

Recommandation en vue du remboursement

Burosumab (Crysvita)

Indication : Dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X (XLH) chez l'adulte ou l'enfant âgé de six mois ou plus.

Promoteur : Kyowa Kirin Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

Résumé

Que recommande l'Agence des médicaments du Canada concernant le remboursement de Crysvida?

L'Agence des médicaments du Canada recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Crysvida dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X (XLH) chez l'adulte, sous réserve de certaines conditions. La recommandation émise antérieurement sur l'amorce du traitement chez l'enfant d'un an ou plus dont les épiphyses ne sont pas encore soudées continue de s'appliquer à ces patients.

Quels sont les patients admissibles?

Crysvida ne doit être remboursé que chez les patients âgés de 18 ans et plus ayant reçu un diagnostic d'XLH reposant sur les caractéristiques classiques de cette affection chez l'adulte ainsi que sur la présence confirmée d'un variant du gène *PHEX*, et n'ayant jamais reçu ce médicament. Les personnes admissibles doivent également présenter une fonction rénale atteignant un seuil particulier ou une fonction rénale réduite dont il est établi qu'elle n'est pas causée par une néphrocalcinose, souffrir de douleurs osseuses causées par l'XLH ou d'ostéomalacie, et ne pas avoir obtenu une réponse suffisante au traitement classique (par vitamine D active et phosphate oral). Si la présence d'un variant du gène *PHEX* n'est pas confirmée, le diagnostic d'XLH peut être confirmé en fonction de la concentration sérique de facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23) intact mesurée par un test Kainos.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Crysvida ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un médecin travaillant au sein d'une équipe complète de prestataires de soins de santé possédant une expérience du diagnostic et de la prise en charge de l'XLH, et si son coût est réduit. Le remboursement peut être renouvelé annuellement chez les patients ne répondant pas aux critères d'arrêt, soit l'apparition d'une hyperparathyroïdie, d'une néphrocalcinose, d'une hypophosphatémie à jeun ou de fractures ou de pseudofractures vues à la radiographie.

Pourquoi l'Agence des médicaments du Canada formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes issues d'un essai clinique montrent que Crysvida normalise le taux de phosphore chez la majorité des patients, montre un potentiel de guérison des fractures et des pseudofractures et diminue les scores relatifs à la douleur et à la raideur.

Résumé

- L'XLH est une maladie rare qui entraîne une mortalité et une morbidité importantes chez les patients. Crysvida pourrait combler plusieurs besoins des patients, comme diminuer l'interférence de la douleur et la raideur, et améliorer la guérison des fractures.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'Agence des médicaments du Canada sur les données d'économie de la santé, Crysvida ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Crysvida devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 287 000 000 \$ sur les trois prochaines années. Le véritable impact budgétaire est cependant incertain.

Autres renseignements

Qu'est-ce que l'hypophosphatémie liée à l'X?

L'XLH est un trouble génétique rare qui cause une surproduction de FGF23, empêchant l'organisme de retenir le phosphate. Les adultes atteints d'XLH peuvent subir des fractures et des pseudofractures, souffrir d'arthrite et d'affections du tissu conjonctif, de même que ressentir de la douleur, de la raideur et de la fatigue. Ces situations ont une incidence considérable sur la mobilité et la qualité de vie liée à la santé (QVLS) des patients. On ne connaît pas la prévalence de l'XLH au Canada, mais on estime que la maladie touche 1,57 adulte sur 100 000 au Royaume-Uni.

Besoins non comblés en contexte de l'hypophosphatémie liée à l'X

Un besoin est à combler en matière de traitements efficaces qui sont accessibles, abordables et faciles à suivre et qui stimulent l'énergie et la fonction musculaire, soulagent la douleur, améliorent la QVLS et présentent moins d'effets secondaires chez les patients dont la réponse au traitement classique n'est pas suffisante.

Combien coûte Crysvida?

On s'attend à ce que le traitement par Crysvida coûte annuellement environ de 410 860 \$ à 528 248 \$ par patient (posologie en fonction du poids corporel).

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande le remboursement du burosumab dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X (XLH) chez l'adulte, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

La recommandation du CCEM émise en mai 2020 concernant le remboursement du burosumab dans le traitement de l'XLH chez l'enfant d'un an ou plus dont les épiphyses ne sont pas encore soudées continue de s'appliquer, ainsi que les conditions relatives à l'amorce, au renouvellement, à l'arrêt, à la prescription et au prix du traitement qui y sont associées.

Justification

L'XLH est une maladie rare associée à une mortalité et à une morbidité importantes. Les besoins à combler soulevés par le groupe de défense des intérêts des patients consulté dans le cadre du présent examen reposent sur un médicament qui est accessible, abordable et facile à prendre et qui stimule l'énergie et la fonction musculaire, soulage la douleur, améliore la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et présente peu d'effets secondaires.

Les données probantes issues d'un essai clinique randomisé (ECR) de phase III (CL303) mené chez des adultes atteints d'XLH âgés de 18 à 65 ans (inclusivement) comparant le burosumab à un placebo pendant 24 semaines, de même que des données supplémentaires issues d'un essai de prolongation mené en mode ouvert jusqu'à la 48^e et la 96^e semaine, ont été soumises dans le cadre de la demande de réexamen du promoteur. Le présent examen vise à répondre à la préoccupation du CCEM relative à l'absence de résultats statistiquement significatifs dans les domaines de la douleur, de la capacité fonctionnelle physique et de la fatigue chez les adultes atteints d'XLH. Les résultats de l'essai CL303 indiquent que la normalisation du taux de phosphore sérique, présentée comme étant la proportion de patients ayant un taux de phosphore sérique supérieur à la limite inférieure de la normale, se produit chez une majorité de patients et persiste chez bon nombre d'entre eux au fil du temps, bien que l'on constate une baisse de cette proportion à la 96^e semaine. Davantage de patients guérissent de leurs fractures et pseudofractures dans le groupe du burosumab que dans le groupe du placebo. On constate une diminution des scores de l'indice d'arthrose WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities*), surtout ceux de la raideur, et cette diminution se maintient à la 48^e et à la 96^e semaine. Toutefois, on ne trouve dans les données probantes présentées aucune analyse de critères d'évaluations de la QVLS.

Le traitement classique, qui comprend la prise de suppléments de vitamine D active et de phosphate par voie orale, est actuellement le seul comparateur pertinent pour le burosumab. En réponse à la préoccupation supplémentaire soulevée par le CCEM lors de son premier examen concernant le burosumab, soit l'absence de données comparatives chez l'adulte atteint d'XLH, le promoteur a présenté une étude de cohorte appariée tirée de données recueillies au cours de la première année d'un programme de surveillance de la maladie en contexte réel. Le présent examen ne permet pas de tirer de conclusions définitives concernant l'efficacité comparative en raison des limites des preuves du contexte réel, et de l'absence de données

recueillies sur les critères d'évaluation de l'innocuité ou de la QVLS pour le burosumab par rapport au traitement classique.

Bien qu'il reconnaisse les limites des données probantes présentées dans le cadre du présent examen, le CCEM conclut que le burosumab pourrait répondre à certains besoins des patients et que les données probantes sont suffisantes pour laisser entendre que ce médicament aurait des effets positifs importants sur les patients. En outre, le médicament pourrait entraîner des améliorations dans des domaines tels que l'interférence de la douleur et la raideur, et la guérison des fractures.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour le burosumab et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du burosumab est de 1 680 920 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement au traitement usuel. Selon ce RCED, le burosumab n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée chez les adultes atteints d'XLH. Une réduction de prix est donc nécessaire pour que le médicament soit considéré comme rentable au seuil établi.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Adulte de 18 ans ou plus n'ayant jamais été traité par le burosumab.	Les participants à l'essai CL303 sont des adultes atteints d'XLH âgés de 18 à 65 ans (inclusivement). Il n'existe aucune donnée probante appuyant le retraitement par le burosumab si la réponse obtenue lors d'une première tentative n'était pas suffisante.	Les patients ayant reçu un diagnostic d'XLH âgés de moins de 18 ans, dont les épiphyses sont soudées, qui n'ont jamais été traités par le burosumab et qui répondent aux conditions 2, 3, 4 et 5 du présent tableau devraient également être admissibles au traitement par le burosumab.
2. Diagnostic d'XLH étayé par des caractéristiques cliniques classiques d'XLH chez l'adulte (notamment, une petite taille ou des jambes arquées) et confirmation de la présence d'un variant du gène <i>PHEX</i> chez le patient. 2.1. Si la présence d'un variant du gène <i>PHEX</i> n'est pas confirmée chez le patient, le diagnostic peut être confirmé par une concentration sérique de FGF23 intact > 30 pg/ml selon un test Kainos.	L'essai CL303 a recruté des patients ayant reçu un diagnostic d'XLH étayé par des caractéristiques cliniques classiques d'XLH chez l'adulte (notamment, une petite taille ou des jambes arquées) et par au moins l'une des situations suivantes au moment de la sélection : 1. une mutation confirmée du gène <i>PHEX</i> chez le patient ou un membre de la famille immédiate présentant une hérédité liée à l'X; 2. une concentration sérique de FGF23 intact > 30 pg/ml selon un test Kainos.	Le promoteur devrait couvrir le cout du test de détection des mutations du gène <i>PHEX</i> , de même que celui de l'analyse sérique de FGF23 intact lorsque ce dernier est nécessaire pour confirmer le diagnostic d'XLH. Le clinicien expert indique au CCEM qu'en plus de la petite taille et des jambes arquées, les caractéristiques cliniques de l'XLH chez l'adulte comprennent les suivantes : <ul style="list-style-type: none"> ● douleurs osseuses ou articulaires persistantes; ● ostéomalacie qui limite la personne dans ses activités quotidiennes; ● pseudofractures ou fractures associées à l'ostéomalacie.

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
3. DFG estimé \geq 60 ml/min ou DFG estimé allant de 45 ml/min à moins de 60 ml/min avec confirmation que l'insuffisance rénale n'est pas causée par une néphrocalcinose.	Les patients de l'essai CL303 présentent un DFG estimé \geq 60 ml/min (estimé à l'aide de l'équation de la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) ou un DFG estimé allant de 45 ml/min à moins de 60 ml/min au moment de la deuxième consultation de sélection avec confirmation que l'insuffisance rénale n'est pas causée par une néphrocalcinose.	—
4. Présence d'une douleur squelettique que le médecin traitant associe à l'XLH ou à l'ostéomalacie.	L'essai CL303 a recruté des patients présentant une douleur squelettique associée à l'XLH ou à l'ostéomalacie, définie comme étant un score de la pire douleur \geq 4 au QCD au moment de la première consultation de sélection.	Les critères d'inclusion de l'essai CL303 définissent la douleur associée à l'XLH ou à l'ostéomalacie comme étant un score de la pire douleur au QCD \geq 4 au moment de la première consultation de sélection. Les cas de douleur squelettique qui, de l'avis du chercheur, n'est pas du tout causée par l'XLH ou l'ostéomalacie (p. ex., douleur dorsale ou articulaire en présence d'arthrose grave révélée par une radiographie de la région anatomique) et d'absence de douleur squelettique probablement causée par l'XLH ou l'ostéomalacie ne seraient pas jugés admissibles.
5. Réponse insuffisante ou maladie réfractaire au traitement classique (suppléments de vitamine D active et de phosphate par voie orale), définie comme étant l'une ou l'autre des situations suivantes : 5.1. présence de signes radiographiques d'ostéomalacie ou de fractures complètes ou incomplètes qui ne guérissent pas après un an de traitement; 5.2. apparition d'une hyperparathyroïdie ou d'une néphrocalcinose.	La présence persistante de symptômes radiographiques d'XLH malgré l'administration du traitement classique laisse supposer un échec du traitement. L'apparition d'une hyperparathyroïdie ou d'une néphrocalcinose est un effet secondaire connu du traitement classique.	—
Renouvellement		
6. L'état du patient est réévalué annuellement. Le traitement par le burosumab peut être renouvelé tant et aussi longtemps que le patient ne répond à aucun des critères d'arrêt.	L'évaluation annuelle permet de veiller à ce que le traitement soit utilisé chez les personnes qui en tirent un bénéfice et réduit le risque de traitement inutile.	Le clinicien expert mentionne que le traitement par le burosumab serait probablement administré à vie.

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Arrêt du traitement		
7. Le traitement par le burosumab cesse en cas d'apparition ou d'aggravation d'une des affections suivantes : hyperparathyroïdie, néphrocalcinose, signe de fracture ou de pseudofracture fondé sur une évaluation radiographique, ou hypophosphatémie à jeun.	La présence de ces affections laisse supposer un échec du traitement chez les patients.	Le clinicien expert indique qu'une fois l'hyperparathyroïdie apparue, quelle qu'en soit la cause, il est peu probable qu'elle disparaisse; les objectifs thérapeutiques visent alors à empêcher sa progression. Par conséquent, les patients atteints d'hyperparathyroïdie au moment de commencer le traitement par le burosumab n'en guériront probablement pas et devraient tout de même être admissibles au renouvellement du traitement.
Prescription		
8. Le burosumab n'est prescrit que par un médecin travaillant au sein d'une équipe complète de professionnels de la santé possédant une expérience du diagnostic et de la prise en charge de l'XLH.	Il est important qu'un diagnostic juste soit posé et que l'XLH soit prise en charge de façon adéquate pour veiller à ce que le burosumab soit prescrit aux patients chez qui il est approprié.	Chez l'adulte atteint d'XLH, la posologie maximale remboursée devrait être de 1 mg/kg de poids corporel, dose arrondie au 10 mg près, jusqu'à concurrence de 90 mg, administrée toutes les quatre semaines.
Prix		
9. Le prix est réduit.	Le RCED du burosumab est de 1 680 920 \$ l'AVAQ gagnée par rapport au traitement classique; une réduction de prix de 99,8 % serait nécessaire pour que le burosumab atteigne un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.	—
Faisabilité de l'adoption		
10. La faisabilité économique de l'adoption du burosumab est examinée.	Au prix soumis, l'impact budgétaire différentiel du burosumab devrait être supérieur à 40 000 000 \$ la première, la deuxième et la troisième année.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; DFG = débit de filtration glomérulaire; FGF23 = facteur de croissance des fibroblastes 23; QCD = Questionnaire concis de la douleur; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; XLH = hypophosphatémie liée à l'X

Points de discussion

- Les régimes d'assurance médicaments ont présenté une demande de reconsidération visant la recommandation provisoire du CCEM de rembourser sous réserve de conditions le burosumab dans le traitement de l'XLH chez l'adulte. Le CCEM se penche sur les sept points soulevés par les régimes d'assurance médicaments dans leur demande. Tout d'abord, les régimes se demandent si les patients âgés de moins de 18 ans dont les épiphyses sont soudées, mais qui n'ont jamais été traités par le burosumab devraient être admissibles à ce traitement et s'il est impératif que les adultes n'aient jamais été traités pour y être admissibles. Ensuite, ils demandent des éclaircissements

sur les raisons pour lesquelles les patients doivent répondre aux deux conditions, à savoir « une mutation confirmée du gène *PHEX* chez le patient ou un membre de la famille immédiate présentant une hérédité liée à l'X » et « une concentration sérique de FGF23 intact > 30 pg/ml selon un test Kainos », pour confirmer le diagnostic. Les régimes se demandent également si les patients doivent cesser le traitement classique avant d'effectuer les analyses biochimiques du taux de phosphore sérique et du rapport entre le taux maximal de réabsorption tubulaire rénale du phosphate et le débit de filtration glomérulaire (TmP/DFG), et demandent des éclaircissements sur la raison pour laquelle les patients présentant un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) de 45 ml/min à moins de 60 ml/min attribuable à une néphrocalcinose ne sont pas admissibles à recevoir le traitement. De plus, ils se demandent si un patient déjà atteint d'hyperparathyroïdie lorsqu'il amorce le traitement par le burosumab doit montrer une amélioration de son état par rapport à cette affection ou si une absence de progression suffit, et ils veulent savoir quelle devrait être la posologie maximale remboursée. Enfin, les régimes se demandent si la prescription du burosumab devrait être élargie à des spécialistes autres que les endocrinologues ou les rhumatologues ayant de l'expérience dans le diagnostic et le traitement de l'XLH.

- Le promoteur présente une demande de réexamen de la première recommandation du CCEM, qui préconisait de rembourser le burosumab sous réserve de certaines conditions, mais dont les conditions ne concernaient que l'indication chez l'enfant. Le changement demandé par le promoteur consiste à examiner les données supplémentaires présentées qui concernent les adultes atteints d'XLH, car le traitement par le burosumab est également approuvé par Santé Canada chez l'adulte. Lors du premier examen, le CCEM avait mis en évidence l'absence de données comparatives sur le burosumab et l'absence de résultats statistiquement significatifs dans les domaines de la douleur, de la capacité fonctionnelle physique et de la fatigue. Le promoteur a donc présenté d'autres renseignements pour pallier ces lacunes.
- Étant donné l'incertitude minant les données probantes cliniques, le Comité effectue son examen à la lumière des critères d'important besoin à combler décrits dans la section 9.3.1 des [Procédures relatives aux examens en vue du remboursement](#) (lien en anglais). Tenant compte de la rareté et de la gravité de l'XLH et des limites des autres traitements, le CCEM conclut que les données probantes disponibles donnent à penser que le burosumab pourrait réduire la morbidité associée à la maladie, et ce, malgré les limites des données probantes supplémentaires soumises, qui empêchent de tirer des conclusions définitives sur la signification des résultats dans la plupart des domaines soulevés par les patients et sur l'efficacité comparative du burosumab. Le clinicien expert mentionne qu'il peut falloir du temps pour constater une amélioration sur le plan de la douleur ou de la qualité de vie si celles-ci sont liées à la guérison des fractures; la durée de l'essai CL303 n'est peut-être pas suffisante pour observer ces résultats.
- Au cours de la réunion de réexamen, il est question des besoins à combler chez l'adulte atteint d'XLH. L'XLH est une maladie rare associée à une morbidité importante. Le traitement actuel ne cible que les effets en aval du mécanisme de la maladie et son efficacité risque de diminuer par

l'intermédiaire d'une boucle de rétroaction. Selon le clinicien expert, des symptômes persistent chez la majorité des patients.

- Au cours de la réunion de réexamen, il est question du fait que les patients qui bénéficieraient le plus du traitement par le burosumab sont les adultes atteints d'XLH réfractaire au traitement classique. D'après le clinicien expert, la réalisation d'un essai d'une durée d'un an ou deux suffirait à déterminer l'efficacité du traitement classique chez ces patients. Le CCEM mentionne que la durée de traitement nécessaire exacte pour déterminer si la maladie est réfractaire au traitement classique n'est pas claire et peut varier d'un patient à l'autre.
- Selon les données supplémentaires fournies dans le cadre du présent réexamen, la majorité des patients des deux groupes de traitement à la 48^e et à la 96^e semaine présentent un taux sérique de phosphore à mi-chemin entre deux doses supérieur à la limite inférieure de la normale et la guérison des fractures semble s'améliorer à la 24^e et à la 48^e semaine. On constate également une diminution numérique soutenue du score d'interférence de la douleur au Questionnaire concis de la douleur (QCD) et des scores de la raideur de l'indice WOMAC qui dépasse la différence minimale d'importance clinique (DMIC) fournie par le promoteur; toutefois, on ne constate aucune diminution d'importance clinique du score dans d'autres domaines liés à la qualité de vie (pire douleur du QCD, Questionnaire concis de la fatigue [QCF], capacité fonctionnelle physique de l'indice WOMAC). Ces résultats indiquent que le burosumab comblerait certains besoins importants aux yeux des patients, comme une diminution de l'interférence de la douleur et de la raideur, mais les données probantes sont teintées d'incertitude en raison des limites liées aux DMIC fournies par le promoteur et à l'absence d'une diminution d'importance clinique dans les autres domaines. Les DMIC fournies par le promoteur sont influencées par les limites des sources de données utilisées pour les déterminer, dont l'utilisation de l'essai CL303 à la fois comme source de données pour les DMIC et comme source de données d'essai pivot de la demande. Par conséquent, il n'y a aucune DMIC externe chez les patients atteints d'XLH.
- Au cours de la réunion du premier examen, le CCEM s'est penché sur l'absence de données comparatives entre le burosumab et le traitement classique, et le promoteur a présenté une étude de cohorte appariée portant sur des données recueillies au cours de la première année d'un programme de surveillance de la maladie en contexte réel. Les limites de ces données probantes teintent d'incertitude les résultats et introduisent un risque de biais. Par ailleurs, on ne constate pas d'amélioration statistiquement significative des critères d'évaluation de la capacité fonctionnelle physique et de la raideur, et on ne trouve aucune mesure de la QVLS ni donnée sur les effets néfastes, laissant une lacune importante à combler en matière d'information.
- Le CCEM discute de l'incertitude de l'analyse économique, particulièrement du fait qu'en l'absence de données comparatives robustes, le gain d'AVAQ procuré par le burosumab prévu dans la réanalyse de l'Agence des médicaments du Canada pourrait surestimer les bénéfices par rapport aux traitements classiques, de sorte qu'une réduction supplémentaire du prix pourrait donc être nécessaire.

- Le traitement par le burosumab coute cher et l'incertitude de l'impact budgétaire estimé du remboursement du burosumab peut avoir des répercussions sur la faisabilité de l'adoption, surtout si le taux de diagnostic augmente et que la pénétration du marché du burosumab est supérieure à celle attendue étant donné l'absence d'autres traitements actifs contre la maladie.
- Au cours de la réunion de reconsidération, le CCEM reconnaît qu'il n'existe aucune donnée probante sur les patients âgés de moins de 18 ans dont les épiphyses sont soudées, mais qui n'ont jamais été traités par le burosumab. Le clinicien expert mentionne au CCEM qu'il n'y a aucune raison physiologique d'attendre que le patient atteint d'XLH ait 18 ans avant de le traiter. Les patients âgés de moins de 18 ans ayant reçu un diagnostic d'XLH, dont les épiphyses sont soudées, qui n'ont jamais été traités par le burosumab et qui répondent aux conditions 2, 3, 4 et 5 du [tableau 1](#) devraient également être admissibles au traitement par le burosumab. Le Comité souligne que les patients de moins de 18 ans ne sont pas pris en compte dans les estimations de l'impact budgétaire.
- Au cours de la réunion de reconsidération, le CCEM note que les patients ayant amorcé le traitement par le burosumab lorsqu'ils étaient enfants et qui l'ont arrêté, car ils répondaient aux critères d'arrêt du traitement figurant dans la recommandation du CCEM concernant le burosumab émise en mai 2020 ne devraient pas le reprendre une fois qu'ils atteignent l'âge adulte.
- Au cours de la réunion de reconsidération, le CCEM indique que le recours aux seuls symptômes pour poser un diagnostic pourrait évoquer d'autres maladies et qu'il existe un diagnostic différentiel. Les patients veulent un diagnostic le plus précis possible, et on devrait leur permettre de comprendre quelles sont les modifications génétiques qui provoquent les symptômes qu'ils ressentent. En raison des difficultés à confirmer le diagnostic, du coût du burosumab et des efforts pour éviter la surprescription, le dépistage génétique visant à confirmer le diagnostic, en plus de la symptomatologie clinique, devrait être mis en œuvre aux fins de remboursement.
- Au cours de la réunion de reconsidération, le CCEM note que comme la condition 2 exige que les patients présentent un diagnostic d'XLH confirmé tant sur les plans génétique que clinique, l'analyse biochimique du taux de phosphore sérique et du rapport TmP/DFG ne devrait pas être une exigence avant d'amorcer le traitement par le burosumab.
- Au cours de la réunion de reconsidération, il est question de l'absence de données probantes sur l'utilisation du burosumab chez les patients dont le DFGe est inférieur à 60 ml/min (mesuré à l'aide de l'équation de la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) ou dont le DFGe est inférieur à 45 ml/min avec confirmation que l'insuffisance rénale n'est pas causée par une néphrocalcinose. En outre, comme certains patients atteints de néphrocalcinose peuvent encore présenter un DFGe supérieur à 60 ml/min, ces derniers devraient être admissibles au traitement par le burosumab, qui pourrait empêcher la progression de la néphrocalcinose et la détérioration de la fonction rénale.

Demande de reconsidération

Les régimes d'assurance médicaments publics demandent une reconsidération de la recommandation provisoire de rembourser sous réserve de conditions le burosumab dans le traitement de l'XLH chez l'adulte. Dans leur demande, ils soulèvent les interrogations suivantes :

- Les patients âgés de moins de 18 ans dont les épiphyses sont soudées, mais qui n'ont jamais été traités par le burosumab devraient-ils être admissibles à ce traitement? Et est-il impératif que les adultes n'aient jamais été traités pour y être admissibles?
- Pourquoi les patients devraient-ils répondre aux deux conditions, à savoir « une mutation confirmée du gène *PHEX* chez le patient ou un membre de la famille immédiate présentant une hérédité liée à l'X » et « une concentration sérique de FGF23 intact > 30 pg/ml selon un test Kainos », pour confirmer le diagnostic?
- Les patients devraient-ils cesser le traitement classique avant d'effectuer les analyses biochimiques du taux de phosphore sérique et du rapport TmP/DFG?
- Pourquoi les patients présentant un DFGe de 45 ml/min à moins de 60 ml/min attribuable à une néphrocalcinose ne semblent-ils pas admissibles à recevoir le traitement?
- Un patient déjà atteint d'hyperparathyroïdie lorsqu'il amorce le traitement par le burosumab doit-il montrer une amélioration de son état par rapport à cette affection ou si une absence de progression suffit?
- Quelle devrait être la posologie maximale remboursée?
- La prescription du burosumab devrait-elle être élargie à des spécialistes autres que les endocrinologues ou les rhumatologues ayant de l'expérience dans le diagnostic et le traitement de l'XLH?

Lors de l'analyse de la demande de reconsidération des régimes d'assurance médicaments publics, le CCEM se penche sur les renseignements suivants :

- les renseignements issus de la demande initiale au sujet des interrogations soulevées par les régimes;
- la rétroaction d'un clinicien spécialiste possédant une expertise du diagnostic et du traitement de l'XLH;
- la rétroaction sur la recommandation provisoire d'un groupe de défense des intérêts des patients, le Canadian XLH Network;
- la rétroaction sur la recommandation provisoire de quatre groupes de cliniciens : groupe de recherche sur la santé osseuse de l'Institut de recherche de l'Hôpital pour enfants de l'est de l'Ontario; Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine; Clinique des maladies métaboliques chez l'adulte de l'Hôpital général de Vancouver; un professeur-chercheur de l'Université Memorial de Terre-Neuve;
- la rétroaction du promoteur sur la recommandation provisoire;

- la rétroaction sur la recommandation provisoire des régimes d'assurance médicaments publics participant au processus d'examen de l'Agence des médicaments du Canada;

Toute la rétroaction reçue en réponse à la recommandation provisoire est disponible sur le site Web de l'Agence des médicaments du Canada.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^s James Silvius (président), Sally Bean, Ran Goldman, Trudy Huyghebaert, Peter Jamieson, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Edward Xie et Peter Zed, et MM. Dan Dunsky, Bob Gagné et Morris Joseph.

Date de la première réunion : Le 23 mai 2024

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion (reconsidération) : Le 26 septembre 2024

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.



Canada's Drug Agency
L'Agence des médicaments du Canada
Drugs, Health Technologies and Systems. Médicaments, technologies de la santé et systèmes.

ISSN : 2563-6596

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) est une organisation pancanadienne de la santé. Créés et financés par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, nous sommes chargés d'améliorer la coordination, l'harmonisation et la valeur publique au sein du paysage des médicaments et des technologies de la santé au pays. Nous fournissons aux dirigeants des systèmes de santé des données probantes et des conseils indépendants pour les aider à prendre des décisions éclairées sur les médicaments, les technologies de la santé et les systèmes de santé, et nous collaborons avec des partenaires nationaux et internationaux afin de renforcer notre influence collective.

Avis de non-responsabilité : Bien que CDA-AMC ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu au moment de la publication, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'utilisation de ces renseignements est soumise au présent avis et aux modalités d'utilisation disponibles au cda-amc.ca/fr.

L'information que renferme le présent document est rendue accessible à titre informatif et éducatif seulement, et ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel dans un contexte de prise de décisions. Vous acceptez l'entière responsabilité de l'utilisation des renseignements et vous vous y fiez à vos propres risques.

CDA-AMC n'appuie ou ne promeut aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de CDA-AMC. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (en activité sous le nom de CDA-AMC) et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au document.

Toute question ou demande d'information sur ce rapport peut être adressée à demandes@cda-amc.ca.