



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

LUMACAFITOR ET IVACAFITOR

(Orkambi — Vertex Pharmaceuticals [Canada] inc.)

Indication : la fibrose kystique, mutation *F508del* du gène CFTR

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser l'association médicamenteuse lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) dans le traitement de la fibrose kystique chez le patient de 12 ans ou plus qui est homozygote pour la mutation *F508del* du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (gène CFTR).

Motifs de la recommandation :

1. Bien que deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) à double insu (TRAFFIC [N = 559] et TRANSPORT [N = 563]) démontrent que le traitement par LUM/IVA procure une amélioration absolue statistiquement significative du pourcentage de la valeur normale prévue du volume expiratoire maximal par seconde (pvpVEMS) comparativement au placebo, l'importance clinique de cette amélioration, dont l'ampleur va de 2,6 % à 3,0 %, est incertaine. En outre, selon des analyses des personnes qui ont répondu au traitement, la majorité (73 %) des patients traités par LUM/IVA ne jouissent pas d'une amélioration absolue minimale de 5 % du pvpVEMS.
2. Les ECR examinés ne parviennent pas à démontrer sans équivoque que le traitement par LUM/IVA est associé à une amélioration statistiquement significative de l'indice de masse corporelle (IMC), du poids et de la taille. Même si l'essai clinique TRANSPORT fait état d'une amélioration statistiquement significative de l'IMC, l'importance clinique de cette amélioration, dont l'ampleur est de 0,36 kg/m², est incertaine. Dans les deux ECR, l'association LUM/IVA n'améliore pas la qualité de vie dans une mesure statistiquement significative comparativement au placebo.
3. En 24 semaines de traitement, les épisodes d'exacerbation pulmonaire sont moins fréquents avec LUM/IVA qu'avec le placebo; toutefois, on ne peut considérer les résultats comme étant statistiquement significatifs, la séquence d'analyse statistique hiérarchique prévue s'étant interrompue avant d'en arriver à ce paramètre, car un paramètre d'un ordre supérieur n'a pas franchi le seuil de la signification statistique. Aussi, les données sur les épisodes d'exacerbation pulmonaire sont limitées en raison de la brièveté relative des essais cliniques et de l'absence d'un mécanisme indépendant d'attribution des incidents d'exacerbation.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM — le 15 juin 2016; réexamen du CCEM — le 19 octobre 2016

Avis de recommandation finale — le 26 octobre 2016

© ACMTS, 2016

page 1 sur 10
SR0471

À souligner :

- Au Canada, environ 1 500 personnes de 12 ans ou plus atteintes de fibrose kystique (FK) sont porteuses de la mutation *F508del* du gène CFTR sur deux allèles (homozygotes). La FK est une maladie invalidante grave, chronique et potentiellement mortelle, et aucune autre option semblable ne figure parmi les traitements d'usage autorisé par Santé Canada dans cette indication.
- En l'absence d'amélioration uniforme, statistiquement significative et d'importance clinique des paramètres d'intérêt dans le traitement de la FK, le CCEM conclut à l'incertitude du bénéfice clinique que procure le traitement par LUM/IVA. Quoique l'association soit le seul médicament d'usage autorisé par Santé Canada dans le traitement de la FK chez le patient homozygote pour la mutation *F508del* du gène CFTR, les preuves, en raison de leur insuffisance, ne permettent pas conclure que le médicament améliorera les résultats cliniques dans cette population.
- Le Comité note qu'il est important de freiner le déclin du VEMS (particulièrement en l'absence d'amélioration absolue d'importance clinique); toutefois, force est de constater qu'il n'y a pas de ralentissement du déclin, quoique les essais cliniques de 24 semaines ne soient pas conçus pour cerner cet effet vraisemblablement à long terme sur la fonction pulmonaire.
- En l'absence de seuils établis marquant la modification d'importance clinique des paramètres cliniques mesurés couramment en pratique (p. ex., le pvpVEMS) et en raison de la variabilité qui caractérise les épisodes d'exacerbation pulmonaire sur les plans de l'occurrence et du moment, il est difficile de préciser des critères d'arrêt du traitement par l'association LUM/IVA qui pourraient être appliqués avec uniformité par les régimes d'assurance médicaments adhérant au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM).

Lacunes de la recherche :

Le Comité aborde les questions suivantes :

- Aucun ECR n'a évalué jusqu'ici l'efficacité de l'association LUM/IVA dans le traitement de la FK grave ou dans le traitement de la FK chez l'enfant de moins de 12 ans; mais, des essais cliniques en cours se penchent sur ces aspects.
- Nous n'avons pas répertorié d'ECR examinant l'effet de l'association LUM/IVA sur les aspects suivants : l'évolution de la maladie à long terme (c.-à-d. le taux de déclin de la fonction pulmonaire), la nécessité de la greffe de poumon, la possibilité de cesser des traitements en place et la mortalité.
- Dans les essais cliniques pivots, les preuves sur l'effet bénéfique clinique et l'innocuité de l'association LUM/IVA dans le traitement de la FK grave (pvpVEMS avant traitement < 40 %) sont limitées (81 patients au total).

Contexte :

Orkambi est une association médicamenteuse renfermant 200 mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor (LUM/IVA). Le médicament est indiqué dans le traitement de la FK chez le patient de 12 ans ou plus homozygote pour la mutation *F508del* du gène CFTR. La posologie recommandée selon la monographie est de deux comprimés par la voie orale toutes les 12 heures avec des aliments riches en matière grasse.

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

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : une revue systématique d'ECR et d'études pivots sur l'association LUM/IVA, 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 patients et de leurs aidants.

Observations de patients

Un groupe de défense des intérêts des patients, Fibrose kystique Canada, a communiqué ses observations en réponse à la demande de rétroaction du PCEM. L'organisme a collecté cette information auprès de personnes atteintes de la FK et de leur famille par l'entremise de cliniques de traitement de la FK et des médias sociaux. De l'information provient également du Registre canadien sur la FK. Voici le résumé des observations transmises.

- La prise en charge de la FK repose sur un plan de traitement complexe, notamment des consultations périodiques à une clinique spécialisée dans le traitement de la FK, auxquelles le patient doit se plier et s'adapter. Les traitements, les infections liées à la maladie et les hospitalisations mettent à dure épreuve l'équilibre émotif et la qualité de vie au jour le jour des patients et les forcent à revoir constamment leurs décisions quant à leur éducation, leur carrière, leurs déplacements, leurs relations et leur planification familiale. Les traitements, auxquels il faut consacrer de deux à sept heures par jour, et les hospitalisations bouleversent la vie familiale.
- Les aidants subissent les contrecoups de la maladie sur le plan émotionnel, psychologique, physique et financier. Ils se sentent impuissants et dévastés devant cette maladie qui risque d'emporter leur proche. Pour faciliter le traitement de l'être cher atteint de FK, ils sacrifieront des activités sociales et auront peut-être à prendre de difficiles décisions quant à leur emploi.
- Les patients soulignent la nécessité d'avoir à leur disposition d'autres traitements qui amélioreront leur santé et leur qualité de vie en améliorant leur fonction pulmonaire, en leur permettant d'éviter la greffe de poumon, en favorisant le gain de poids et en réduisant la fréquence et la gravité des épisodes d'exacerbation pulmonaire.
- Les patients traités par l'association LUM/IVA ou des aidants de patients traités par le médicament affirment que celui-ci améliore notablement la respiration, diminue les épisodes d'exacerbation, n'entraîne pas d'incidents indésirables importants et leur procure une meilleure qualité de vie. (Les résultats des essais cliniques sous ces aspects sont très disparates.)

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM englobe deux ECR de phase 3, TRAFFIC et TRANSPORT, de devis identique, à répartition aléatoire, à double insu, comparatifs avec placebo qui évaluent l'efficacité et l'innocuité de l'association médicamenteuse LUM/IVA dans le traitement de la FK chez des patients de 12 ans ou plus homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. Les deux études comportent une phase de sélection (jusqu'à 28 jours), une période de traitement à double insu (24 semaines) et une phase de suivi aux fins d'évaluation de l'innocuité (environ 4 semaines). Les critères d'admissibilité aux deux études sont l'âge minimal de 12 ans, la présence de la mutation *F508del* du gène CFTR sur les deux allèles, le diagnostic de FK établi, qui s'entend d'un taux de chlorure dans la sueur égal ou supérieur à 60 mmol/l ou de la présence de deux mutations à l'origine de la FK et de la maladie sinopulmonaire ou gastro-

intestinale chronique ou d'anomalies nutritionnelles. La maladie devait être stable et le pvpVEMS à la sélection devait se situer dans l'écart allant de 40 % à 90 %.

Les patients admissibles sont répartis selon un rapport de 1:1:1 dans trois groupes d'intervention : LUM à raison de 600 mg une fois par jour et IVA à raison de 250 mg toutes les 12 heures, LUM à raison de 400 mg et IVA à raison de 250 mg, les deux administrés toutes les 12 heures, et le placebo. Le PCEM, dans sa revue systématique, s'en tient aux résultats du traitement par LUM à la dose de 400 mg toutes les 12 heures et IVA à la dose de 250 mg toutes les 12 heures, conformément à la posologie autorisée par Santé Canada.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux qui voici :

- Le pvpVEMS qui désigne le rapport entre le volume expiratoire maximal par seconde et la valeur normale prévue de ce volume. Ce paramètre est évalué comme suit :
 - La variation absolue du pvpVEMS : la valeur mesurée au moment d'évaluation moins la valeur initiale (début de l'étude). Dans les écrits publiés, il n'y a pas d'écart minimal d'importance clinique établi pour la variation absolue du pvpVEMS chez le patient atteint de FK; cependant, le clinicien expert consulté par le PCEM est d'avis que les spécialistes dans le domaine de la FK considèreraient l'amélioration absolue $\geq 5\%$ comme étant importante sur le plan clinique.
 - La variation relative du pvpVEMS : calculée en pourcentage selon la formule $100 \times (\text{valeur mesurée à l'évaluation} - \text{valeur initiale}) / \text{valeur initiale}$.
 - La proportion de patients dont la variation absolue moyenne du pvpVEMS les semaines 16 et 24 correspond à une amélioration de $\geq 3\%$, de $\geq 5\%$ ou de $\geq 10\%$.
 - La proportion de patients dont la variation relative moyenne du pvpVEMS les semaines 16 et 24 correspond à une amélioration de $\geq 5\%$ ou de $\geq 10\%$.
- L'exacerbation pulmonaire qui s'entend de la modification de l'antibiothérapie pour maîtriser quatre signes ou symptômes, dont l'expectoration, une hémoptysie nouvelle ou accrue, la toux accrue, la dyspnée accrue, un malaise, la fatigue ou la léthargie, la température supérieure à 38 °C, l'anorexie ou la perte de poids, la douleur ou la sensibilité sinusale, des modifications des sécrétions des sinus; des anomalies à l'examen physique thoracique, un déclin de la fonction respiratoire de 10 % au minimum ou des signes radiographiques d'une infection pulmonaire. Le CCEM s'est attardé aux aspects de l'exacerbation que voici :
 - le nombre d'épisodes d'exacerbation pulmonaire en 24 semaines;
 - le temps écoulé avant le premier épisode d'exacerbation;
 - l'incidence d'un épisode d'exacerbation à tout le moins;
 - les épisodes d'exacerbation pulmonaire nécessitant l'hospitalisation;
 - le temps écoulé avant la première hospitalisation pour cause d'exacerbation pulmonaire;
 - les épisodes d'exacerbation pulmonaire motivant une antibiothérapie intraveineuse;
 - le temps écoulé avant la première antibiothérapie intraveineuse pour cause d'exacerbation pulmonaire.
- La variation de l'IMC, du poids et de la taille dans la période à l'étude — pour les patients âgés de 12 à 20 ans, ces paramètres sont ajustés en fonction de l'âge et du sexe et analysés selon le test Z de l'écart réduit de l'IMC pour l'âge, de l'écart réduit de la taille pour l'âge et de l'écart réduit de la taille pour l'âge.

- La version révisée du questionnaire sur la fibrose kystique (CFQ-R) — instrument adapté à la maladie qui permet d'évaluer les symptômes respiratoires, les symptômes digestifs, l'état émotionnel et la perception de la santé. Au domaine respiratoire, la variation de quatre points représente l'écart minimal d'importance clinique.
- Le questionnaire sur la qualité de vie liée à la santé EuroQol 5-Dimensions –3 Levels (EQ-5D-3L) — instrument de mesure générique de la qualité de vie liée à la santé qui permet d'évaluer l'état de santé courant de patients âgés de 12 ans ou plus. L'écart minimal d'importance clinique pour cet instrument dans la FK est incertain.
- Les incidents indésirables dans l'ensemble, les incidents indésirables graves et les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables.

La variation absolue du pvpVEMS par rapport à la valeur initiale est le principal résultat d'intérêt des essais cliniques TRAFFIC et TRANSPORT. Leurs cinq principaux paramètres d'intérêt secondaire qui font l'objet d'analyses statistiques en fonction du plan d'analyse hiérarchique sont la variation relative moyenne du pvpVEMS les semaines 16 et 24, la variation absolue de l'IMC en 24 semaines, la variation absolue du score au domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R en 24 semaines, la variation relative moyenne du pvpVEMS correspondant à une hausse $\geq 5\%$ en 16 et 24 semaines et le nombre d'épisodes d'exacerbation pulmonaire en 24 semaines. Si l'analyse statistique ne met pas en évidence une différence statistiquement significative, la séquence analytique s'interrompt à l'IMC dans l'étude TRAFFIC et au score au domaine respiratoire du CFQ-R dans l'étude TRANSPORT.

Efficacité

- Le traitement par LUM/IVA est à l'origine d'une augmentation absolue du pvpVEMS, par rapport à la valeur initiale, statistiquement significative comparativement au placebo, et ce, dans les deux essais cliniques et dans l'analyse des données regroupées :
 - TRAFFIC : 2,60 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 1,18 % à 4,01 %);
 - TRANSPORT : 3,00 % (IC à 95 % de 1,56 % à 4,44 %);
 - analyse combinée : 2,81 % (IC à 95 % de 1,80 % à 3,82 %).
- Dans les deux études, le traitement par LUM/IVA est associé à une amélioration statistiquement significative sur le plan de la variation relative du pvpVEMS par rapport à la valeur initiale :
 - TRAFFIC : 4,33 % (IC à 95 % de 1,86 % à 6,80 %);
 - TRANSPORT : 5,25 % (IC à 95 % de 2,69 % à 7,81 %);
 - analyse combinée : 4,81 % (IC à 95 % de 3,03 % à 6,59 %).
- Les résultats à propos du pvpVEMS restent les mêmes en général dans les analyses par sous-groupe formé selon l'âge, le pvpVEMS à la sélection ou le pvpVEMS au début de l'étude.
- Dans les deux études, la proportion de patients dont le pvpVEMS s'améliore dans une mesure de 3 %, de 5 % ou de 10 % sur la foi de la variation absolue de la valeur initiale, ou dans une mesure de 5 % ou de 10 % sur la foi de la variation relative de la valeur initiale, est plus grande parmi les patients traités par LUM/IVA que parmi les patients prenant le placebo. Moins de la moitié des patients traités par LUM/IVA bénéficient d'une amélioration absolue $\geq 3\%$ du pvpVEMS (respectivement 37,9 % et 42,2 % dans les essais cliniques TRAFFIC et TRANSPORT), moins du tiers présentent une augmentation absolue $\geq 5\%$ du pvpVEMS (respectivement 23,6 % et 29,9 %) et seule une faible minorité jouit d'une

augmentation $\geq 10\%$ (respectivement 12,1 % et 13,4 %). Les rapports de cotes des hausses absolues du pvpVEMS de 3 %, 5 % et 10 % vont comme suit :

- amélioration $\geq 3\%$: 2,20 (IC à 95 % de 1,39 à 3,50) dans l'étude TRAFFIC; 2,58 (IC à 95 % de 1,64 à 4,04) dans l'étude TRANSPORT; 2,39 (IC à 95 % de 1,73 à 3,30) dans l'analyse combinée;
 - amélioration $\geq 5\%$: 1,73 (IC à 95 % de 1,02 à 2,94) dans l'étude TRAFFIC; 2,93 (IC à 95 % de 1,72 à 5,00) dans l'étude TRANSPORT; 2,26 (IC à 95 % de 1,55 à 3,29) dans l'analyse combinée;
 - amélioration $\geq 10\%$: 2,72 (IC à 95 % de 1,20 à 6,13) dans l'étude TRAFFIC; 2,46 (IC à 95 % de 1,18 à 5,15) dans l'étude TRANSPORT; 2,58 (IC à 95 % de 1,49 à 4,45) dans l'analyse combinée.
- Dans l'étude TRAFFIC comme dans l'étude TRANSPORT, le taux d'épisodes d'exacerbation pulmonaire est moindre avec l'association LUM/IVA qu'avec le placebo. Il en va de même des taux d'épisodes d'exacerbation pulmonaire motivant une hospitalisation ou une antibiothérapie intraveineuse. Pour tous les paramètres ayant trait à l'exacerbation pulmonaire, les résultats penchent pour l'association médicamenteuse LUM/IVA sur le plan numérique ou de la portée statistique. Les rapports de taux de ces paramètres vont comme suit :
 - tous les épisodes d'exacerbation pulmonaire : 0,66 (IC à 95 % de 0,47 à 0,93) dans l'étude TRAFFIC; 0,57 (IC à 95 % de 0,42 à 0,76) dans l'étude TRANSPORT; 0,61 (IC à 95 % de 0,49 à 0,76) dans l'analyse combinée;
 - épisodes d'exacerbation pulmonaire motivant une hospitalisation : 0,38 (IC à 95 % de 0,22 à 0,67) dans l'étude TRAFFIC; 0,39 (IC à 95 % de 0,24 à 0,64) dans l'étude TRANSPORT; 0,39 (IC à 95 % de 0,26 à 0,56) dans l'analyse combinée;
 - épisodes d'exacerbation pulmonaire motivant une antibiothérapie intraveineuse : 0,36 (IC à 95 % de 0,24 à 0,54) dans l'étude TRANSPORT; 0,44 (IC à 95 % de 0,32 à 0,59) dans l'analyse combinée; ne peut être calculé pour ce qui est de l'étude TRAFFIC.
 - Les rapports des risques instantanés illustrent que les résultats au sujet des paramètres ayant trait à l'exacerbation pulmonaire sont meilleurs avec LUM/IVA qu'avec le placebo (IC à 95 % non mentionnés) :
 - délai de première exacerbation pulmonaire : 0,691 ($P = 0,0385$) et 0,533 ($P = 0,0003$) dans l'étude TRANSPORT;
 - délai de première hospitalisation pour cause d'exacerbation pulmonaire : 0,401 ($P = 0,0017$) dans l'étude TRAFFIC et 0,368 ($P = 0,0002$) dans l'étude TRANSPORT;
 - délai de première exacerbation pulmonaire nécessitant une antibiothérapie intraveineuse : 0,504 ($P = 0,0036$) dans l'étude TRAFFIC et 0,335 ($P < 0,0001$) dans l'étude TRANSPORT.
 - Dans l'étude TRANSPORT, le traitement par LUM/IVA produit une amélioration statistiquement significative de l'IMC ($0,36 \text{ kg/m}^2$; IC à 95 % de 0,17 à 0,54) et du score z de l'IMC (0,222; IC à 95 % de 0,096 à 0,347) comparativement au placebo. Par contre, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre LUM/IVA et le placebo sous ces angles dans l'étude TRAFFIC (IMC : $0,13 \text{ kg/m}^2$; IC à 95 % de $-0,7$ à 0,32; score z de l'IMC : 0,078; IC à 95 % de $-0,062$ à 0,218). Dans l'analyse combinée, la différence entre l'association LUM/IVA et le placebo est statistiquement significative ($0,24 \text{ kg/m}^2$ [IC à 95 % de 0,11 à 0,37]; $P = 0,0004$).

- Dans ni l'une ni l'autre des études, il n'y a de différence statistiquement significative entre LUM/IVA et le placebo quant à la variation de la taille ou au score z de la taille en 24 semaines de traitement.
- Les résultats quant à la variation du poids ne sont pas les mêmes dans les études TRAFFIC et TRANSPORT. Dans cette dernière, le traitement par LUM/IVA est associé à une amélioration statistiquement significative du poids (0,95 kg; IC à 95 % de 0,43 à 1,46) et du score z du poids (0,146; IC à 95 % de 0,039 à 0,254). En revanche, dans l'étude TRAFFIC, il n'y a pas de différence statistiquement significative sous ces aspects entre LUM/IVA et le placebo. Dans l'analyse combinée, il y a une différence statistiquement significative entre l'association LUM/IVA et le placebo, favorable à l'association, pour ce qui est de la variation du poids par rapport au poids initial (0,62 kg; IC à 95 % de 0,24 à 1,00) et du score z du poids (0,092; IC à 95 % de 0,014 à 0,169).
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre LUM/IVA et le placebo quant à la variation du score au domaine respiratoire du CFQ-R en 24 semaines ni dans les études ni dans l'analyse combinée ($P = 0,0512$).
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre LUM/IVA et le placebo quant à la variation des scores d'utilité EQ-5D-3L ni à l'ÉVA EQ-5D en 24 semaines.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La proportion globale de patients ayant subi un incident indésirable à tout le moins est du même ordre dans les groupes du placebo (95,9 %) et de LUM/IVA (95,1 %). Les incidents indésirables rapportés par ≥ 5 % des patients traités par LUM/IVA et survenant plus fréquemment que dans les groupes du placebo sont la dyspnée (13 % contre 8 %), la respiration anormale (9 % contre 6 %), la rhinorrhée (6 % contre 4 %), la rhinopharyngite (13 % contre 11 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (10 % contre 5 %), la grippe (5 % contre 2 %), la nausée (13 % contre 8 %), la diarrhée (12 % contre 8 %), la flatulence (7 % contre 3 %), la fatigue (9 % contre 8 %), l'élévation du taux sanguin de créatinine kinase (7 % contre 5 %) et l'éruption cutanée (7 % contre 2 %).
- La proportion de patients ayant subi un incident indésirable grave au bas mot est moindre avec l'association LUM/IVA qu'avec le placebo (17,3 % contre 28,6 %). Tous groupes confondus, l'incident indésirable grave le plus courant est l'exacerbation pulmonaire de nature infectieuse. Conformément aux données sur l'efficacité, les épisodes d'exacerbation pulmonaire sont plus nombreux dans les groupes du placebo que dans les groupes de LUM/IVA (24,1 % contre 11,1 %).
- Les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables sont plus fréquents dans les groupes de LUM/IVA que dans les groupes du placebo (4,6 % contre 1,6 %). Quatre patients traités par LUM/IVA cessent le traitement pour cause d'augmentation de la créatinine kinase sanguine, mais aucun patient des groupes de placebo n'abandonne le traitement pour cette raison. L'hémoptysie est le motif d'abandon de traitement le plus fréquent (deux patients prenant le placebo et trois patients traités par LUM/IVA).
- La proportion de patients aux prises avec un incident indésirable hépatique est semblable dans les groupes de LUM/IVA (6,0 %) et du placebo (5,4 %). L'élévation des transaminases est légèrement plus fréquente chez les patients traités par LUM/IVA que chez les patients prenant le placebo (5,4 % contre 4,6 %); toutefois, la différence n'est que de trois patients. Trois patients des groupes LUM/IVA ont subi un incident indésirable hépatique grave, mais aucun des groupes du placebo.

- La proportion de patients ayant subi un incident indésirable respiratoire à tout le moins est plus grande dans les groupes de LUM/IVA (25,7 %) que dans les groupes du placebo (17,0 %). La différence tient principalement aux symptômes respiratoires de la maladie qui sont le fait d'une plus grande proportion de patients traités par LUM/IVA (22,0 %) que de patients prenant le placebo (13,8 %). Pour la majorité des patients traités par LUM/IVA qui ont connu au moins un incident indésirable lié à des symptômes respiratoires (80,2 %), cet incident est survenu la première semaine de traitement.

Cout et rentabilité

Au prix courant de 170,54 \$ le comprimé, le traitement par l'association médicamenteuse LUM/IVA revient à 682 \$ par jour ou à 248 988 \$ par an.

L'analyse cout/utilité du fabricant évalue le rapport cout/efficacité de l'association LUM/IVA couplée au traitement de référence comparativement au seul traitement de référence dans la prise en charge de la FK chez des patients de 12 ans ou plus homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. L'analyse repose sur un modèle de simulation de l'évolution de l'état de santé du patient, qui estime les couts des soins de santé à long terme et les années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ) dans l'horizon temporel de la vie entière (100 ans) et la perspective d'un payeur public canadien des soins de santé. L'analyse du fabricant comprend 6 itérations de la modélisation qui englobe 1 000 patients. À chaque cycle, le modèle met à jour l'âge et le pvpVEMS du patient pour en venir à estimer la mortalité à chaque cycle. Le fabricant rapporte que l'association LUM/IVA couplée au traitement de référence produit plus d'AVAQ à un cout plus élevé que le seul traitement de référence, estimant le cout différentiel de l'AVAQ gagnée à 485 767 \$.

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

- Le fabricant postule, sur la foi des études TRANSPORT et TRAFFIC, que le couple LUM/IVA + traitement de référence est à l'origine d'une amélioration du pvpVEMS comparativement au seul traitement de référence; cependant, il postule également que le pvpVEMS déclinerait à un taux annuel plus bas pour le couple LUM/IVA + traitement de référence que pour le traitement de référence seul. Rien ne semble étayer ce postulat. Le modèle a été révisé pour être fondé sur l'hypothèse plus appropriée du maintien à long terme de l'amélioration du pvpVEMS, mais d'un taux de déclin identique. Il n'en demeure pas moins un biais favorable au couple LUM/IVA + traitement de référence, car le modèle écarte toute atténuation de l'effet thérapeutique.
- Pour le fabricant, le taux d'observance du régime LUM/IVA + traitement de référence est de ■■■. Cela ne s'applique qu'au cout des médicaments, mais pas à l'effet du traitement. Au vu du biais engendré par l'hypothèse d'une diminution des couts sans diminution de l'efficacité, le taux d'observance a été modifié pour être établi à 100 %.
- Le fabricant postule que le cout de LUM/IVA + traitement de référence diminuerait de 82 % après 12 ans, au moment de l'arrivée sur le marché du médicament générique. Le fondement de cette hypothèse est éminemment douteux, et celle-ci ne se concrétiserait que si trois médicaments génériques étaient offerts à ce moment-là. Pour se conformer aux lignes directrices d'évaluation économique de l'ACMTS, le cout du traitement doit demeurer inchangé dans tout l'horizon temporel du modèle.

- Le fabricant postule que l'amélioration du pvpVEMS due au couple LUM/IVA + traitement de référence se traduirait par un nombre moindre d'épisodes d'exacerbation pulmonaire qu'avec le comparateur. Le modèle incorpore également l'effet direct du couple LUM/IVA + traitement de référence sur l'exacerbation pulmonaire, ce qui aboutit à la prise en compte en double de l'effet sur l'exacerbation, donc au double comptage du bénéfice potentiel du couple LUM/IVA + traitement de référence. La nouvelle analyse fait abstraction de l'effet direct du couple LUM/IVA + traitement de référence sur l'exacerbation pulmonaire, mais autorise un effet bénéfique à long terme de réduction des épisodes d'exacerbation en raison de l'amélioration du pvpVEMS.

Pour pallier le plus possible les limites dont il est question ci-dessus, le PCEM a révisé les postulats au sujet de l'efficacité, de l'observance thérapeutique et du coût des médicaments afin d'obtenir une estimation plus juste. Il en arrive au coût différentiel de l'AVAQ gagnée de 4 773 615 \$ pour le couple LUM/IVA + traitement de référence comparativement au traitement de référence seul. Le prix devrait baisser de 90 % pour que le coût différentiel de l'AVAQ gagnée soit de 444 486 \$ et de 98 % pour que le coût différentiel par AVAQ soit de 50 000 \$.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} 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 Wijesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Absences :

Le 15 juin 2016 : Un membre est absent.

Le 19 octobre 2016 : 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 a 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.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM — le 15 juin 2016; réexamen du CCEM — le 19 octobre 2016

Avis de recommandation finale — le 26 octobre 2016

© ACMTS, 2016

page 9 sur 10

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.