control and Prevention* et a supposé qu'une personne tous les deux ans serait nouvellement atteinte de cystinose néphropathique. La dernière hypothèse s'appuie sur le fait que l'incidence de cette maladie serait de 1 cas par 160 000 naissances (Cystinose-Québec) et qu'il y a eu 83 900 naissances en 2017 (Institut de la Statistique du Québec, 2018). Ainsi, la surface corporelle moyenne incorporée dans

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

l'analyse est plus élevée que celle retenue par le fabricant, car une bonne proportion des personnes atteintes seraient d'âge adulte. Cela accroît les coûts.

**Impacts budgétaires de l'inscription de Procysbi<sup>MC</sup> à la Liste des médicaments pour le traitement de la cystinose néphropathique (INESSS)**

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
RAMQ <sup>a</sup>	4 452 943 \$	4 452 943 \$	4 452 943 \$	13 368 829 \$
Nombre de personnes	19	19	19	19 <sup>b</sup>
<b>IMPACT NET<sup>c</sup></b>				
RAMQ	4 474 812 \$	4 474 812 \$	4 474 812 \$	13 424 436 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles <sup>d</sup>			6 495 415 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés <sup>e</sup>			17 100 775 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre. Ce nombre peut être légèrement plus élevé, dans la mesure où un patient décède et est remplacé par un cas incident.
- c Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un nombre plus faible de Québécois atteints de cystinose néphropathique (25) et d'une proportion moindre de patients assurés avec la RAMQ (54 %), pour un total de 14 patients par année.
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un nombre plus élevé de Québécois atteints de cystinose néphropathique (40) et d'une observance au traitement plus élevée de 95 %.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 13,4 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription de Procysbi<sup>MC</sup>. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 19 patients seraient traités au cours de ces années.

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

L'inscription de Procysbi<sup>MC</sup>, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 4,5 M\$ pour le traitement de 19 personnes. Afin de 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 afin de permettre l'inscription du médicament.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

**Coût d'opportunité lié à l'inscription de Procysbi<sup>MC</sup> – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 4 474 812 \$**

Comparaison		
<b>Coûts en médicaments</b>		
Traitement de la cystinose néphropathique	235 516 \$ en coût additionnel moyen par patient	19 personnes
<b>Coûts en soins de santé</b>		
Équivalent en nombre d'heures pour des soins infirmiers à domicile	69 \$/heure	64 852 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	61 418 \$/place	73 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$/lit	66 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	228 \$/jour	19 626 jours

**Perspective du patient**

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues des patients ou des groupes de patients au cours de l'évaluation.

La cystinose néphropathique étant une maladie dégénérative atteignant particulièrement le rein dans les premières années de vie, les patients qui y sont confrontés ainsi que leurs proches aidants doivent s'astreindre à des interventions thérapeutiques contraignantes. Ils doivent souvent se lever plusieurs fois par nuit pour l'administration de médicaments ou de suppléments, pour boire ou pour uriner, ce qui nuit grandement à leur qualité de vie. Cela est sans compter l'alimentation qui doit être surveillée de très près pour éviter les carences et certaines complications, et qui se fait parfois à l'aide d'une sonde gastrique. À l'adolescence, l'observance à la cystéamine est difficile, d'autant plus que ce traitement provoque l'apparition d'halitose et d'odeurs corporelles très désagréables, sans oublier les autres effets indésirables, particulièrement d'ordre gastro-intestinal. Par conséquent, la très grande majorité des patients mentionnent qu'ils avaient extrêmement hâte d'essayer Procysbi<sup>MC</sup>, qui s'administre deux fois par jour au lieu de quatre fois par jour comme Cystagon<sup>MC</sup>. Pour certains, ce traitement a amélioré substantiellement leur qualité de vie. Mais pour beaucoup d'autres, il n'a fait que compliquer considérablement leur vie. Ces derniers mentionnent qu'ils n'avaient aucun effet indésirable avec Cystagon<sup>MC</sup>, mais qu'ils ne peuvent tolérer Procysbi<sup>MC</sup>. Les parents de jeunes enfants spécifient qu'ils doivent tout de même se lever la nuit pour prodiguer des soins et que ce traitement n'a pas amélioré leur qualité de vie. Ils estiment que Procysbi<sup>MC</sup> peut être intéressant pour les adolescents qui le tolèrent, mais qu'il n'est pas du tout adapté aux jeunes enfants. Certains d'entre eux insistent sur le fait qu'il complique même énormément leur vie, en raison des restrictions alimentaires. D'autres espéraient que Procysbi<sup>MC</sup> atténue les odeurs corporelles désagréables engendrées par la cystéamine, mais ce ne fut pas du tout le cas. Ils sont de plus outrés du prix exorbitant de ce traitement. Tous soulignent avec force qu'ils voudraient que Cystagon<sup>MC</sup> soit encore accessible et que les patients aient le choix entre les deux traitements. Certains sont terrifiés à l'idée de ne plus avoir accès à Cystagon<sup>MC</sup> et implorent Santé Canada d'intervenir afin de le rendre disponible, du moins pour les patients qui ne tolèrent pas Procysbi<sup>MC</sup>.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

### **Perspective du clinicien**

La cystinose néphropathique est une maladie dégénérative incurable. Afin de retarder le plus possible la survenue de l'insuffisance rénale terminale et des autres complications extrarénales, les patients qui en sont atteints doivent avoir une prise en charge adéquate et globale de la maladie, y compris l'administration de la cystéamine, le seul traitement étiologique existant. Pour que son effet soit optimal, il doit être commencé le plus tôt possible, soit dès l'apparition des premiers symptômes, et son observance doit être rigoureuse la vie durant. Malgré l'absence d'étude de niveau de preuve élevé, ce traitement est utilisé depuis plusieurs décennies et, selon leur expérience, il a modifié substantiellement l'évolution de la maladie et a contribué à l'amélioration de l'espérance de vie des patients. Selon eux, l'arrivée de Procysbi<sup>MC</sup>, qui s'administre seulement deux fois par jour et qui est avéré non inférieur à Cystagon<sup>MC</sup> pour maintenir les taux de cystine intraleucocytaires à des valeurs adéquates, a créé de grandes attentes chez les patients. De fait, ce traitement a amélioré grandement la qualité de vie de bon nombre de patients et de proches aidants. Toutefois, plusieurs patients ne tolèrent pas du tout Procysbi<sup>MC</sup>, et ce, même en diminuant les doses, en raison notamment des problèmes gastro-intestinaux qu'il provoque. Jusqu'à tout récemment, Cystagon<sup>MC</sup> était disponible par l'entremise d'un programme d'accès spécial. Malheureusement, les patients ne peuvent plus y avoir accès et sont effrayés à l'idée de devoir prendre Procysbi<sup>MC</sup>. Plusieurs d'entre eux pensent qu'ils devront arrêter de prendre de la cystéamine dans ces conditions, car leur qualité de vie est trop affectée. Il est donc impératif qu'ils puissent avoir accès aux deux formulations et que le traitement puisse être individualisé selon la tolérance ou la préférence des patients.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas aux exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite aux listes des médicaments.

Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle et l'existence de la mesure du patient d'exception. Le médecin peut être appelé à faire cette demande si la patiente le souhaite et s'il juge qu'il s'agit du meilleur traitement disponible pour cette dernière. La demande est alors étudiée par la RAMQ et la décision rendue est individualisée sur la base des conditions établies par règlement.

Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources qui en résultent et qui ont des conséquences directes sur les soins. Dans ce contexte, ils considèrent qu'un suivi étroit de la condition clinique du patient et de l'observance de celui-ci au traitement est requis.

### **Perspective du citoyen**

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les évaluations en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable devant des données de qualité modeste quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aiguës.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux patients et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un type autre que scientifique. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'État doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du contribuable; ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité, alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures rendant possible le débat démocratique : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal : le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre-ensemble qui assume la diversité.

C'est dans cette perspective que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive, de même que sur différents éléments issus d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux quant aux traitements en oncologie ainsi qu'à la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. La perspective citoyenne n'est pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants. Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération en termes de représentation et d'information, ce point de vue doit être construit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et informé.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé est considérée comme une valeur importante. De plus, les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. Cependant, cet « accès raisonnable » exige la prise en compte des ressources disponibles, il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. Il ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines; néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence le fait que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et la disponibilité de l'information pavent la voie au respect de décisions

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

### 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 d'inscrire Procysbi<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de la cystinose néphropathique, si une mesure d'atténuation du fardeau économique est mise en place.

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

#### Motifs de la position unanime

- Procysbi<sup>MC</sup> permet de maintenir à long terme un taux de cystine intraleucocytaire inférieur à 1 nmol d'hémicystine par mg de protéine et il est non inférieur à Cystagon<sup>MC</sup>.
- Procysbi<sup>MC</sup> provoque des effets indésirables importants.
- Bien qu'elles soient de très faible niveau de preuve, l'ensemble des données cliniques laissent croire que la cystéamine à libération immédiate pourrait jouer un rôle dans l'amélioration du pronostic vital des patients atteints de cystinose néphropathique observée dans les 40 à 50 dernières années; l'ampleur du bénéfice attribuable à ce traitement ne peut toutefois être quantifiée.
- Procysbi<sup>MC</sup> constitue une option de traitement d'une maladie pour laquelle aucun traitement étiologique n'est inscrit aux listes des médicaments. Il répondrait à un besoin clinique très important pour les patients atteints de cystinose néphropathique.
- L'efficacité de Procysbi<sup>MC</sup> n'a pu être évaluée adéquatement, compte tenu de la faiblesse des données cliniques comparatives. Toutefois, les résultats d'analyses exploratoires montrent qu'il ne serait pas une stratégie efficace comparativement à l'absence de traitement.
- Des coûts d'environ 13,4 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant son inscription.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments, et dans une perspective de justice distributive, l'inscription de Procysbi<sup>MC</sup> constituerait une décision responsable, juste et équitable, si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique. De plus, son inscription à la section des médicaments d'exception s'avère garante d'un usage approprié.

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Chaque réduction du prix de 1 % de la cystéamine à libération prolongée diminue l'impact budgétaire net sur 3 ans de 133 588 \$.
- Les patients étaient jusqu'à tout récemment traités avec Cystagon<sup>MC</sup>, par le biais du programme d'accès spécial de Santé Canada. Son coût de traitement annuel, calculé à partir du prix unitaire obtenu auprès d'un établissement de la province de Québec, était de ■■■ \$ pour un adulte dans le 25<sup>e</sup> percentile des courbes de croissance (1,60 m<sup>2</sup>). Ainsi, pour obtenir un coût équivalent, une réduction substantielle d'environ ■■■ % du prix des comprimés de Procysbi<sup>MC</sup> est requise.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).



Considérant que le principal avantage associé à cette nouvelle formulation de cystéamine est sa fréquence d'administration réduite, le prix de Procysbi<sup>MC</sup> n'est pas justifié et devrait être considérablement réduit afin qu'il devienne juste et équitable de le rembourser.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bäumner S, Weber LT.** Nephropathic Cystinosis: Symptoms, treatment, and perspectives of a systemic disease. *Front Pediatr* 2018;6:58.
- **Besouw MT, Levtschenko EN.** Improving the prognosis of nephropathic cystinosis. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014;7:297-302.
- **Brodin-Sartorius A, Tête MJ, Niaudet P, et coll.** Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney Int* 2012;81(2):179-89.
- **Broyer M, Tête MJ, Guest G, et coll.** Outcome of cystinosis after 20 years of age. A study of the Enfants-Malades series. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1907-23.
- **Centers for Disease Control and Prevention.** Clinical growth charts. 2000. [En ligne. Page consultée le 26 juin 2018]: [https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical\\_charts.htm](https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm).
- **Cystinose-Québec.** Causes. [En ligne. Page consultée le 27 juin 2018]: <http://www.cystinose.ca/causes.html>.
- **Dohil R, Fidler M, Gangoiti JA, et coll.** Twice-daily cysteamine bitartrate therapy for children with cystinosis. *J Pediatr* 2010;156(1):71-5.e1-3.
- **Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, et coll.** Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:47.
- **Emma F, Nesterova G, Langman C, et coll.** Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29 Suppl 4:iv87-94.
- **European Medicines Agency (EMA).** CHMP assessment report for mercaptamine (Procysbi). EMEA/H/C/002465. 27 juin 2013. Disponible à: <http://www.ema.europa.eu>.
- **Gagnadoux MF, Tête MJ, Broyer M.** Prévention des complications hépatospléniques de la cystinose par la cystéamine (Cystagon®). *Méd Chir Dig* 1998;27:155-6.
- **Gahl WA, Balog JZ, Kleita R.** Nephropathic cystinosis in adults: natural history and effects of oral cysteamine therapy. *Ann Intern Med* 2007;147(4):242-50.
- **Greco M, Brugnara M, Zaffanello M, et coll.** Long-term outcome of nephropathic cystinosis: a 20-year single-center experience. *Pediatr Nephrol* 2010;25(12):2459-67.
- **Goodyer P.** The history of cystinosis: lessons for clinical management. *Int J Nephrol* 2011;2011:929456.
- **Gultekingil Keser A, Topaloglu R, Bilginer Y, et coll.** Long-term endocrinologic complications of cystinosis. *Minerva Pediatr* 2014;66(2):123-30.
- **Institut de la Statistique du Québec.** Coup d'oeil sociodémographique. avril 2018. [En ligne. Page consultée le 27 juin 2018]: <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/population-demographie/bulletins/coupdœil-no65.pdf>.
- **Khan KA, Petrou S, Rivero-Arias O, et coll.** Mapping EQ-5D utility scores from the PedsQD generic core scales. *Pharmacoeconomics* 2014;32(7):693-706.
- **Kimonis VE, Troendle J, Rose SR, et coll.** Effects of early cysteamine therapy on thyroid function and growth in nephropathic cystinosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(11):3257-61.
- **Langman CB, Greenbaum LA, Grimm P, et coll.** Quality of life is improved and kidney function preserved in patients with nephropathic cystinosis treated for 2 years with delayed-release cysteamine bitartrate. *J Pediatr* 2014;165(3):528-33.e1.
- **Langman CB, Greenbaum LA, Sarwal M, et coll.** A randomized controlled crossover trial with delayed-release cysteamine bitartrate in nephropathic cystinosis: effectiveness on white blood cell cystine levels and comparison of safety. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(7):1112-20.
- **Mansson O, Sernert N, Rostgard-Christensen L, et coll.** Long-term clinical and radiographic results after delayed anterior cruciate ligament reconstruction in adolescents. *Am J Sports Med*;2014;43(1):138-45.
- **Markello TC, Bernardini IM, Gahl WA.** Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. *N Engl J Med* 1993;328(16):1157-62.
- **Monographie de PROCYSBI<sup>MC</sup>** – Capsules de cystéamine à libération retardée. 7 juin 2017. 37 pages.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Nesterova G, Williams C, Bernardini I, et coll.** Cystinosis: renal glomerular and renal tubular function in relation to compliance with cystine-depleting therapy. *Pediatr Nephrol* 2015;30(6):945-51.
- **Pharmacy Checker.com.** Cystagon price comparaisons – select product. [En ligne. Page consultée le 27 juin 2018]: <https://www.pharmacychecker.com/brand/cystagon-prices>.
- **Servais A, Goizet C, Bertholet-Thomas A, et coll.** La cystinose chez l'adulte: une maladie systémique. *Nephrol Ther* 2015;11(3):152-9.
- **Sonies BC, Almajid P, Kleta R, et coll.** Swallowing dysfunction in 101 patients with nephropathic cystinosis: benefit of long-term cysteamine therapy. *Medicine (Baltimore)* 2005;84(3):137-46.
- **Vaisbich MH, Koch VH.** Report of a Brazilian multicenter study on nephropathic cystinosis. *Nephron Clin Pract* 2010;114(1):c12-8.
- **Viltz L, Trauner DA.** Effect of age at treatment on cognitive performance in patients with cystinosis. *J Pediatr* 2013;163(2):489-92.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).