



## Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Palovarotène (Sohonos)

**Indication** : Pour diminuer l'ossification hétérotopique chez l'adulte et l'enfant (filles de 8 ans et plus ou garçons de 10 ans et plus) atteints de fibrodysplasie ossifiante progressive.

**Promoteur** : Ipsen Biopharmaceuticals Canada

**Recommandation finale** : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

**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 chez un 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, ni 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. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. 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 ni de tout fournisseur d'information tiers.

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 est autorisée à des fins non commerciales seulement 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 lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

**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.



## Résumé

### Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Sohonos?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Sohonos pour diminuer l'ossification hétérotopique chez l'adulte et l'enfant (filles de 8 ans et plus ou garçons de 10 ans et plus) atteints de fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP), sous réserve de certaines conditions.

### Quels sont les patients admissibles?

Sohonos ne doit être remboursé que chez les patients ayant reçu un diagnostic clinique de FOP, présentant une mutation R206H du gène *ACVR1* confirmée par test génétique et ne présentant pas de fusion complète des articulations touchant l'ensemble du corps.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Sohonos ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un spécialiste ayant une expertise du diagnostic et de la prise en charge de la FOP et si son coût est réduit. Pendant le traitement par Sohonos, les patients (de même que leurs aidants, dans le cas des enfants) et leurs médecins doivent discuter de façon soutenue et régulière, de façon à évaluer les bénéfices et les risques associés à ce traitement.

### Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- La FOP est une maladie très rare et invalidante associée à une espérance de vie réduite; il n'existe aucun autre traitement efficace.
- Les données probantes d'un essai clinique montrent que le traitement par Sohonos pourrait réduire l'ossification hétérotopique (nouveaux os), ce qui correspond à l'un des besoins ciblés par les patients.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Sohonos 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, Sohonos devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 14 336 341 millions de dollars sur les trois prochaines années.



# Résumé

## Autres renseignements

### Qu'est-ce que la fibrodysplasie ossifiante progressive?

La FOP est une maladie très rare qui entraîne le remplacement graduel des muscles et des tendons par des os, ce qui crée un second squelette. Les personnes atteintes de FOP vivent des épisodes douloureux d'enflure musculaire, perdent leur mobilité à mesure que leurs articulations se fusionnent, et ont une espérance de vie réduite. Ces personnes perdent graduellement leur capacité à bouger et à effectuer leurs soins d'hygiène quotidiens, et les complications liées aux restrictions de la paroi thoracique sont la principale cause de décès. Au Canada, on compte environ 20 personnes atteintes de FOP.

### Besoins non comblés en contexte de fibrodysplasie ossifiante progressive

Des traitements sont nécessaires pour aider les patients à maintenir ou à améliorer leur mobilité, à réduire les épisodes d'enflure musculaire, à freiner la formation de nouveaux os et à atténuer la douleur.

### Combien coûte Sohonos?

Le traitement par Sohonos devrait coûter environ 1 022 894 \$ par année pour les patients de 14 ans et plus et 622 373 \$ par année pour les patients de moins de 14 ans.

## Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser le palovarotène dans la prise en charge de la fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP ou myosite) chez l'adulte et l'enfant (filles de 8 ans et plus ou garçons de 10 ans et plus), pour diminuer l'ossification hétérotopique, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

## Justification

Le CCEM reconnaît le besoin non comblé important chez une petite population de patients atteints d'une maladie dont la morbidité est très élevée et pour laquelle aucun autre traitement efficace n'est actuellement disponible. La FOP est une maladie causant une immobilisation progressive et une réduction de l'espérance de vie, pour laquelle il n'y a pas d'autres traitements modificateurs de la maladie. Il s'agit d'une maladie extrêmement rare; au Canada, on compte environ 20 personnes atteintes de FOP au moment de l'examen.

Selon les données probantes d'une étude de phase III à groupe unique et menée en mode ouvert (MOVE), le traitement par le palovarotène pourrait procurer un avantage clinique additionnel aux adultes et aux enfants (filles de 8 ans et plus et garçons de 10 ans et plus) atteints de FOP (désignés comme étant la population cible). Les patients de l'étude MOVE, qui ont été traités par le palovarotène, ont été comparés aux patients non traités d'une cohorte externe d'une étude sur l'évolution naturelle menée par le promoteur. L'analyse de la population cible comprend 77 patients de l'étude MOVE et 79 patients de l'étude sur l'évolution naturelle. Le traitement par le palovarotène est associé à une réduction du volume annualisé de nouvelle ossification hétérotopique, cette réduction étant estimée à 48,6 % (réduction médiane de 10,443 mm<sup>3</sup>; intervalle de confiance [IC] à 95 %, de -23,538 mm<sup>3</sup> à 26,534 mm<sup>3</sup>) au moyen d'un modèle linéaire pondéré à effets mixtes et à 25 % (rapport de variation moyenne = 0,75; intervalle de crédibilité [ICr] à 95 %, de 0,51 à 1,11) au moyen d'une analyse bayésienne. Bien qu'une différence minimale d'importance clinique n'ait pas été estimée pour le volume d'ossification hétérotopique, les cliniciens experts jugent que l'effet du traitement est important sur le plan clinique. Les patients expriment le besoin d'avoir des traitements qui réduisent ou empêchent toute nouvelle ossification hétérotopique, les aident à maintenir ou à améliorer leur mobilité, réduisent la fréquence et la gravité des poussées, et atténuent la douleur. Selon les observations, le palovarotène ne procure aucune amélioration relative au nombre de poussées signalées, à l'amplitude de mouvement, aux capacités physiques fonctionnelles, ni à la qualité de vie liée à la santé. Le CCEM reconnaît le besoin non comblé important des patients atteints de FOP et conclut que le palovarotène pourrait répondre à un des besoins ciblés par les patients, soit la diminution de toute nouvelle ossification hétérotopique.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour le palovarotène et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du palovarotène combiné au traitement usuel est de 13 055 900 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement au traitement usuel seul. À ce RCED, le palovarotène combiné au traitement usuel n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ chez les adultes et les enfants (filles de 8 ans et plus

et garçons de 10 ans et plus) atteints de FOP. 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
<b>Amorce du traitement</b>		
1. Les patients ont un diagnostic clinique de FOP et une mutation R206H du gène <i>ACVR1</i> confirmée par test génétique.	Les données probantes de l'essai MOVE, lorsqu'on les compare à celles de la cohorte de l'étude d'évolution naturelle, appuient l'efficacité du palovarotène. Les principales analyses effectuées dans l'essai MOVE, notamment celles dans la population cible, n'incluent que les patients présentant une mutation R206H du gène <i>ACVR1</i> .	Le CCEM ne prévoit pas de problèmes relativement à l'accès au test génétique pour la FOP, d'après l'avis des cliniciens experts.
2. Les patients ne présentent pas d'ankylose complète touchant l'ensemble du corps.	Selon les cliniciens experts, les patients ne présentant pas d'ankylose de l'ensemble du corps pourraient tirer profit du traitement par le palovarotène. De plus, les données probantes de l'essai MOVE, lorsqu'on les compare à celles de la cohorte de l'étude d'évolution naturelle, appuient l'efficacité du palovarotène chez la population étudiée. Dans l'essai MOVE, aucun des patients ne présentait d'ankylose complète de l'ensemble du corps, comme le score CAJIS initial se situait entre 0 et 26.	Le CCEM note la difficulté et la complexité de l'évaluation des bénéfices et risques éventuels du palovarotène chez les enfants en croissance atteints de FOP qui sont vulnérables à une fermeture prématurée de la plaque épiphysaire causée par le traitement par le palovarotène. Le CCEM souligne le besoin de tenir une discussion exhaustive sur les bénéfices et les risques éventuels du palovarotène avec les patients, les aidants et les médecins, et le besoin d'effectuer un suivi continu de l'innocuité du traitement, notamment de surveiller la maturité du squelette.
<b>Arrêt du traitement</b>		
3. Le patient (de même que ses aidants, dans le cas d'un enfant) et son médecin discutent de façon soutenue et régulière pour évaluer les bénéfices et les risques associés au traitement. Le palovarotène est arrêté s'il est convenu que l'équilibre perçu entre les bénéfices et les risques n'est plus acceptable. Leurs discussions devraient inclure une évaluation des éléments suivants : capacité à manger et à effectuer d'autres activités de la vie quotidienne, douleur, mobilité, amplitude de mouvement des articulations et fonction pulmonaire.	Le CCEM prend note des difficultés associées à l'évaluation de la réponse au traitement, notamment en raison de l'absence d'instruments axés sur le patient qui soient à la fois validés et suffisamment sensibles, et de l'hétérogénéité du taux de progression de la maladie et de poussées parmi les patients et au fil du temps chez un même patient. Le CCEM n'est pas en mesure de définir les exigences particulières pour déterminer si les patients tirent des bénéfices du traitement et indique que l'évaluation des bénéfices doit être personnalisée et axée sur les facteurs qui sont importants pour les patients.	Ces discussions devraient se tenir au moins une fois par année.

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
4. Le palovarotène est arrêté si la maladie progresse de sorte que le patient présente une ankylose complète de l'ensemble du corps.	Les patients présentant une ankylose complète de l'ensemble du corps n'ont pas été étudiés dans l'essai MOVE. Selon les cliniciens experts, les patients ne présentant pas d'ankylose complète de l'ensemble du corps sont ceux qui pourraient tirer profit du traitement par le palovarotène.	—
<b>Prescription</b>		
5. Le palovarotène n'est remboursé que s'il est prescrit par un spécialiste ayant une expertise du diagnostic et de la prise en charge de la FOP.	Les cliniciens experts indiquent que c'est important en raison de la rareté de la maladie.	D'après ces derniers, les patients (ou leurs aidants, dans le cas d'enfants) disposent d'une expertise suffisante pour détecter une poussée et amorcer le schéma thérapeutique pertinent.
<b>Prix</b>		
6. Le prix est réduit.	Le RCED du palovarotène combiné au traitement usuel est de 13 055 900 \$ l'AVAQ comparativement au traitement usuel seul.  Une réduction du prix du darolutamide d'au moins 99 % est nécessaire pour que le RCED du palovarotène combiné au traitement usuel passe sous le seuil de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au traitement usuel seul.	—

CAJIS = *Cumulative Analogue Joint Involvement Scale* (échelle analogique cumulative de l'atteinte des articulations); FOP = fibrodysplasie ossifiante progressive; RCED = rapport coût/efficacité différentiel

## Points de discussion

- On ne connaît pas avec certitude l'ampleur de l'effet du traitement sur le volume annualisé de nouvelle ossification hétérotopique en raison du risque de biais découlant des déséquilibres dans les caractéristiques initiales entre les groupes de l'étude MOVE et de l'étude d'évolution naturelle, des facteurs de confusion non mesurés et de l'attrition, ainsi que de l'inclusion de la valeur nulle dans l'IC à 95 % et l'ICr à 95 % pour la différence entre les groupes. De plus, la futilité de l'essai a été établie lors d'une analyse intermédiaire selon l'analyse prédéterminée dans la population totale, et toutes les analyses dans la population cible ont été menées à posteriori. Étant donné l'incertitude minant les données probantes cliniques, le CCEM 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 d'un médicament à l'ACMTS*. La FOP est une maladie causant une immobilisation progressive et une réduction de l'espérance de vie, pour laquelle il n'y a pas d'autres traitements modificateurs de la maladie. Il s'agit d'une maladie extrêmement rare; au Canada, on compte environ 20 personnes atteintes de FOP. Étant donné la rareté et la gravité de la maladie, et l'absence d'option

de rechange cliniquement efficace, le CCEM conclut que les données probantes disponibles donnent à penser que le palovarotène pourrait diminuer l'ossification hétérotopique.

- Le CCEM discute d'éléments relatifs à l'éthique et à l'équité concernant le palovarotène, notamment des répercussions importantes de la FOP sur la qualité de vie, la santé mentale, l'indice fonctionnel et l'espérance de vie des patients, ainsi que des taux élevés de mauvais diagnostics et de diagnostics tardifs, et de l'absence de traitements modificateurs de cette maladie extrêmement rare. L'incertitude de l'ampleur de l'effet du traitement et l'absence de données sur l'efficacité et l'innocuité à long terme du palovarotène occasionnent des défis pour l'évaluation de la rentabilité du traitement et le consentement éclairé. Le comité discute également des nombreux effets néfastes éventuels du palovarotène, notamment l'inhibition prématurée de la croissance chez les enfants; cependant, il note le potentiel clinique du palovarotène sur une base individuelle étant donné la gravité de la FOP et l'absence d'autres options thérapeutiques. Les obstacles à l'accès à des soins spécialisés pour l'utilisation du palovarotène, comme ceux liés à l'emplacement géographique ou à la connaissance limitée du français ou de l'anglais, peuvent être atténués en partie grâce à la technologie et à du soutien à l'échelle du système. Le palovarotène, en tant que traitement visant une maladie extrêmement rare, met en lumière la tension éventuelle entre les besoins en matière de santé de la population et les besoins d'une population plus restreinte de patients touchés gravement par la FOP.
- Les enfants en croissance atteints de FOP sont vulnérables à une fermeture prématurée de la plaque épiphysaire causée par le traitement par le palovarotène, et la monographie approuvée par Santé Canada comporte une mise en garde importante à ce sujet. Selon les cliniciens experts, ce risque peut se traduire par une plus petite stature et des membres de longueur inégale chez les patients. Le CCEM remarque que la perception de ce risque peut varier parmi les patients et que les enfants sont particulièrement vulnérables en raison de leur dépendance à leurs parents ou aidants pour la prise de décisions thérapeutiques. Cela met en évidence le besoin de tenir des discussions continues avec les patients, les aidants et les médecins au sujet de l'équilibre acceptable entre les risques et les bénéfices.
- La monographie approuvée par Santé Canada comporte une mise en garde importante concernant les effets tératogènes du palovarotène et présente un plan de prévention de la grossesse propre au palovarotène. Comme il est mentionné dans le plan de prévention de la grossesse, les patientes aptes à procréer doivent passer des tests de grossesse réguliers avant et pendant le traitement et un mois après l'arrêt du traitement. Conformément aux directives de la monographie, le CCEM souligne que les patientes aptes à procréer doivent présenter un test de grossesse négatif au moment d'amorcer le traitement par le palovarotène et doivent arrêter le traitement en cas de grossesse ou si elles prévoient devenir enceintes.
- En raison de la variabilité et de la subjectivité inhérentes à l'évaluation de la réponse au traitement chez cette population de patients (c.-à-d. l'absence d'instruments axés sur le patient étant à la fois validés et suffisamment sensibles, ainsi que l'hétérogénéité du taux de progression de la maladie et de poussées parmi les patients et au fil du temps chez un même patient), le CCEM partage l'avis des cliniciens experts selon lequel l'admissibilité au traitement continu par le palovarotène doit

être confirmée par plus d'un spécialiste du diagnostic et de la prise en charge de la FOP. Le CCEM reconnaît que certaines autorités de la santé n'ont peut-être pas accès à un nombre suffisant de spécialistes pour mettre en œuvre une telle stratégie. Dans le cas où on adopterait cette façon de faire, les régimes publics d'assurance médicaments devraient envisager la faisabilité d'une stratégie pancanadienne. On pourrait ainsi tabler sur l'expérience clinique concentrée dans des régions administratives plus vastes en mettant sur pied un groupe d'experts ou un comité centralisé, formés de spécialistes de la FOP, qui pourraient évaluer la pertinence de poursuivre un traitement par le palovarotène.

- Le volume d'ossification hétérotopique n'est pas un résultat axé sur le patient et n'est pas utilisé dans la pratique clinique. Les obstacles à l'utilisation du volume d'ossification hétérotopique pour la surveillance de la réponse au traitement sont notamment les préoccupations relatives à l'innocuité des rayonnements de la tomodensitométrie (TDM) de l'ensemble du corps et la difficulté de mise en œuvre d'une mesure reposant sur la TDM qui ne fait pas partie de la pratique clinique. À la lumière de ces limites et de l'avis des cliniciens experts, le CCEM a décidé que l'évaluation du volume d'ossification hétérotopique ne devrait pas être requise pour l'amorce, le renouvellement ou l'arrêt du traitement par le palovarotène.
- Le CCEM discute de l'incertitude de l'analyse économique, particulière du fait qu'en l'absence de données comparatives robustes, le gain d'AVAQ procuré par le palovarotène combiné au traitement usuel prévu dans la réanalyse de l'ACMTS pourrait surestimer les bénéfices par rapport au traitement usuel, et une réduction supplémentaire du prix pourrait donc être nécessaire. Également, le coût d'acquisition du palovarotène dans la réanalyse de l'ACMTS suppose que les patients recevraient un schéma thérapeutique contre les poussées d'une durée de 12 semaines, le nombre annuel de poussées étant fondé sur les observations de l'essai MOVE. Or, si les patients dans la pratique clinique présentent davantage de poussées par année ou que leurs poussées durent plus de 12 semaines, les coûts prévus d'acquisition du médicament pourraient être sous-estimés.
- Une incertitude entoure le nombre de patients admissibles au palovarotène. Selon la documentation, on estime que la FOP touche de 0,56 à 1,36 personne sur 1 million. L'impact budgétaire estimé de l'ACMTS du remboursement du palovarotène se fonde sur une prévalence estimée à 0,56 par million, d'après les données du registre canadien de 2016, ce qui équivaut à environ 19 patients atteints de FOP au Canada; cependant, le réseau canadien de la FOP estime que 34 personnes en sont atteintes au Canada. Si la prévalence de la FOP se trouve à être plus élevée que les estimations, l'impact budgétaire du remboursement du palovarotène sera plus important.

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<sup>rs</sup> James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, MM. Dan Dunsky, Bob Gagné et Morris Joseph, et M<sup>me</sup> Heather Neville.

**Date de la réunion :** Le 24 mars 2023

**Absences :** Un membre est absent.

**Conflits d'intérêts :** Aucun