



## COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

### PHÉNYLBUTYRATE DE GLYCÉROL (Ravicti — Horizon Therapeutics Canada) Indication : les troubles du cycle de l'urée

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le phénylbutyrate de glycérol (GPB) en tant qu'agent de liaison de l'azote dans la prise en charge à long terme des troubles du cycle de l'urée chez l'adulte et l'enfant de deux ans ou plus lorsque la restriction des protéines alimentaires ou la supplémentation en acides aminés ne parviennent pas à maîtriser les troubles, sous réserve des conditions ci-dessous :

#### Conditions :

1. Le coût pour le régime d'assurance médicaments ne dépasse pas celui du phénylbutyrate de sodium (NaPB).
2. Un médecin expérimenté dans le traitement des troubles du cycle de l'urée participe à la prise en charge du patient.

#### Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique de phase III comparatif avec traitement de référence, randomisé (ECR), à double insu et en chassé-croisé démontre la non-infériorité du GPB par rapport au NaPB quant à l'effet sur le taux d'ammoniac.
2. Au prix indiqué par le fabricant, le GPB coûte 46 % plus cher que le phénylbutyrate de sodium (Pheburane).

#### À souligner :

- L'essai clinique examiné évalue le médicament dans trois sous-types de troubles du cycle de l'urée seulement, soit ceux relevant d'un déficit d'activité de la carbamyl phosphate synthétase 1, de l'ornithine transcarbamylase ou de l'arginosuccinate synthétase. Le Comité est conscient que les patients présentant un trouble du cycle de l'urée sont peu nombreux et qu'il est donc difficile d'en recruter un nombre suffisant dans le cadre d'un essai clinique; il estime que le remboursement du médicament ne devrait pas se limiter à ces trois sous-types de troubles du cycle de l'urée.
- Pour ceux à qui le médicament est administré par une sonde gastrique, l'administration du GPB est sans doute plus commode que celle du NaPB, mais il n'y a pas de données qui permettraient d'évaluer l'utilisation du médicament dans ce sous-groupe.

### Autres points de discussion :

- Le Comité note que le GPB comme le NaPB ne sont à utiliser qu'en parallèle à un régime alimentaire optimal.
- On a évalué l'effet du GPB sur le taux d'ammoniac de patients dont le trouble du cycle de l'urée a été diagnostiqué dans la première enfance et sur celui de patients chez qui le trouble a été diagnostiqué plus tard. Les résultats de l'analyse par sous-groupe laissent entrevoir que les adultes chez qui le trouble s'est manifesté tôt dans la vie ( $\leq 2$  ans) répondent mieux au traitement par le GPB, sous l'angle du taux d'ammoniac, que les adultes chez qui le trouble est apparu après l'âge de deux ans; cependant, les patients sont peu nombreux dans les sous-groupes, ce qui limite la possibilité de tirer une conclusion définitive en ce qui a trait à l'effet du GPB chez ces patients.

### Contexte :

Ravicti (phénylbutyrate de glycérol) est un triglycéride contenant trois molécules d'acide phénylbutyrique. Son principal métabolite, l'acide phénylacétique, se conjugue à la glutamine (qui contient deux molécules d'azote) par acétylation au foie et aux reins pour former la phénylacétylglutamine qui est excrétée par les reins; ce composé offre une voie de rechange dans l'élimination des déchets azotés. Santé Canada a autorisé le GPB en tant qu'agent de liaison de l'azote dans la prise en charge à long terme des troubles du cycle de l'urée chez l'adulte et l'enfant de deux ans ou plus lorsque la restriction des protéines alimentaires ou la supplémentation en acides aminés ne parviennent pas à maîtriser les troubles.

Le GPB est offert en liquide oral à 1,1 g/ml. Il s'administre par la voie orale; chez le patient incapable d'avaler, le médicament peut être administré au moyen d'une sonde nasogastrique ou d'une sonde de gastrostomie. La dose initiale par période de 24 heures est de 0,6 ml par gramme de protéines alimentaires ingérées dans cette période. La dose quotidienne totale recommandée va de 4,5 ml/m<sup>2</sup> à 11,2 ml/m<sup>2</sup> (5,0 g/m<sup>2</sup> à 12,4 g/m<sup>2</sup>) et cette dose quotidienne totale doit être répartie en doses égales administrées aux repas ou aux boires. La dose initiale recommandée pour le patient qui passe du NaPB au GPB et pour le patient qui n'a jamais été traité par le phénylbutyrate peut être différente. Le patient qui passe du NaPB au GPB devrait recevoir une dose qui contient la même quantité d'acide phénylbutyrique.

### 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) de l'ACMTS : une revue systématique d'ECR sur le GPB dans le traitement des troubles du cycle de l'urée, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes présentant un trouble du cycle de l'urée.

### Observations de patients :

Un groupe de défense des intérêts de patients, Canadian Organization for Rare Disorders, a répondu à la demande de rétroaction du PCEM. L'information transmise provient d'entrevues individuelles avec des patients et des parents, de chefs de file dans la défense des intérêts des patients aux États-Unis, de professionnels de la santé, de sondages, de sites Web et de courriels du Canada et des États-Unis. Le CCEM a tenu compte de ce qui suit :

- Les patients et les aidants font état des graves problèmes que causent les troubles du cycle de l'urée. Parmi les symptômes les plus courants, citons les troubles abdominaux (crampes, diarrhée, vomissement, etc.) et la fatigue. Nombre de patients sont aux prises avec des problèmes de développement et une atteinte cognitive qui altèrent la performance scolaire et l'aptitude au travail.
- Seuls quelques patients et aidants ont mentionné avoir expérimenté le traitement par le phénylbutyrate de sodium (Pheburane). Certains ont éprouvé des problèmes logistiques en raison de sa brève durée de conservation et du nombre de bouteilles nécessaire quand il est sous forme liquide.
- Du nombre des personnes interrogées par sondage ou par entrevue, 87 % sont traitées actuellement par le GPB ou l'ont été par le passé. Elles affirment que le taux d'ammoniac est plus stable avec le médicament et qu'elles n'ont pas de difficulté à le prendre. La plupart n'ont pas subi d'effets indésirables ou n'en ont subi que de légers. Certaines qui ont été traitées par le GPB dans le cadre d'un essai clinique se demandent si elles auront toujours accès au médicament.

### **Essais cliniques**

La revue systématique du PCEM porte sur un ECR de phase III, à double insu, en chassé-croisé et comparatif avec traitement de référence : l'étude HPN-100-006 (N = 46). Le principal objectif de l'étude consiste à évaluer la non-infériorité du GPB par rapport au NaPB en mesurant le taux d'ammoniac sanguin d'adultes présentant un trouble du cycle de l'urée. Dans l'étude, les patients admissibles qui ont pris du NaPB à une dose stable pendant une semaine à tout le moins avant l'admission à l'étude sont répartis de manière aléatoire dans le groupe du traitement à double insu par le NaPB durant deux semaines puis par le GPB pendant deux semaines et dans le groupe du traitement à double insu par le GPB durant deux semaines puis par le NaPB durant deux semaines. Pour des motifs d'innocuité, il n'y a pas de période d'élimination entre les traitements. En outre, le PCEM a examiné les preuves provenant de trois essais cliniques non comparatifs à long terme (études HPN-100-005, HPN-100-007 et HPN-100-012) qui évaluent l'innocuité et l'efficacité du GPB chez des adultes et des enfants atteints d'un trouble du cycle de l'urée.

### **Paramètres d'intérêt**

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- La mortalité.
- Les crises d'hyperammoniémie qui s'entendent de la présence de symptômes cliniques et d'un taux d'ammoniac  $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ .
- La concentration plasmatique d'ammoniac
  - La surface sous la courbe de l'ammoniémie en 24 heures ( $\text{SSC}_{0-24}$ ) les jours 14 et 28 (fin de chaque période de traitement), principal critère d'évaluation de l'étude HPN-100-006.
  - Le taux sanguin maximal d'ammoniac ( $C_{\text{max}}$ ) observé pendant le traitement par le NaPB et pendant le traitement par le GPB.
  - Le pourcentage des taux sanguins d'ammoniac au-dessus de la limite supérieure de l'écart normal pendant le traitement par le NaPB et pendant le traitement par le GPB.
- L'innocuité : les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables.

L'étude HPN-100-006 n'évalue pas, durant sa phase à double insu, les paramètres cliniques que sont le développement cognitif, les aspects anthropométriques, l'hospitalisation et la qualité de vie liée à la santé.

### **Efficacité**

- Aucun décès ne survient durant la période de traitement à double insu.
- Aucun des patients n'a connu de crise d'hyperammoniémie au cours du traitement par le GPB. Un patient a subi une crise d'hyperammoniémie durant le traitement par le NaPB pour cause de non-observance thérapeutique.
- Les valeurs moyennes de la  $SSC_{0-24}$  de l'ammoniémie sont de 12 % moindres avec le GPB qu'avec le NaPB (respectivement  $868,29 \pm$  écart type [ÉT]  $668,145$  et  $985,47 \pm$  ÉT  $873,578$   $\mu\text{mol}/\text{heure}/\text{l}$ ); rapport des moyennes géométriques de 0,90 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de  $-0,79$  à  $1,03$ ). Le GPB est non inférieur au NaPB comme en témoigne la limite supérieure de l'IC à 95 % du rapport des moyennes géométriques de la  $SSC_{0-24}$  de l'ammoniémie du GPB et du NaPB de 1,03 (en deçà de la marge de non-infériorité de 1,25 déterminée au préalable).
- Les valeurs de la  $C_{\text{max}}$  d'ammoniac en 24 heures sont de 14 % moindres avec le traitement par le GPB qu'avec le traitement par le NaPB (respectivement  $60,94 \pm$  ÉT  $46,213$  et  $70,83 \pm$  ÉT  $66,71$   $\mu\text{mol}/\text{l}$ ). La différence entre les groupes n'est pas statistiquement significative; de plus, la différence de taux sanguin maximal d'ammoniac d'environ  $10$   $\mu\text{mol}/\text{l}$  ne serait pas considérée comme étant importante sur le plan clinique.
- Le nombre de prélèvements où le taux sanguin d'ammoniac dépasse la limite supérieure de l'écart normal est du même ordre pour le traitement par le GPB et le traitement par le NaPB (respectivement 35,6 % et 36,2 %).
- Selon les constatations des trois études non comparatives de longue durée en mode ouvert, l'effet du GPB sur l'ammoniémie et le taux de glutamine persiste tant chez les enfants que chez les adultes après un an de traitement. De plus, le nombre d'épisodes d'hyperammoniémie par patient diminue par comparaison avec le nombre d'épisodes 12 mois avant la sélection. La qualité de vie liée à la santé, mesurée par des instruments génériques, s'améliore chez les enfants, tandis qu'elle se détériore chez les adultes. Les résultats des examens neuropsychologiques sont disparates d'une étude à une autre, d'un groupe d'âge à un autre et d'un instrument d'évaluation à un autre.

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

- Durant la période de traitement de quatre semaines, la proportion de patients rapportant un incident indésirable est plus grande dans le groupe du GPB que dans le groupe du NaPB : 61,4 % contre 51,1 %. La plupart des incidents indésirables sont d'intensité légère.
- Deux patients ont subi un incident indésirable grave apparu au traitement : une gastroentérite aiguë pendant le traitement par le GPB pour l'un, un épisode d'hyperammoniémie de grade 3 durant le traitement par le NaPB pour l'autre.
- Aucun patient n'a abandonné le traitement par le GPB, alors qu'un patient a cessé le traitement par le NaPB pour cause d'hyperammoniémie le jour 1.
- Dans les études de prolongation à long terme, presque tous les patients ont subi un incident indésirable après un an de traitement par le GPB. Les plus fréquents sont les infections, les infestations et les troubles gastro-intestinaux.

### **Cout et rapport cout/efficacité**

Le GPB est offert sous forme liquide à administrer par la voie orale; la dose quotidienne totale varie selon la surface corporelle et la dose du NaPB pour le patient qui passe de celui-ci au GPB. La dose quotidienne est répartie en doses égales administrées à trois à six reprises par jour avec des aliments. Au prix indiqué par le fabricant de 48 \$ le ml, le traitement par le GPB revient à un coût mensuel variant de 4 565 \$ (enfant de moins de deux ans) à 19 674 \$ (personne de 18 ans ou plus).

Le fabricant a présenté une analyse coût/utilité couvrant la vie entière du patient (jusqu'à l'âge de 100 ans) dans la perspective du système public de soins de santé au Canada. L'analyse de référence du fabricant compare le GPB au NaPB et au régime alimentaire seul. Quatre sous-groupes de patients sont pris en considération :

1. Apparition de la maladie après l'âge de deux ans, pas de traitement antérieur par le NaPB ou traitement actuel par le NaPB; comparateur : NaPB.
2. Apparition de la maladie après l'âge de deux ans, traitement antérieur par le NaPB qui a été cessé en raison du taux d'ammoniac incontrôlé ou d'une intolérance au NaPB; comparateur : régime alimentaire seul.
3. Apparition de la maladie dans les deux premières années de vie, pas de traitement antérieur par le NaPB ou traitement actuel par le NaPB; comparateur : NaPB.
4. Apparition de la maladie dans les deux premières années de vie, traitement antérieur par le NaPB qui a été cessé en raison du taux d'ammoniac incontrôlé ou d'une intolérance au NaPB; comparateur : régime alimentaire seul.

L'efficacité relative du GPB comparativement au NaPB est établie en fonction d'une analyse globale d'un essai clinique à double insu et en chassé-croisé (HPN-100-006) et de trois essais cliniques en mode ouvert au devis expérimental contrebalancé à séquence fixe (HPN-100-005, HPN-100-012 et UP 1204-003). Les données sur l'efficacité du régime alimentaire proviennent d'une étude observationnelle. Les principaux états de santé incorporés au modèle économique sont la crise d'hyperammoniémie, la greffe de foie et le décès. Dans son analyse de référence, le fabricant en arrive à des rapports coût/utilité différentiels (RCUD) de plus de 1 000 000 \$ pour trois des quatre sous-groupes examinés et à un RCUD supérieur à 500 000 \$ dans l'autre sous-groupe (sous-groupe 4).

Le PCEM a relevé un certain nombre d'aspects qui limitent la portée de ce modèle :

- Dans le modèle, l'estimation de l'efficacité clinique du GPB, du NaPB et du régime alimentaire seul repose sur le taux d'ammoniac. Les taux de crises d'hyperammoniémie sont estimés d'après des relations prévues, ce qui est éminemment incertain; le PCEM a effectué sa propre modélisation.
- Plusieurs éléments du modèle (dont la probabilité de greffe de foie et l'exécution de l'analyse probabiliste) sont de piètre qualité méthodologique et contiennent des erreurs.
- Le modèle s'appuie en grande partie sur une opinion clinique dont l'incertitude n'est pas toujours évaluée, et l'on ne sait pas au juste dans quelle mesure cela a pu biaiser les résultats.

Après avoir corrigé les défauts méthodologiques du modèle et modélisé à nouveau la relation entre le taux d'ammoniac à court terme et la crise d'hyperammoniémie, le PCEM en arrive à un RCUD de plus de 1 000 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) pour le GPB comparativement au NaPB ou au régime alimentaire seul, et ce, dans tous les sous-groupes examinés. Pour que le RCUD du GPB comparativement au NaPB ou au régime alimentaire seul soit ramené à 200 000 \$ l'AVAQ, le prix du GPB devra être réduit dans une

proportion allant de 30 % à 53 % pour les sous-groupes pris en considération par le fabricant. Le prix du GPB est de 46 % plus élevé que celui du NaPB (Pheburane).

### Lacunes de la recherche :

- Absence de données sur l'efficacité et l'innocuité comparatives à long terme du GPB dans la population étudiée.
- Absence d'ECR comparant le GPB et le NaPB des points de vue de l'efficacité et de l'innocuité chez des enfants présentant un trouble du cycle de l'urée.

### 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 15 février 2017

#### Absences :

Aucune

#### 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 n'a pas demandé la suppression de renseignements confidentiels.

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'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (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.

## *Programme commun d'évaluation des médicaments*

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.