

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

## Sommaire du rapport d'examen clinique

### **Capsules de cystéamine à libération retardée (Procysbi)**

Horizon Pharma Ireland

Indication : le traitement de la cystinose  
néphropathique

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	Finale
Date de publication :	Février 2018
Longueur du rapport :	6 pages

**Avis de non-responsabilité** : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document 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 du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**Caviardage** : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

**L'ACMTS** : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement** : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

<b>Médicament</b>	Capsules de cystéamine à libération retardée (Procysbi)
<b>Indication</b>	Traitement de la cystinose néphropathique
<b>Demande de remboursement</b>	Conformément à l'indication
<b>Forme pharmaceutique</b>	Capsules de 25 mg et de 75 mg à libération retardée
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 13 juin 2017
<b>Fabricant</b>	Horizon Pharma Ireland

## Sommaire

### Introduction

La cystinose est une affection métabolique rare, à transmission autosomique récessive, causée par des mutations du gène codant la protéine cystinosine, le transporteur lysosomal de cystine<sup>1</sup>. Ces mutations causent une perturbation du transport de la cystine par la cystinosine à l'extérieur du lysosome, perturbation qui entraîne l'accumulation de la cystine dans tous les organes. Cette accumulation se manifeste initialement dans les reins<sup>1,2</sup>. Les symptômes rénaux incluent l'apparition d'un syndrome de Fanconi grave ou d'une tubulopathie qui progresse ultérieurement vers une néphropathie chronique, dont le traitement de suppléance rénale de choix est la greffe de rein<sup>1</sup>. Les symptômes oculaires sont caractérisés par des dépôts de cristaux de cystine intracornéens qui peuvent causer une photophobie et une réduction de l'acuité visuelle<sup>1,3</sup>. Comme autres manifestations, on peut mentionner : retard de croissance, dépigmentation rétinienne irrégulière, rachitisme, hépatomégalie, hypothyroïdisme, diabète insulino-dépendant, faiblesse musculaire, anomalies neurocognitives, fractures et stérilité<sup>1-3</sup>. La cystinose se classe en trois sous-types différents, selon l'importance de la mutation qui affecte le gène codant la cystinosine<sup>3</sup> : la cystinose infantile néphropathique, la cystinose juvénile néphropathique et la cystinose adulte non néphropathique. La forme infantile néphropathique est la plus grave des trois et aussi la plus répandue, avec 95 % des cas<sup>1,3</sup>.

Actuellement, la prise en charge de la cystinose néphropathique se fait à la fois par un traitement symptomatique et un traitement spécifique (à la cystéamine). Le traitement par la cystéamine orale sert à préserver la fonction rénale et à réduire les complications extrarénales. Le traitement est souvent instauré dès la confirmation du diagnostic de cystinose et maintenu tout au cours de la vie<sup>4</sup>.

Procysbi (cystéamine à libération retardée) est indiqué pour le traitement de la cystinose néphropathique et se présente sous la forme de capsules de 25 mg et de 75 mg à prendre par voie orale. La dose d'entretien recommandée chez les patients n'ayant jamais reçu de cystéamine est de 1,30 g/m<sup>2</sup> par jour, répartie en deux doses égales administrées toutes les douze heures.

L'objectif de cette étude consiste à faire une revue systématique des effets bénéfiques et néfastes de la cystéamine à libération retardée (Procysbi [RP103]).

### Résultats et interprétation

#### Études retenues

Une étude répond aux critères d'inclusion pour cette revue. L'essai clinique RP103-03 (N = 43) est un essai clinique ouvert, à répartition aléatoire et avec permutation des

groupes, conçu pour évaluer la non-infériorité de RP103 (cystéamine entérosoluble à libération retardée) par rapport à Cystagon (cystéamine à libération immédiate). Les patients atteints de cystinose néphropathique sont âgés de six ans ou plus et sont traités par Cystagon à une dose stable suffisante pour maintenir leur taux de cystine intraleucocytaire inférieur ou égal à 2,0 nmol hémicystine/mg de protéine. La répartition aléatoire a été précédée d'une période de rodage de deux à trois semaines au cours de laquelle tous les patients ont reçu du Cystagon toutes les six heures. L'étude comporte deux périodes de traitement de trois semaines, sans parenthèse thérapeutique entre les deux périodes. Le principal critère d'évaluation de l'étude est le taux de pointe moyen de cystine intraleucocytaire. La non-infériorité de RP103 par rapport à Cystagon est évaluée en fonction du taux de cystine intraleucocytaire.

Le plan d'étude utilisé comporte plusieurs lacunes. L'étude en est une ouverte et, même si les motifs invoqués pour justifier cette méthode sont raisonnables, ce choix peut avoir introduit un biais d'évaluation des paramètres subjectifs comme la qualité de vie liée à la santé et les événements indésirables. En outre, les raisons pour avoir choisi une marge de non-infériorité de 0,3 nmol hémicystine/mg de protéine ne semblent pas reposer sur la différence minimale d'importance clinique; la différence minimale d'importance clinique au regard de la cystine intraleucocytaire n'est pas définie (annexe 4 b). L'impact d'une différence inférieure à la marge de non-infériorité sur les résultats cliniques n'est pas connu.

### Efficacité

Il n'y a pas de données disponibles pour certains des critères d'évaluation énumérés dans le protocole de la revue, en particulier : la croissance du patient, le temps écoulé avant une greffe de rein, la fonction rénale, l'utilisation d'une hormone de croissance, la fonction cognitive, l'effet sur la fonction thyroïdienne, le dysfonctionnement pulmonaire, l'incidence d'une myopathie, les taux de cholestérol, la présence d'une rétinopathie, les calcifications vasculaires ou cérébrales, la maîtrise de la glycémie ainsi que l'hypogonadisme hypergonadotrophique.

Il n'y a pas eu de décès durant l'étude. La qualité de vie liée à la santé a été mesurée selon l'échelle PedsQL 4.0 Core Scale. Les données n'ont pas fait l'objet d'analyses statistiques, et il ne semble pas y avoir de différence notable entre les deux traitements. Dans l'analyse selon le respect du protocole, la moyenne des moindres carrés de cystine intraleucocytaire à la semaine 3 est de 0,52 nmol hémicystine/mg de protéine pour le groupe avec RP103 et de 0,44 nmol hémicystine/mg de protéine pour le groupe avec Cystagon (différence moyenne de 0,08; intervalle de confiance [IC] à 95,8 % de 0,012 à 0,15;  $P < 0,001$ ). Dans l'analyse selon l'intention de traiter, la moyenne des moindres carrés du taux de cystine intraleucocytaire à la semaine 3 est de 0,53 hémicystine/mg de protéine pour le groupe avec RP103 et de 0,74 nmol hémicystine/mg de protéine pour le groupe avec Cystagon (différence moyenne de -0,21; IC à 95,8 % de -0,48 à 0,06; valeur  $P$  non indiquée). La borne supérieure de l'IC à 95,8 % est inférieure à la marge de non-infériorité de 0,3 nmol hémicystine/mg de protéine dans l'analyse selon le respect du protocole et dans l'analyse selon l'intention de traiter. Il n'y a pas de différence significative observée sur le plan clinique entre les deux traitements au regard de la fonction rénale, de l'observance du traitement ou de la difficulté à avaler, mais l'étude n'a pas été conçue pour détecter des différences au regard de ces critères.

### Effets néfastes

Dans l'ensemble, 58 % des patients font état d'événements indésirables pendant le traitement par RP103, et 32 % des patients pendant le traitement par Cystagon. Les événements indésirables gastro-intestinaux représentent la catégorie d'événements indésirables la plus fréquente; 14 patients (33 %) en ont signalé durant le traitement par RP103 et 9 patients (22 %) pendant le traitement par Cystagon. Parmi les événements indésirables les plus fréquents, mentionnons la nausée (16 % des patients), le vomissement (19 %) et la douleur abdominale (9 %) durant le traitement par RP103, comparativement à

une fréquence respective de 7 %, de 12 % et de 0 % durant le traitement par Cystagon. L'incidence des autres événements indésirables au cours de l'étude est de 26 % durant le traitement par RP103 et de 10 % durant le traitement par Cystagon.

## Place du médicament dans le traitement

Le clinicien expert consulté dans le cadre de la revue note que, en raison de sa méthodologie, des critères retenus et des comparaisons statistiques limitées, l'étude RP103-03 n'aborde somme toute que la réduction des taux de cystine intraleucocytaire. Dans l'étude, l'effet observé avec Procysbi par rapport à Cystagon semble indiquer que Procysbi a un effet significatif sur le plan clinique au regard de la réduction du taux de cystine, et que cet effet est du même ordre que celui procuré par Cystagon; cependant, des incertitudes subsistent quant aux effets relatifs de Procysbi sur les autres critères d'évaluation.

## Conclusion

Les résultats d'un essai clinique à petite échelle, à répartition aléatoire et avec permutation des groupes indiquent la non-infériorité de Procysbi (RP103) par rapport à Cystagon, en ce qui a trait aux taux de cystine intraleucocytaire après trois semaines de traitement non à l'insu. Une borne de non-infériorité de 0,3 nmol hémicystine/mg de protéine a été établie, mais la différence minimale d'importance clinique au regard de la cystine intraleucocytaire n'est pas déterminée. Il n'y a pas de différence significative observée sur le plan clinique entre les deux préparations de cystéamine au regard d'autres critères d'évaluation comme l'observance du traitement, la facilité à avaler ou la qualité de vie, mais l'étude n'a pas été conçue pour déceler des différences au regard de ces critères.

L'incidence des événements indésirables graves et des événements indésirables, à savoir les événements indésirables gastro-intestinaux et les autres événements, a été plus élevée durant le traitement avec Procysbi que durant le traitement avec Cystagon.

**Tableau 1 : Résumé des résultats sur l'efficacité — Taux de cystine intraleucocytaire**

Population	Traitement	N	MMC (ET)	Différence des MMC (ET)	IC à 95,8 % de la différence des MMC	Valeur de P
Selon le respect du protocole	Cystagon	39	0,44 (0,06)	0,08 (0,03)	de 0,01 à 0,15	< 0,0001
	RP103	39	0,52 (0,06)			
Selon l'intention de traiter	Cystagon	41	0,74 (0,14)	- 0,21 (0,13)	de - 0,48 à 0,06	NI
	RP103	43	0,53 (0,14)			

ET = erreur type; IC = intervalle de confiance; MMC = moyenne des moindres carrés; NI = non indiquée.

Sources : FDA Medical Review<sup>5</sup>, rapport d'étude clinique<sup>6</sup>.

Tableau 2 : Résumé des effets néfastes — Étude RP103-03

Paramètre	Traitement			
	Rodage N = 43	RP103 N = 43	Cystagon N = 41	Total N = 43
<b>Patients avec un nombre d'EI ≥ 1, n (%)</b>	<b>13 (30)</b>	<b>25 (58)</b>	<b>13 (32)</b>	<b>34 (79)</b>
EI dont l'incidence globale est ≥ 5 %				
Vomissements	3 (7)	8 (19)	5 (12)	14 (33)
Nausée	1 (2)	7 (16)	3 (7)	10 (23)
Douleur abdominale	4 (9)	4 (9)	0	8 (19)
Céphalée	2 (5)	4 (9)	0	5 (12)
Baisse d'appétit	0	1 (2)	2 (5)	3 (7)
Hypokaliémie	0	3 (7)	0	3 (7)
Toux	1 (2)	2 (5)	0	3 (7)
Rhinorrhée	3 (7)	0	0	3 (7)
Insuffisance rénale	0	2 (5)	1 (2)	3 (7)
<b>Patients avec un nombre d'EIG ≥ 1, n (%)</b>	<b>0</b>	<b>6 (14)</b>	<b>1 (2)</b>	<b>7 (16)</b>
Malaise abdominal	0	1 (2)	0	1 (2)
Vomissements	0	1 (2)	0	1 (2)
Hypokaliémie	0	1 (2)	0	1 (2)
Hypovolémie	0	0	1 (2)	1 (2)
Gastroentérite	0	1 (2)	0	1 (2)
Fracture du fémur	0	1 (2)	0	1 (2)
Déformation du genou	0	1 (2)	0	1 (2)
<b>Patients avec un nombre d'EI menant à un arrêt de traitement ≥ 1, n (%)</b>	<b>0</b>	<b>1 (2)</b> <i>(cellulite)</i>	<b>0</b>	<b>1 (2)</b>

EI = évènement indésirable; EIG = évènement indésirable grave; N = nombre total de patients; n = nombre de patients dans le sous-groupe.

Source : rapport d'étude clinique<sup>6</sup>.