

STRENSIQ^{MC}

Hypophosphatasie

Avis transmis au ministre en août 2020

Marque de commerce : Strensiq

Dénomination commune : Asfotase alfa

Fabricant : Alexion

Forme : Solution injectable sous-cutanée

Teneurs : 40 mg/ml (0,45 ml, 0,7 ml et 1 ml) et 100 mg/ml (0,8 ml)

Refus d'inscription (hypophosphatasie forme juvénile)

Inscription – Avec conditions (hypophosphatasie forme périnatale ou infantile)

RECOMMANDATION – HYPOPHOSPHATASIE FORME JUVÉNILE

L'institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Strensiq^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des adultes atteints d'hypophosphatasie (HPP) de forme juvénile, car la valeur thérapeutique n'est pas démontrée.

RECOMMANDATION – HYPOPHOSPHATASIE FORME PÉRINATALE OU INFANTILE

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Strensiq^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des enfants atteints d'HPP de forme périnatale ou infantile, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement des enfants atteints d'hypophosphatasie de forme périnatale ou infantile.

Lors de la demande initiale, la personne doit :

- avoir un diagnostic confirmé par une analyse mutationnelle du gène ALPL;
et
- avoir une atteinte osseuse grave associée à une altération importante de la fonction respiratoire en raison d'une déformation de la cage thoracique;
et
- être âgée de 3 ans ou moins.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 6 mois.

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).

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'amélioration de la fonction respiratoire.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période de 12 mois.

Les autorisations sont données pour une dose maximale de 6 mg/kg/semaine.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'asfotase alfa est une glycoprotéine recombinante humaine qui correspond à une copie modifiée de la phosphatase alcaline humaine non tissu-spécifique, une enzyme qui joue un rôle essentiel notamment dans la formation et le maintien des os en bonne santé. L'asfotase alfa est indiqué pour le « traitement enzymatique substitutif chez des patients ayant reçu un diagnostic confirmé d'hypophosphatasie survenue pendant l'enfance ». Il s'agit de la troisième évaluation de Strensiq^{MC} par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

- Juin 2016 [Avis de refus – Valeur thérapeutique](#)
(hypophosphatasie périnatale, infantile ou juvénile)
- Décembre 2016 [Avis de refus](#) (hypophosphatasie périnatale ou infantile)
[Avis de refus – Valeur thérapeutique](#) (hypophosphatasie juvénile)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'HPP est une maladie métabolique héréditaire à transmission autosomique, dominante ou récessive, rare dans ses formes les plus graves. Elle est caractérisée par une ostéopathie entraînant une déminéralisation osseuse due à un déficit de l'activité de la phosphatase alcaline non tissu-spécifique. La prévalence de cette maladie au Canada serait de l'ordre de 1/100 000 pour les formes les plus graves (Fraser 1957). Toutefois, elle est plus élevée au Japon et chez les mennonites vivant au Canada. À la connaissance de l'INESSS, environ cinq personnes seraient formellement connues comme étant atteintes d'HPP au Québec.

En raison de la multiplicité des mutations génétiques en cause, la maladie présente une variabilité clinique très importante allant de la forme létale à la naissance sans minéralisation osseuse, à une forme caractérisée par la chute prématurée des dents sans atteinte osseuse. On en distingue six formes en fonction de l'âge à l'apparition des symptômes menant au diagnostic. Généralement, plus les manifestations de la maladie surviennent tôt, plus la morbidité et le taux de mortalité sont importants. Les différentes formes d'HPP sont les suivantes :

- La forme prénatale bénigne se manifeste par des symptômes osseux dans la période prénatale, mais son évolution est particulièrement favorable.
- La forme périnatale se caractérise par une quasi-absence d'os. La survie est rare.

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).

- La forme infantile apparaît avant l'âge de 6 mois. Elle provoque notamment du rachitisme, une hypotonie et un retard de croissance, souvent accompagnés d'hypercalcémie, de néphrocalcinose, d'épilepsie et de craniosynostose. Selon Whyte (2013), le risque de mortalité est élevé en présence de complications respiratoires. En effet, environ 50 % des patients meurent d'une insuffisance respiratoire et d'une infection provoquée par l'altération de la fonction respiratoire à la suite d'une déformation de la cage thoracique, qui peut comprimer les poumons.
- La forme juvénile survient dans la petite enfance ou l'adolescence. Elle est caractérisée notamment par de l'ostéomalacie, des malformations squelettiques, une petite taille et des troubles de la démarche.
- Les deux formes adultes se caractérisent comme suit : l'une se manifeste notamment par des fractures de stress, des douleurs aux cuisses, une chondrocalcinose ou une ostéo-arthropathie et l'autre, par la chute prématurée des dents définitives, sans autre atteinte osseuse (forme odontologique).

Besoin de santé

La mortalité et la morbidité peuvent être importantes chez les enfants qui souffrent d'HPP, particulièrement des formes périnatale ou infantile. Le traitement de toutes les formes de la maladie se résume au soulagement des symptômes, à des mesures de soutien ou à des soins palliatifs et à certaines interventions chirurgicales. Pour les formes les plus graves, un médicament pouvant prévenir ou retarder la progression des complications de l'HPP en ciblant sa cause sous-jacente, sans toutefois causer d'effets indésirables significatifs, comblerait un besoin de santé majeur.

Analyse des données

Évaluations antérieures

L'INESSS avait reconnu la valeur thérapeutique de l'asfotase alfa pour le traitement de l'HPP de forme périnatale ou infantile en s'appuyant sur la réévaluation des publications de Whyte (2012 et janvier 2016). Il s'est montré particulièrement sensible aux bienfaits observés chez de jeunes enfants atteints des formes périnatale ou infantile de la maladie, qui présentent une insuffisance respiratoire à la suite d'une déformation de la cage thoracique et dont le pronostic vital est sombre.

Lors de l'évaluation de décembre 2016, basée principalement sur les publications de Whyte (2012, janvier 2016 et juin 2016), l'INESSS n'a pas reconnu la valeur thérapeutique de l'asfotase alfa pour le traitement de l'HPP de forme juvénile, particulièrement pour les motifs suivants :

- Les publications analysées étaient de faible niveau de preuve et l'évaluation de l'efficacité a principalement reposé sur des paramètres radiologiques, alors que des paramètres cliniques devraient être privilégiés chez cette population.
- Des incertitudes subsistaient, entre autres, quant au besoin ou non d'administrer l'asfotase alfa durant toute la vie.
- Des préoccupations étaient présentes quant à l'innocuité de l'asfotase alfa.

Par conséquent, la réévaluation actuelle porte seulement sur la forme juvénile.

Évaluation actuelle (forme juvénile)

Dans les présents travaux, l'INESSS a réexaminé l'étude de Whyte (juin 2016), complétée par des données de prolongation sous forme de présentation orale (Whyte 2017). Une nouvelle étude, celle de

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

Kishnani (2019) a été considérée pour l'évaluation de la valeur thérapeutique de l'asfotase alfa pour le traitement de l'HPP de forme juvénile.

La publication de Whyte rapporte des résultats d'un essai de phase II de comparaison de dose, à devis ouvert d'une durée de 6 mois et de sa prolongation d'une durée de 60 mois. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'asfotase alfa comme traitement de l'HPP. Pour certaines comparaisons, il inclut un groupe contrôle de témoins historiques provenant d'une base de données sur l'évolution naturelle de la maladie. La population traitée était constituée de 13 enfants, âgés de 6 à 12 ans, atteints des formes infantile ou juvénile de la maladie. Ces patients devaient notamment avoir une radiographie caractéristique de l'HPP, du rachitisme, une concentration plasmatique de phosphatase alcaline (ALP) inférieure aux limites ajustées selon l'âge et une concentration plasmatique de pyridoxal-5'-phosphate (PLP) d'au moins deux fois la limite supérieure de la normale. Le niveau sanguin de 25-hydroxyvitamine D devait être supérieur ou égal à 20 ng/ml. La croissance ne devait pas être terminée au moment de l'inclusion et les patients ayant pris antérieurement des bisphosphonates étaient exclus.

Après une répartition aléatoire, les enfants ont reçu l'asfotase alfa par injection sous-cutanée à la dose de 6 mg/kg/semaine ou de 9 mg/kg/semaine pendant six mois. Parmi ceux-ci, 12 ont participé à la phase de prolongation pendant laquelle la dose administrée a été de 6 mg/kg/semaine jusqu'à 60 mois. Le groupe des témoins était constitué de 16 enfants atteints d'HPP ayant reçu des soins de soutien et dont l'âge et les caractéristiques cliniques devaient ressembler à ceux des enfants traités. Cette cohorte de témoins provient de trois décennies différentes.

Les co-paramètres d'évaluation principaux sont la variation du *Radiographic Global Impression of Change* (RGI-C) et du *Rickets Severity Score* (RSS) à 6 mois, par rapport à l'état initial. Le RGI-C est une échelle 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. Le RSS est 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. Les principaux résultats, obtenus sur la population de l'ensemble d'analyse intégral, 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 (Whyte juin 2016)

Paramètre d'efficacité	Asfotase alfa (n = 13)	Groupe témoin historique (n = 16)	Valeur p
Co-paramètres d'évaluation principaux (à 6 mois)			
Variation au RGI-C ^a (écart-type)	2,2 points (1,7 à 2,7)	0 point	p = 0,0007
Variation au RSS ^b (écart-type)	-1,50 point (-3,5 à -0,5)	0 point (-1,0 à 1,5)	p = 0,0008
Paramètres d'évaluation de la prolongation (à 60 mois)			
Variation au RGI-C ^a	(n = 12) 2,2 points	nd	nd
Variation au RSS ^b (écart-type)	(n = 10) -2,75 points (-5,0 à -0,5)	nd	nd
Variation du pourcentage de la distance de marche au TM6M ^c à 60 mois Valeur p p/r à la valeur de base	(n = 11) 22 % p = 0,0002	s. o.	s. o.

nd : Non disponible; p/r : Par rapport; s. o. : Sans objet.

a Variation médiane du score RGI-C par rapport aux valeurs de base. Ce score radiologique appelé *Radiographic Global Impression of Change* (RGI-C) est une échelle comprenant 7 états (dont le score varie de -3 à 3). Elle permet d'évaluer l'amélioration ou la dégradation des signes radiographiques du rachitisme; le score diminue avec la détérioration de l'ostéomalacie. Aucun seuil de pertinence clinique n'est établi pour ce score.

b Variation médiane du score RSS par rapport aux valeurs de base. Ce score appelé Rickets Severity Score est 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. Aucun seuil de pertinence clinique n'est établi pour ce score.

c Variation du pourcentage de la distance médiane prédite au test de marche à 6 minutes (TM6M) par rapport aux valeurs de base. Ce test mesure la distance qu'une personne est capable de parcourir pendant six minutes sur une surface dure et plane. Plus le score est faible, plus l'atteinte du patient est sévère.

L'interprétation des résultats découlant de cette étude demeure inchangée par rapport à l'évaluation précédente. Les principaux éléments clés relevés sont les suivants :

- Cette étude présente un devis de très faible qualité, même en considérant la rareté de la maladie. Il s'agit d'une étude d'évaluation de doses à laquelle ont été greffés des paramètres cliniques et biochimiques. 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.
- Seulement 8 des 13 enfants présentent une forme juvénile, ce qui correspond à environ 60 % des enfants à l'étude. Il aurait été préférable qu'un plus grand pourcentage d'enfants atteints de cette forme soient inclus dans l'étude.
- Une comparaison non appariée des résultats du groupe traité avec ceux d'une cohorte historique ne permet pas d'évaluer sans biais l'ampleur de l'effet du traitement. De surcroît, les données des patients de la cohorte proviennent de trois décennies différentes, ce qui peut amener un biais de sélection. Les symptômes de la maladie étant très variables, il aurait été plus approprié de cibler des patients qui ont des atteintes semblables. Finalement, cette comparaison avec un groupe contrôle ne s'applique pas aux paramètres secondaires ni à ceux de la prolongation.
- La moitié des enfants ont reçu, pendant les six premiers mois, une dose supérieure à la dose de 6 mg/kg/semaine, recommandée par Santé Canada. Bien que cette augmentation ne semble pas avoir eu d'effet sur les résultats, une incertitude demeure.

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 coparamètres d'évaluation principaux portent sur les changements à la radiographie osseuse. Le score RGI-C est un paramètre d'intérêt pour évaluer l'efficacité de l'asfotase alfa puisqu'il a été validé chez les enfants atteints d'HPP. Toutefois, le score RSS, bien qu'intéressant, semble moins pertinent, car il a été validé pour évaluer le rachitisme alimentaire. L'absence d'évaluation de la qualité de vie, de la gestion de la douleur ou du nombre d'événements osseux constitue une faiblesse importante de l'étude.
- Les données sur le test de marche à 6 minutes (TM6M), un paramètre d'importance en clinique, sont présentées en pourcentage des valeurs prédites, sans mention des distances réelles parcourues, ni des distances de base en valeurs absolues. Il n'est donc pas possible d'apprécier ces résultats en termes de bénéfices fonctionnels.
- Il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses des paramètres d'évaluation principaux et secondaires, ce qui limite leur interprétation. Plusieurs paramètres sont de nature exploratoire.
- Il est possible que la population évaluée soit différente de celle qui serait traitée au Québec. En fait, on connaît peu les caractéristiques des patients atteints de la forme juvénile dans la province. La validité externe de l'étude pourrait donc être compromise.

Pour ce qui est de l'évaluation du RGI-C à 6 mois, une différence entre les groupes de 2,2 points en faveur de l'asfotase alfa est observée. Cette amélioration est statistiquement significative. Cette différence se maintient pendant 24 mois. Toutefois, il est difficile de se prononcer sur un seuil cliniquement significatif du RGI-C, ce seuil n'étant pas bien défini dans la documentation scientifique. Par conséquent, la corrélation entre la variation du score et ses répercussions cliniques n'est pas documentée. Le fabricant propose une amélioration d'au moins 2,0 points afin de définir une récupération substantielle. Les experts considèrent que dans le contexte de cette étude, la variation de 2,2 points n'est pas cliniquement significative, en raison de la présence de plusieurs incertitudes et limites méthodologiques mentionnées précédemment. De plus, bien qu'une corrélation ait été démontrée entre le score RGI-C et un paramètre clinique tel le TM6M (Phillips 2019), les résultats obtenus à ce dernier sont difficilement interprétables. En effet, on ne connaît pas la quantité de mètres parcourus ni l'importance des limitations que présentaient les enfants au début et à la fin de l'étude. Il s'agit également d'un paramètre exploratoire. L'absence d'un groupe comparateur ajoute à l'incertitude puisque les résultats de ce test sont particulièrement sensibles à des facteurs extérieurs, telle la répétition du test. Une corrélation a également été démontrée entre le score RGI-C et le score Z de la taille (Whyte 2018). L'amélioration à ce dernier, observée à 5 ans, est statistiquement significative par rapport aux valeurs de base. Toutefois, les experts considèrent que ce résultat n'est pas cliniquement significatif. Cette différence après 5 ans de traitement est d'environ un score z, ce qui correspond à une augmentation d'uniquement 3,8 cm pour un enfant âgé de 36 mois (WHO 2020). Pour l'ensemble de ces raisons, les bénéfices cliniques que pourrait apporter l'asfotase alfa pour le traitement de l'HPP de forme juvénile chez les enfants âgés de 6 à 12 ans restent à établir.

En ce qui a trait à l'innocuité, tous les patients traités à l'asfotase alfa ont présenté au moins un événement indésirable et la majorité a été considérée par l'investigateur comme non liée au traitement. Le principal effet indésirable est la douleur au site d'injection. La lipodystrophie au site d'injection a été mentionnée par huit patients et cet effet a persisté chez six de ces patients pendant au moins trois ans. Aucun décès ni arrêt du traitement n'est lié à l'asfotase alfa. Aucun cas de néphrocalcinose n'a été signalé. Plusieurs patients ont présenté des anticorps anti-asfotase, mais ceux-ci ne semblent pas compromettre l'efficacité du traitement. Globalement, les effets indésirables sont considérés comme tolérables.

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).

La présentation orale de Whyte (2017) montre les données de suivi à 84 mois de l'étude précédente (Whyte juin 2016). Les résultats, bien qu'exploratoires, suggèrent que les scores RGI-C et RSS ainsi que celui obtenu au TM6M semblent se maintenir jusqu'à 84 mois. Cependant, les mêmes limites que celles mentionnées précédemment s'appliquent à ces données. Le profil d'innocuité est comparable à celui observé à 60 mois.

L'étude de Kishnani rapporte des résultats d'un essai de phase II de comparaison de doses, à devis ouvert d'une durée de 6 mois et de sa prolongation d'une durée de 60 mois. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'asfotase alfa comme traitement de l'HPP. La population traitée était constituée de 19 patients, âgés de 13 à 66 ans, atteints principalement de la forme juvénile de la maladie. Ces patients devaient notamment avoir un taux sérique d'ALP inférieur aux valeurs normales corrigées en fonction de l'âge, un taux plasmatique de PLP correspondant à au moins deux fois la limite supérieure normale et des signes d'ostéopénie ou d'ostéomalacie mis en évidence par les radiographies du squelette. Ils devaient également présenter des signes d'ostéomalacie à la biopsie osseuse.

Après la répartition aléatoire, 13 patients ont reçu l'asfotase alfa par injection sous-cutanée à la dose de 2,1 ou 3,5 mg/kg/semaine et 6 patients ont reçu un placebo, pendant 6 mois. Par la suite, les 19 patients ont participé à une phase de prolongation pendant laquelle ils recevaient tous l'asfotase alfa à la dose de 3,5 mg/kg/semaine pendant 6 autres mois. Finalement, tous les patients ont reçu une dose de 6 mg/kg/semaine pendant la prolongation entre les mois 12 et 60. Les co-paramètres d'évaluation principaux sont la variation des taux plasmatiques de pyrophosphate inorganique (PPI) et de PLP à six mois par rapport aux valeurs de base. Les principaux résultats, obtenus sur la population de l'ensemble d'analyse intégral, 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 de l'étude de Kishnani (2019)

Paramètre d'évaluation	Asfotase alfa 2,1 ou 3,5mg/kg/semaine (n = 13)	Placebo (n = 6)	Valeur p
Co-paramètres d'évaluation principaux			
Variation PLP ^a (ng/ml) à 6 mois (écart-type)	-254,5 (-1467,0 à -17,2) ^b	11,0 (-374,0 à 346,0)	p = 0,0285
Variation PPI ^c (µM) à 6 mois (écart-type)	-2,2 (-4,4 à 0,3) ^b	-0,2 (-6,8 à 1,1)	p = 0,0715
Paramètre d'évaluation secondaire			
Variation de la distance de marche au TM6M (mètre) ^{d,e} à 6 mois (écart-type)	35 (-2 à 182) ^b	(n = 4) -7 (-46 à 113)	p = 0,13 ^f
Paramètres d'évaluation de la prolongation			
Asfotase alfa 6 mg/kg/semaine à partir de 12 mois (n = 16)			
Variation PLP ^a (ng/ml) à 60 mois (écart-type)	-284,1 (-1579,6 à -25,4)		
Variation PPI ^c (µM) à 60 mois (écart-type)	-3,0 (-5,2 à 7,8)		
Variation de la distance de marche au TM6M ^{d,e} (mètre) à 60 mois (écart-type)	(n = 13) 67 (-213 à 239)		

ng/ml : Nanogramme/millilitre; µM : Micromolaire.

a Variation médiane des taux sériques de 5'-phosphate de pyridoxal (PLP) par rapport aux valeurs de base.

b Les résultats sont les mêmes dans les deux groupes traités, malgré les doses qui diffèrent.

c Variation médiane des taux sériques de pyrophosphate inorganique (PPI) par rapport aux valeurs de base.

d Variation médiane de la distance au test de marche à 6 minutes (TM6M) par rapport aux valeurs de base.

e Test qui mesure la distance qu'une personne est capable de parcourir pendant six minutes sur une surface dure et plane. Plus le score est faible, plus l'atteinte du patient est sévère.

f Il s'agit d'un paramètre exploratoire, car la puissance statistique de l'étude n'est pas suffisante pour montrer une différence entre les groupes.

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

- Cette étude présente un devis de très faible qualité, même en considérant la rareté de la maladie. Il s'agit d'une étude d'évaluation de doses à laquelle ont été greffés des paramètres biochimiques et cliniques. 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.
- Une comparaison avec un groupe contrôle de témoins historiques est présentée seulement pour les premiers 6 mois. Il s'agit d'une limite importante. Pendant cette période, les personnes traitées ont reçu une dose inférieure à celle recommandée par Santé Canada. De plus, les caractéristiques de base des patients ne sont pas bien réparties entre les groupes. Les résultats de cette comparaison sont donc empreints d'une grande incertitude. Puisque les caractéristiques des patients atteints d'HPP sont très variables, il serait plus approprié de cibler ceux qui ont des atteintes semblables.
- Il aurait été préférable que des paramètres cliniques significatifs, tels la qualité de vie, la gestion de la douleur ou le nombre d'événements osseux, aient été les paramètres d'évaluation principaux.

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).

En effet, le PLP et le PPI sont des paramètres biochimiques qui ne nous renseignent pas sur les capacités fonctionnelles des patients. Il s'agit de l'une des principales faiblesses de l'étude.

- Les données sur le TM6M, un paramètre d'importance en clinique, montrent que les personnes marchent initialement 355 mètres et que cette distance augmente d'environ 100 mètres après 6 mois de traitement. Par la suite, cette augmentation demeure stable jusqu'à cinq ans de traitement. Il est difficile d'apprécier ces résultats en termes de bénéfices fonctionnels. L'absence d'un groupe contrôle rend hasardeux leur interprétation, car plusieurs facteurs externes peuvent interférer avec ces résultats, dont l'accoutumance au test à la suite de plusieurs répétitions.
- Il n'y a pas eu d'ajustement de la multiplicité des analyses des paramètres d'évaluation principaux et secondaires. La puissance statistique de l'étude n'est pas suffisante pour montrer une différence entre les groupes pour les paramètres secondaires.
- Il est possible que la population évaluée dans l'étude soit différente de celle qui serait traitée au Québec. En fait, on connaît peu les caractéristiques des patients atteints de la forme juvénile dans la province. La validité externe de l'étude pourrait donc être compromise.

À six mois, une différence statistiquement significative de la concentration plasmatique de PLP est observée entre les groupes, mais celle-ci ne tient pas compte de la multiplicité des analyses avec l'autre co-paramètre principal. L'issue de ce résultat aurait pu être différent si une analyse statistique adéquate avait été réalisée. De plus, il s'agit d'un paramètre biochimique pour lequel aucune corrélation n'est établie avec un paramètre clinique significatif. Le second co-paramètre principal, soit la différence de la concentration plasmatique de PPI entre les groupes, ne se distingue pas statistiquement. De plus, la pertinence clinique de ce paramètre reste également à démontrer. Quant aux paramètres d'évaluation secondaires, leurs résultats sont empreints d'incertitudes et ne sont pas interprétables, en raison des limites statistiques et méthodologiques mentionnées précédemment. Par ailleurs, des doutes sont soulevés quant aux résultats sur la densité minérale osseuse (DMO), car les variations ne sont pas explicables. Notons également qu'aucune amélioration de l'ostéomalacie, évaluée par biopsie osseuse, n'est constatée. Pour l'ensemble de ces raisons, les experts considèrent que les bénéfices cliniques que pourrait apporter l'asfotase alfa pour le traitement de l'HPP de forme juvénile chez les patients âgés de 13 à 65 ans restent à établir. Les données d'innocuité sont semblables à celles observées dans l'étude précédente.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'associations de patients.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre d'un clinicien. Les informations mentionnées proviennent de celle-ci et des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Dans sa lettre, le médecin fait état des éléments suivants :

- Cette maladie rare provoque une déminéralisation osseuse et des conséquences graves pour les patients qui présentent une forme périnatale, infantile ou juvénile.
- L'asfotase alfa est le seul médicament disponible qui cible la cause de la maladie.
- La réponse thérapeutique chez l'enfant et l'adulte est évaluée selon des critères qui diffèrent.
- Dans les études cliniques, des résultats à court terme, soit trois mois, semblent démontrer des bénéfices, même chez le patient devenu adulte. Ceux-ci correspondent, entre autres, à une

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).

diminution de la douleur, une amélioration de la force musculaire et de la consolidation en cas de fracture, une diminution de l'ostéoporose et une meilleure qualité de vie.

Les cliniciens consultés ne partagent pas ce point de vue en ce qui concerne l'évaluation de l'efficacité de l'asfotase alfa pour le traitement de l'HPP de forme juvénile. Ils considèrent que les études cliniques présentées ont un devis très faible et que de nombreuses limites méthodologiques sont présentes. Il aurait été préférable que des paramètres cliniques significatifs soient évalués chez cette clientèle plus âgée qui a probablement dépassé le stade critique de morbidité et de mortalité. Une évaluation des répercussions du traitement sur la qualité de vie des patients ainsi que sur les fractures pouvant résulter de la fragilité squelettique permettrait de mieux apprécier les bénéfices cliniques de l'asfotase alfa chez cette population. Les conclusions de ces études sont donc empreintes de trop d'incertitude.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'asfotase alfa n'est pas démontrée pour le traitement de l'hypophosphatasie (HPP) de forme juvénile. Cependant, l'INESSS avait reconnu la valeur thérapeutique de l'asfotase alfa pour le traitement de l'HPP de forme périnatale ou infantile en décembre 2016.

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

Motifs de la position unanime

- Les études présentent un devis de très faible qualité, même en considérant la rareté de la maladie. Il s'agit d'études d'évaluation de doses auxquelles ont été greffés des paramètres biochimiques et cliniques. Leur qualité méthodologique est jugée faible en raison de la présence de nombreux biais et d'un plan statistique ne tenant pas compte de la multiplicité des analyses pour les co-paramètres principaux et secondaires.
- Les paramètres d'évaluation principaux sont de nature biochimique plutôt que clinique ou sont difficilement interprétables en termes de bénéfices fonctionnels pour le patient, ce qui est une limite importante.
- Une évaluation au test de la marche à 6 minutes a été réalisée, mais le résultat est difficilement interprétable en termes de bénéfices fonctionnels sans la présence d'un groupe contrôle et sans la mention des distances réelles parcourues ni des distances de base en valeurs absolues. De plus, lorsque celles-ci étaient mentionnées, l'INESSS ne pouvait conclure sur les bénéfices fonctionnels en lien avec l'amélioration des distances parcourues.
- Les principaux effets indésirables associés à l'asfotase alfa sont associés au site d'injection. Le profil d'innocuité est acceptable.
- L'asfotase alfa ne répond pas au besoin de santé des patients atteints d'HPP de forme juvénile.

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

Le prix de vente garanti d'une fiole contenant 18, 28, 40 ou 80 mg d'asfotase alfa est de 1 359, 2 113, 3 019 et 6 038 \$, respectivement. Le coût annuel de traitement varie de 211 948 à 1 883 981 \$ selon la

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).

posologie et le poids du patient. Les calculs considèrent une posologie de 2 mg/kg trois fois par semaine ou de 1 mg/kg six fois par semaine, un poids de 5 à 76 kg et incorporent les pertes en médicament.

Du point de vue pharmacoéconomique, une nouvelle analyse non publiée a été soumise par le fabricant; elle diffère de celle soumise lors de la précédente évaluation sur plusieurs paramètres. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'asfotase alfa comparativement aux meilleurs soins de soutien, pour le traitement de l'HPP survenue durant l'enfance. Notons que trois cohortes sont considérées dans cette analyse : patients atteints de la forme périnatale ou infantile, ceux atteints de la forme juvénile qui amorcent le traitement à l'asfotase alfa pendant l'enfance ainsi que ceux atteints de la forme juvénile qui commencent ce traitement à l'âge adulte. Un résultat pondéré pour ces trois cohortes est également présenté. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov qui inclut six états de santé où le patient est en vie : ceux de survie avec ou sans ventilation invasive chez les enfants de 0 à 4 ans et quatre états définis selon le résultat du TM6M, exprimé en pourcentage de la valeur prédite (SLI (*severity level*) : 82,5 à 100 %, SLII : 64,9 à 82,4 %, SLIII : 47,3 à 64,8 % et SLIV : ≤ 47,2 %), chez les personnes de 5 ans ou plus. De plus, il incorpore deux états de décès : l'un lié à l'HPP chez les enfants de 0 à 4 ans et l'autre, associé à toutes autres causes pour les deux groupes d'âge;
- porte sur un horizon temporel de 101 ans, représentant un horizon à vie pour tous les patients;
- s'appuie principalement sur les données de l'analyse de survie de Whyte (janvier 2016) et le résumé de Whyte (2014) pour la proportion de patients avec une ventilation invasive. Les données sur le TM6M proviennent quant à elles de l'étude de Whyte (juin 2016), de la présentation orale portant sur sa prolongation (Whyte 2017) et de l'étude de Kishnani. Notons que l'efficacité des meilleurs soins de soutien sur le TM6M est documentée par des données internes; les patients proviennent des trois dernières études et les observations ont été colligées avant qu'ils commencent leur traitement à l'asfotase alfa. De plus, les données de la cohorte historique de Kishnani ont été considérées. Les probabilités de transition entre les différents états de santé définis selon le résultat du TM6M ont été estimées à l'aide d'un probit ordonné, un modèle de régression dont la variable dépendante est une variable catégorielle;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir des données obtenues au moyen du questionnaire *EuroQol Group 5-Dimensions 5-Level* (EQ-5D-5L), tirées de l'étude de vignettes de Lloyd, dont l'affiche est publiée (2015); les valeurs d'utilité ont été quantifiées avec la valorisation des préférences du Royaume-Uni. Notons que celle du Canada a plutôt été retenue par le fabricant pour l'analyse pharmacoéconomique;
- est réalisée selon la perspective d'un système public de soins de santé dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments, de la ventilation respiratoire de court et de long terme, des visites chez différents médecins spécialistes, des consultations en physiothérapie et chez le dentiste, de la prise en charge de la douleur, des chirurgies orthopédiques ainsi que les coûts médicaux associés à l'admission à l'hôpital pour des complications dentaires.

Comme la valeur thérapeutique de l'asfotase alfa n'est pas reconnue chez la population atteinte de la forme juvénile, seul le résultat du fabricant pour la forme périnatale ou infantile est présenté. Son RCUI est estimé à environ ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Le gain de survie globale non actualisé correspondant est de ■ 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).

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 l'asfotase alfa chez la population atteinte de la forme périnatale ou infantile, notamment pour les raisons suivantes :

- **Survie globale (meilleurs soins de soutien) :** Les données de survie globale des meilleurs soins de soutien de la publication de Whyte (janvier 2016) proviennent d'un registre historique constitué *a posteriori* du programme d'études cliniques sur l'asfotase alfa et dont les données s'échelonnent sur trois décennies. Des facteurs propres à chacune des époques ont pu influencer les résultats. Selon les experts consultés, il y a eu une amélioration des soins intensifs et de la ventilation invasive au fil du temps et la courbe de survie globale de la cohorte historique serait sous-estimée.
- **Gain de survie globale (asfotase alfa) :** Lors de son évaluation en [décembre 2016](#), l'INESSS avait émis le constat que plusieurs personnes traitées par ce médicament ont survécu dans l'étude de Whyte (janvier 2016). Les données de l'asfotase alfa et des meilleurs soins de soutien sont toutefois comparées naïvement dans cette étude. Ainsi, l'ampleur du gain de survie globale est incertaine.
- **Données sur le TM6M :** L'INESSS reconnaît maintenant qu'il y a une corrélation entre les scores radiologiques (RSS et RGI-C) et le TM6M chez les enfants (Phillips) et que les états de santé définis à l'aide de ce dernier paramètre sont d'intérêt, bien qu'ils excluent certaines dimensions comme la douleur. Cependant, l'ampleur de l'effet sur le TM6M comparativement aux meilleurs soins de soutien est difficilement interprétable. En effet, elle repose sur une cohorte atteinte majoritairement de la forme juvénile et l'efficacité des meilleurs soins de soutien est principalement documentée à l'aide de données internes portant sur des patients avant qu'ils commencent leur traitement à l'asfotase alfa. Notons également que seulement 32 transitions entre les différents états de santé (SLI à SLIV et décès de toutes causes) ont été observées chez les patients recevant les meilleurs soins de soutien, comparativement à 328 chez ceux traités à l'asfotase alfa. Ainsi, un faible nombre d'observations a été utilisé pour quantifier les probabilités de transition des meilleurs soins de soutien, ce qui rend leur estimation incertaine.
- **Valeurs d'utilité :** Un saut important des valeurs d'utilité est observé entre l'âge de 4 et 5 ans pour les enfants se retrouvant dans les états SLI et SLII. En effet, pour les enfants qui ont 4 ans ou moins, les valeurs d'utilité avec ou sans ventilation invasive sont très faibles, alors que celles des états SLI et SLII sont élevées. Cela semble particulièrement incohérent pour l'état SLI, puisque cet état ne prend pas en considération les conséquences squelettiques qu'il pourrait y avoir entre 0 et 4 ans et qui persistent par la suite. Ainsi, un doute subsiste quant aux valeurs les plus plausibles chez les personnes de 5 ans ou plus avec une atteinte périnatale/infantile, et leur impact sur les résultats, d'autant plus qu'elles ne peuvent être validées avec des valeurs qui auraient été récoltées dans les essais cliniques ou dans la documentation scientifique.

L'INESSS s'est toutefois servi du modèle pharmacoéconomique pour produire des scénarios exploratoires qui tiennent compte des valeurs les plus probables pour chacun des paramètres et de l'incertitude entourant la survie globale et le taux d'adhésion au traitement, qui sont les paramètres qui ont beaucoup d'influence sur le RCU. Parmi les modifications effectuées, on compte les suivantes :

- **Ampleur de l'effet sur le TM6M :** Compte tenu des limites énoncées précédemment, l'INESSS n'a pas retenu les bénéfices modélisés en faveur de l'asfotase alfa. Notons que ce changement augmente de façon importante le ratio.
- **Taux d'adhésion :** Un taux d'adhésion à vie de 100 % est supposé pour l'asfotase alfa. Cela va dans le même sens que les données sur l'adhésion au traitement, qui sont mesurées à 24 semaines dans

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 essais cliniques de l'asfotase alfa et dont le taux atteint 98,8 à 99,42 %. Une analyse additionnelle, qui considère un taux d'adhésion de 80 % à partir de 5 ans, a été supposée étant donné que la maladie n'est plus létale à ce moment; la vie du patient est surtout compromise en bas âge. Selon les experts, l'adhésion au traitement à plus long terme dépendra des bénéfices cliniques ressentis. Il est possible que ce soit inférieur à 100 %, car les injections peuvent être douloureuses. La valeur de 80 % a été fixée en s'inspirant des valeurs mesurées dans une étude portant sur l'adhésion des patients qui prennent des agents biologiques sous-cutanés pour l'arthrite rhumatoïde (Borah 2009).

Considérant les modifications exposées plus haut et une perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux, les résultats suivants sont obtenus selon le taux d'adhésion choisi :

- Taux d'adhésion de 80 % à 5 ans : Lorsque le gain non actualisé de survie globale est varié de 43 à 45 mois, le RCU se retrouve dans l'intervalle de 2,7 à 2,8 M\$/QALY gagné.
- Taux d'adhésion de 100 % : Lorsque le gain non actualisé de survie globale est varié de 43 à 45 mois, le RCU se retrouve dans l'intervalle de 3,3 à 3,5 M\$/QALY gagné.

Sur la base de ces analyses exploratoires, l'asfotase alfa ne serait pas une option thérapeutique efficace comparativement aux meilleurs soins de soutien. 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 l'asfotase alfa dans le traitement de l'HPP de la forme périnatale ou infantile. Notons que le coût de traitement par ce médicament est très important. Calculé à partir du modèle pharmacoéconomique et de ses différentes hypothèses sous-jacentes, il pourrait atteindre, pour un patient donné, 112,8 M\$ sur un horizon temporel à vie avec une parfaite adhésion.

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)

Dans ses formes les plus sévères, comme la forme périnatale ou infantile, l'HPP est une maladie mortelle ou présentant un fardeau de morbidité très lourd. La survie de ces enfants peut exiger une assistance respiratoire. De plus, on assiste à une cascade dramatique : développement squelettique problématique, fractures récurrentes et multiplication des interventions chirurgicales. Du point de vue des valeurs partagées par les Québécois, l'accès à un médicament pouvant améliorer la survie ou réduire le fardeau de cette maladie, particulièrement chez les jeunes enfants, constitue une priorité. Cela dit, le coût de l'asfotase alfa doit être raisonnable.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'asfotase alfa pour le traitement l'HPP survenue pendant l'enfance. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi que 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		
Nombre de Québécois atteints d'HPP (3 ans)	■, ■ et ■	s. o.
Nombre de Québécois atteints d'HPP ayant moins d'un an (3 ans)	■, ■ et ■	1, 1 et 1
Proportion de patients diagnostiqués		
< 1an	■ %	100 %
1-17 ans	■ %	s. o. ^a
18 ans ou plus	■ %	s. o. ^a
Proportion de patients traités		
< 1an	■ %	100 %
1-17 ans	■ %	s. o.
18 ans ou plus	■ %	s. o.
Nombre de cas à traiter dans le futur ^b (3 ans)	■, ■ et ■	1, 1 et 1
Nombre de Québécois actuellement traités et assurés par le régime public d'assurance médicaments ^b (3 ans)	■, ■ et ■	s. o.
Nombre total de personnes à traiter dans une population atteinte d'HPP survenue pendant l'enfance ^b (3 ans)	■, ■ et ■	s. o.
Nombre total de personnes à traiter dans une population atteinte d'HPP de forme périnatale ou infantile ^b (3 ans)	s. o.	1, 1 et 1
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'asfotase alfa (3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	100 %, 100 % et 100 %
Principale provenance de ces parts de marché	Absence de traitement	Absence de traitement
COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)		
Taux d'adhésion thérapeutique		
< 1 an	■ %	100 %
1-17 ans	■ %	s. o.
18 ans ou plus	■ %	s. o.
Posologie	■ mg/kg ■ fois par semaine	2 mg/kg trois fois par semaine
Introduction progressive des nouveaux patients	Non	Oui
Coût annuel par personne avec l'asfotase alfa		
< 1 an	■ \$ ^c	177 146 \$ ^d
1-17 ans	■ \$ ^c	s. o.
18 ans ou plus	■ \$ ^c	s. o.

HPP : Hypophosphatasie; s. o. : Sans objet.

- a En raison de la non-reconnaissance de la valeur thérapeutique pour la forme juvénile, cette population n'est pas considérée dans l'analyse de l'INESSS.
- b Il s'agit des mêmes patients d'année en année.
- c Coût annuel par patient, incluant le coût d'acquisition du médicament.
- d Coût moyen annuel dans les trois premières années de traitement, incluant le coût d'acquisition du médicament, des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients, un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ pour le traitement de l'HPP survenue pendant l'enfance.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a cependant apporté quelques modifications, dont les deux principales suivantes :

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).

- Nombre total de personnes à traiter : Étant donné que la valeur thérapeutique de l'asfotase alfa n'est pas reconnue par l'INESSS pour la forme juvénile, seule la population atteinte de la forme périnatale ou infantile a été considérée. Il a été supposé que le nombre de cas incidents de moins d'un an correspondrait au nombre de patients atteints de la forme périnatale ou infantile. Cela réduit de façon importante le nombre de personnes à traiter et, donc, l'impact budgétaire.
- Introduction progressive des nouveaux patients : Il est supposé par l'INESSS que le patient commencerait l'asfotase alfa en moyenne au sixième mois de sa première année de traitement, ce qui réduit les coûts.

Une limite importante à l'analyse a de plus été relevée; elle concerne l'absence de données épidémiologiques québécoises. Ainsi, en absence de disponibilité de telles données fiables, des analyses de sensibilité sur le nombre de personnes atteintes ont été entreprises.

Impacts budgétaires de l'inscription de Strensiq^{MC} sur la Liste des médicaments pour le traitement de l'hypophosphatasie de forme périnatale ou infantile (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	105 974 \$	211 948 \$	211 948 \$	529 870 \$
Nombre de personnes	1	1	1	1 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ	106 288 \$	212 575 \$	212 575 \$	531 438 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			0 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			637 726 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Il s'agit du même patient d'année en année.
- 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 qu'il n'y a pas de patients atteints de cette maladie de forme très rare au cours des trois prochaines années.
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte du fait qu'il y aura une deuxième personne atteinte de cette maladie de forme très rare à la 3^e année de l'analyse.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 531 438 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription de l'asfotase alfa. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle un seul patient serait traité au cours de ces années. Comme les experts consultés n'ont jamais rencontré de patient atteint de cette forme, un impact budgétaire nul est aussi grandement probable. Il est possible qu'une partie de ces coûts soient déboursée par les établissements de santé advenant que la personne atteinte soit hospitalisée pendant une longue durée, en raison de son mauvais état de santé.

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 Strensiq^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hypophosphatasie (HPP) de forme périnatale ou infantile.

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

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).

Motifs de la position unanime

- Lors de l'évaluation précédente, deux études, bien que de faible niveau de preuve, tendaient à montrer une évolution favorable de la fonction respiratoire chez de jeunes enfants atteints de la forme périnatale ou infantile et présentant un très important fardeau de morbidité et de mortalité. L'INESSS s'est montré particulièrement sensible à ces bienfaits observés chez cette population.
- Le profil d'innocuité de l'asfotase alfa est acceptable.
- L'asfotase alfa répond au besoin de santé des patients atteints d'HPP de forme périnatale ou infantile.
- L'efficacité de l'asfotase alfa n'a pu être évaluée adéquatement, compte tenu de la faiblesse des données cliniques comparatives. Toutefois, les résultats des analyses exploratoires montrent qu'il ne serait pas une stratégie efficace comparativement aux meilleurs soins de soutien.
- Des coûts de 531 438 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant son inscription. Comme les experts consultés n'ont jamais rencontré de patient atteint de cette forme, un impact budgétaire nul est aussi grandement probable.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'asfotase alfa pour le traitement de l'HPP périnatale ou infantile constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

À partir des présentes analyses économiques, chaque réduction de 1 % du prix de l'asfotase alfa diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 5 299 \$.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Borah BJ, Xingyue H, Zarotsky V, et coll.** Trends in RA patients' adherence to subcutaneous anti-TNF therapies and costs. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(6):1365-77.
- **Fraser D.** Hypophosphatasia. *Am J Med* 1957;22(5):730-46.
- **Kishnani PS, Rockman-Greenberg C, Rauch F, et coll.** Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia. *Bone* 2019;121:149-62.
- **Phillips D, Tomazos IC, Moseley S, et coll.** Reliability and validity of the 6-minute walk test in hypophosphatasia. *JBMR Plus* 2019 ;3(6) [En ligne. Page publiée le 1^{er} mars 2019] DOI : 10.1002/jbm4.10131.
- **World Health Organization (WHO).** Global Database on Child Growth and Malnutrition. About the database. [En ligne. Page consultée :le 29 juin 2020].
<https://www.who.int/nutgrowthdb/about/introduction/en/index4.html#:~:text=The%20Z-score%20scale%20is%20linear%20and%20therefore%20a,to%20a%20Z-score%20of%20-1%20is%203.8%20cm.>
- **Whyte MP.** Chapter 22 - Hypophosphatasia. Dans : Thakker RV, Whyte MP, Eisman JA, Igarashi T, réd. *Genetics of bone biology and skeletal disease*. San Diego, CA : Academic Press;2013:337-60.
- **Whyte MP, Fujita KP, Moseley S, et coll.** Validation of a novel scoring system for changes in skeletal manifestations of hypophosphatasia in newborns, infants, and children: The radiographic global impression of change scale. *J Bone Miner Res* 2018;33(5):868-74.

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).

- **Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, et coll.** Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. N Engl J Med 2012;366(10):904-13.
- **Whyte MP, Madson KL, Phillips D, et coll.** Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. JCI Insight juin 2016;1(9):e85971. (<https://insight.jci.org/articles/view/85971>).
- **Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Hofmann C, et coll.** Improved survival with asfotase alfa treatment in pediatric patients with hypophosphatasia at high risk of death. J Bone Miner Res 2014;29(Suppl 1): S33.
- **Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Moseley S, et coll.** Sustained radiographic and functional improvements with asfotase alfa treatment for Up to 7 years in children with hypophosphatasia. Présentation orale à la 8^{ième} conférence internationale biennale sur la santé osseuse des enfants (ICCBH); 13 juin 2017; Würzburg, Allemagne.
- **Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, et coll.** Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia. J Clin Endocrinol Metab jan 2016;101(1):334-42.

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).