



## RECOMMANDATION DU CCEM (CONFIDENTIELLE, FRAPPÉE D'EMBARGO)

### PHÉNYLBUTYRATE DE SODIUM (Pheburane – Médunik Canada)

Indication : les troubles du cycle de l'urée

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande d'inscrire le phénylbutyrate de sodium sur la liste des médicaments couverts en tant que traitement d'appoint dans la prise en charge à long terme des troubles du cycle de l'urée relevant d'un déficit d'activité de la carbamyl phosphate synthétase, de l'ornithine transcarbamylase ou de l'arginosuccinate synthétase lorsque l'anomalie se manifeste à la période néonatale ou lorsque la maladie apparaît tardivement en présence d'antécédents d'encéphalopathie hyperammonémique.

#### Motifs de la recommandation :

1. Dans un essai clinique de phase 3 en mode ouvert comportant un seul groupe d'intervention, le taux de mortalité est plus bas chez des nouveau-nés en hyperammonémie soumis à un traitement de secours par le phénylbutyrate de sodium que chez des témoins historiques non traités. Bien que le taux de survie accru puisse être dû en partie à de meilleurs soins de soutien, l'ampleur de la différence laisse entrevoir que le phénylbutyrate y est pour quelque chose.
2. L'étude pharmacocinétique présentée par le fabricant démontre la bioéquivalence de Pheburane et de la préparation non enrobée utilisée dans l'étude pivot.
3. Le phénylbutyrate de sodium est le seul médicament d'usage autorisé par Santé Canada dans la prise en charge des anomalies du cycle de l'urée. Les coûts relatifs à l'utilisation du phénylbutyrate de sodium au prix indiqué semblent relativement les mêmes que ceux de la préparation de phénylbutyrate de sodium offert au Canada dans le cadre du Programme d'accès spécial. Toutefois, il est impossible de déterminer la véritable rentabilité comparative de ces produits à la lumière des données disponibles.

#### À souligner :

- Le Comité note que l'offre et les modalités de remboursement de Buphenyl varient selon la province ou le territoire. Maintenant que Pheburane est offert au Canada, l'on ne sait pas s'il sera toujours possible d'obtenir Buphenyl par l'entremise du Programme d'accès spécial.

#### Contexte :

Les troubles du cycle de l'urée découlent de mutations génétiques qui entraînent une inactivation complète ou partielle de l'une ou l'autre des enzymes du cycle de l'urée, lequel est

responsable du métabolisme de l'azote. Les anomalies du cycle de l'urée peuvent provoquer de l'hyperammoniémie susceptible de mettre en péril la vie du malade ou de causer des lésions neurologiques permanentes en l'absence de traitement. Le phénylbutyrate de sodium (PBNa) est un promédicament qui, transformé en phénylacétate de sodium, se conjugue à la glutamine pour former la phénylacétylglutamine et offrir une autre voie d'élimination de l'azote.

Le PBNa est indiqué comme traitement d'appoint dans la prise en charge de longue durée des troubles du cycle de l'urée, notamment de la forme d'apparition néonatale et de la forme d'apparition tardive en présence d'antécédents d'encéphalopathie hyperammonémique. Pheburane est offert en granules enrobés destinés à l'administration orale avec de la nourriture; un gramme de granules renferme 483 mg de médicament. La posologie recommandée par Santé Canada est de 450 à 600 mg/kg par jour chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant pesant moins de 20 kg. Chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte de plus de 20 kg, la posologie recommandée est de 9,9 à 13,0 g/m<sup>2</sup> par jour. Le PBNa est offert dans une préparation non enrobée à l'étranger (Buphenyl aux États-Unis et Ammonaps dans l'Union européenne). Il n'est pas recommandé dans la prise en charge de l'épisode d'hyperammoniémie aiguë.

### Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : la revue systématique d'études pivots sur le PBNa, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes atteintes d'un trouble du cycle de l'urée.

### Observations de patients :

Voici le résumé des observations transmises par un groupe de défense des intérêts de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- Les patients aux prises avec un trouble du cycle de l'urée accusent une atteinte cognitive évolutive causée par les épisodes d'hyperammoniémie, qui se traduit par de la difficulté à se concentrer, une capacité d'attention réduite, un comportement impulsif et un manque de jugement. L'adulte malade peut avoir de la difficulté à décrocher un emploi ou à le conserver, et la maladie peut être un obstacle aux interactions sociales.
- Les parents de l'enfant malade ont énormément de difficulté à lui administrer les médicaments qui ont mauvais goût, en particulier le PBNa non enrobé. Des patients adultes le trouvent également désagréable au goût au point de sauter des doses parfois.
- Les parents d'enfants malades et des patients qui ont utilisé le PBNa (Pheburane) affirment qu'il est beaucoup mieux toléré que la préparation non enrobée; ils comptent bien que la préparation enrobée favorise l'adhésion thérapeutique.

### Essais cliniques

La présente revue systématique porte sur une étude pivot de l'avis de Santé Canada : un essai clinique de phase 3, en mode ouvert, comportant un seul groupe d'intervention et se déroulant aux États-Unis et au Canada dans le cadre du programme d'autorisation de mise en marché d'un nouveau médicament ou d'un médicament expérimental de la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et qui s'étend sur 15 ans (1981 à 1996) (étude FDA IND/NDA). Les protocoles thérapeutiques prospectifs mis en place sont autorisés par la FDA et modifiés au fur et à mesure que de nouveaux médicaments sont offerts. Le PBNa (Buphenyl, préparation non enrobée) a fait son apparition en 1985 et, de 1985 à 1987, le médicament était

prescrit à la dose de 250 mg/kg par jour en compagnie du benzoate de sodium à la dose de 250 mg/kg par jour. À compter de 1987, les patients ont été traités par le seul PBNa à raison de 450 à 600 mg/kg par jour. Les patients recrutés dans la période de 1985 à 1994 forment la cohorte 1; elle compte 162 patients dont 148 se prêtent à l'évaluation. Une seconde cohorte comprend des patients sélectionnés dans la période de 1985 à 1996 (cohorte 2), ce qui a prolongé l'étude; elle comprend 208 patients dont 183 se prêtent à l'évaluation.

Les patients choisis présentent un déficit d'activité de l'ornithine transcarbamylase pour 67 % d'entre eux, de l'arginosuccinate synthétase pour 21 % et de la carbamyl phosphate synthétase pour 12 %. Du lot des patients, 39 % sont traités avec succès pour un épisode hyperammonémique dans la période néonatale (traitement de secours néonatal), 8 % sont soumis au traitement depuis la naissance (traitement prospectif), 16 % traversent un épisode hyperammonémique après l'âge de 28 jours (apparition tardive), et 37 % sont des filles ou des femmes accusant un déficit d'activité de l'ornithine transcarbamylase qui ont été recrutées plus vieilles (filles OTC). Environ 55 % des patients sont âgés de moins de 12 ans au moment de la dernière consultation du chercheur et 15 % comptent au minimum 5 ans de traitement par le PBNa.

Plusieurs aspects de l'étude FDA IND/NDA en limitent la portée, notamment l'absence de groupe comparateur, l'utilisation de régimes thérapeutiques qui ne sont plus en usage dans la pratique clinique, l'absence de paramètres ou résultats d'intérêt déterminés au préalable, l'absence de méthodes de collecte de données normalisées, le compte rendu lacunaire et l'utilisation d'une préparation de PBNa non enrobée, alors que c'est la préparation enrobée qui fait l'objet de l'évaluation ici. Le fabricant a mené une étude (LUC10001; N = 14) pour démontrer la bioéquivalence de la préparation de phénylbutyrate de sodium enrobé (Pheburane) et de la préparation non enrobée (Buphenyl) utilisée dans l'étude pivot. De plus, une étude française (ATUc) examine Pheburane auquel ont pu avoir accès un groupe de patients (N = 25) atteints d'un trouble du cycle de l'urée qui ne tolèrent pas la préparation de phénylbutyrate de sodium non enrobé (Ammonaps).

### **Paramètres d'intérêt**

L'étude FDA IND/NDA n'a pas précisé de paramètres ou résultats d'intérêt principaux ou secondaires. Elle présente de l'information sur la mortalité, l'incidence d'épisodes d'hyperammonémie, le développement cognitif, des caractéristiques anthropométriques et les taux plasmatiques d'ammoniac et de glutamine. Elle ne mentionne pas de définition de l'hyperammonémie. Elle évalue le développement cognitif par des échelles de quotients intellectuels dans la mesure du possible.

### **Efficacité**

- Dans la cohorte 1, parmi les patients traités par le PBNa seul de 1985 à 1994, 4 des 16 nouveau-nés (25 %) ayant survécu à l'épisode néonatal décèdent dans les 15 mois suivants; 4 des 6 patients traités de manière prospective depuis la naissance cessent le traitement dans les 2,5 premières années de vie; 3 des 13 patients ayant présenté la forme tardive cessent le traitement à un certain moment; 3 des 26 filles OTC abandonnent le traitement et aucune ne meurt. Dans la cohorte 2, 18 des 82 patients traités par le PBNa de 1985 à 1996 décèdent durant un épisode d'hyperammonémie et 15 de ces patients ont subi le traitement de secours néonatal.

- Du lot des 148 patients de la cohorte 1 qui se prêtent à l'évaluation, 34 (23 %) ne connaissent pas d'épisodes d'hyperammoniémie nécessitant une hospitalisation au cours de leur suivi (allant jusqu'à 9 ans) et 114 (77 %) traversent au moins un épisode conduisant à l'hospitalisation. Chez les 183 patients de la cohorte 2 qui se prêtent à l'évaluation, 51 (28 %) ne connaissent pas d'épisodes d'hyperammoniémie nécessitant une hospitalisation au cours de leur suivi et 132 (72 %) traversent au moins un épisode conduisant à l'hospitalisation.
- À leur arrivée dans l'étude, les patients sont de taille et de poids inférieurs à la moyenne, les nouveau-nés traités dans la période néonatale étant ceux qui s'éloignent le plus de la normale. Les écarts réduits du poids et de la taille en fonction de l'âge demeurent relativement stables au cours de l'étude qui ne fait pas mention de la taille et du poids comme tels.
- L'étude surveille le taux plasmatique d'ammoniac de 85 patients lorsqu'ils sont dans un état stable (c.-à-d., pas lors d'épisodes d'hyperammoniémie). Il ressort de l'examen de 281 mesures que le taux de 45 patients (53 %) dépasse la limite supérieure de l'écart normal à au moins une reprise et que 6 % des mesures sont supérieures au double de la limite supérieure de l'écart normal. L'étude ne dit rien de l'écart normal de taux plasmatiques d'ammoniac.
- L'étude présente le taux plasmatique de glutamine de sous-groupes formés selon le diagnostic, le moment d'apparition du trouble et l'âge. L'écart normal va de 337 à 673  $\mu\text{mol/l}$ . Le taux moyen de glutamine est plus bas chez les patients les plus jeunes : ceux ayant subi le traitement de secours néonatal et ceux traités prospectivement depuis la naissance ( $677 \pm 343 \mu\text{mol/l}$ ), et chez les garçons de moins de 18 ans présentant la forme OTC tardive ( $700 \pm 331 \mu\text{mol/l}$ ) que chez les patients de plus de 18 ans ( $> 1\,000 \mu\text{mol/l}$ ).
- Dans l'étude française ATUc menée auprès de patients (N = 25) incapables de tolérer la préparation de PBNa (Ammonaps) au gout non camouflé, la préparation (Pheburane) au gout camouflé est jugée plus « acceptable » qu'Ammonaps.

### **Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)**

- Dans l'étude FDA IND/NDA, 102 patients (56 %) ont subi un incident indésirable à tout le moins. Les données sur l'innocuité proviennent des comptes rendus des chercheurs et elles s'en tiennent à ce qu'ont rapporté spontanément les participants. L'étude ne fait pas appel à des questionnaires ou à des journaux, et les incidents indésirables graves et les incidents indésirables sont rapportés indistinctement quand ils le sont.
- Dans l'ensemble, 13 patients (7 %) se sont retirés de l'étude en raison d'une piètre observance thérapeutique ou à la demande d'un parent au motif de mauvaise tolérabilité ou acceptabilité du médicament. Les effets indésirables à l'origine de l'abandon sont les nausées, les vomissements, la céphalée, le gout désagréable, des changements de comportement, des étourdissements ou des problèmes d'équilibre.
- L'on rapporte un total de 248 incidents indésirables chez 102 patients. Du lot des incidents indésirables, 90 (36 %) ont trait au système nerveux central, dont l'hyperactivité, un trouble du langage, des crises épileptiques et une déficience intellectuelle. Cependant, rien ne dit avec certitude que ces incidents sont dus aux effets neurologiques de la maladie. Dans une proportion de 23 %, les filles en âge d'avoir leurs règles présentent de l'aménorrhée. Ils sont 4 % à voir leur appétit diminuer, 3 % à noter une odeur corporelle et 3 % à souligner le mauvais gout du médicament ou à faire état d'une aversion pour lui.

### **Cout et rentabilité**

L'analyse coûts/conséquences du fabricant compare Pheburane (PBNa) à Buphenyl (PBNa) et à Ravicti (phénylbutyrate de glycérol) dans un horizon temporel de 25 ans et la perspective d'un ministère de la Santé au Canada. Le fabricant postule que Pheburane et Buphenyl sont équivalents sur le plan de l'efficacité clinique sur la foi d'une étude de bioéquivalence, et que Ravicti et le PBNa le sont également, sur la foi des résultats d'essais cliniques de non-infériorité – Santé Canada examine Ravicti à l'heure actuelle. En vertu de l'hypothèse de l'innocuité et de l'efficacité semblables, le fabricant conclut que Pheburane coutera de 35 674 \$ à 54 752 \$ par patient par an selon l'âge et le poids du patient. L'utilisation du médicament de préférence à Buphenyl devrait se traduire par des économies allant de 3 913 \$ à 6 061 \$ par patient par an, alors que son utilisation de préférence à Ravicti produirait des économies allant de 74 899 \$ à 115 873 \$ par patient par an, si le prix du Ravicti était le même au Canada qu'aux États-Unis.

Voici les principaux aspects qui limitent la portée de l'évaluation économique du fabricant de l'avis du PCEM :

- La modélisation repose sur l'hypothèse principale de l'équivalence des traitements sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité; il s'agit donc dans les faits d'une analyse de minimisation des coûts.
- Le coût de chaque traitement se compose du coût d'acquisition des médicaments et du coût d'hospitalisation total. L'on ne sait pas au juste quels sont les ressources et les coûts pris en compte dans le coût de l'hospitalisation.
- Le fabricant reprend l'information sur la survie et sur l'hospitalisation provenant de l'étude d'Enns (2007), étude de 25 ans examinant Ammonul (PBNa et benzoate de sodium) en administration intraveineuse dans le traitement hospitalier de l'épisode d'hyperammoniémie aiguë, pour étayer l'effet du PBNa et de Ravicti sur l'hyperammoniémie. L'étude examine un produit différent (Ammonul), indiqué dans le traitement de l'hyperammoniémie aiguë, administré par la voie intraveineuse à l'hôpital, alors que Pheburane est un médicament destiné à l'administration orale indiqué dans la prise en charge de longue durée des troubles du cycle de l'urée. Le clinicien expert précise que Pheburane n'est pas un médicament de secours dans le traitement du trouble du cycle de l'urée en pratique clinique et que les doses d'Ammonul dont il est question dans l'étude d'Enns correspondent au double de la dose de Pheburane prévue en pratique. Rien n'est moins certain que de s'inspirer des données sur l'efficacité d'Ammonul pour établir l'efficacité des autres médicaments.
- Le clinicien expert estime que le coût de l'hospitalisation dans l'analyse du fabricant (8 503 \$) est faible.
- Le fabricant postule que 10,38 % des patients traités par Pheburane, Buphenyl ou Ravicti pour un premier épisode d'hyperammoniémie ne survivront pas. De l'avis du clinicien expert, ce pourcentage est en réalité beaucoup plus élevé.
- Le fabricant fixe le coût de Ravicti selon des sources américaines. L'on ne sait pas encore quel sera le prix du médicament au Canada.

En raison du peu d'information, le PCEM n'a pu procéder à ses propres analyses pour pallier les limites énoncées ci-dessus. Il a pu valider les analyses présentées par le fabricant.

Au prix indiqué de 0,01919 \$ le mg (1 612,80 \$ le flacon de 174 g) et en tenant compte du seul coût d'acquisition du médicament, Pheburane (10 401 \$ à 242 582 \$ par patient par an selon la

dose et le poids du patient) peut être moins cher que Buphenyl (11 599 \$ à 270 518 \$ par patient par an).

### Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- L'essai clinique examiné n'a pas déterminé au préalable ses résultats ou paramètres d'intérêt et n'a pas eu recours à un protocole standard de collecte des données sur les paramètres d'intérêt.
- Dans son évaluation de l'effet du PBNa sur les résultats cliniques, l'essai n'examine pas la préparation dont il est question ici.
- La tolérabilité comparative des médicaments et, de là, l'observance thérapeutique sont incertaines.

### Membres du CCEM :

Les D<sup>rs</sup> Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

### Réunion du 16 mars 2016

#### Absences :

Les D<sup>rs</sup> Anatoly Langer et Harindra Wijeyesundera sont absents.

#### Conflits d'intérêts :

Aucun

#### À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a/n'a pas demandé la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.