

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS (finale)

LUMACAFTOR/IVACAFTOR (ORKAMBI — VERTEX PHARMACEUTICALS [CANADA])

Indication : le traitement de la fibrose kystique chez le patient de six ans ou plus porteur de la mutation *F508del* du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser l'association médicamenteuse de lumacaftor et d'ivacaftor dans le traitement de la fibrose kystique chez les patients âgés de six ans ou plus qui sont homozygotes pour la mutation *F508del* du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

Gamme de produits :	Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version :	1.0
Date de publication :	Octobre 2018
Longueur du rapport :	16 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.

LUMACAFITOR/IVACAFITOR (ORKAMBI — VERTEX PHARMACEUTICALS [CANADA])

Indication : le traitement de la fibrose kystique chez le patient âgé de six ans ou plus porteur de la mutation *F508del* du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser l'association médicamenteuse de lumacaftor et d'ivacaftor (LUM/IVA) dans le traitement de la fibrose kystique (FK) chez le patient de six 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 400 mg/250 mg toutes les 12 heures (L400/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 réponses au traitement, la majorité (73 %) des patients traités par L400/IVA ne jouissent pas d'une amélioration absolue minimale de 5 % du pvpVEMS. L'analyse d'une cohorte appariée provenant d'un registre effectuée par le fabricant indique que le déclin de la fonction pulmonaire est ralenti chez les patients traités par L400/IVA dans l'étude PROGRESS par comparaison avec les patients d'une cohorte appariée issue d'un registre américain (-1,33 % par an contre -2,29 % par an durant une période de deux ans). En raison des limites de l'analyse, des préoccupations que suscite la comparabilité des patients participant aux essais cliniques et des patients inscrits à un registre et de la question de la généralisabilité des constats observés chez des patients atteints de FK inscrits à un registre américain à des patients canadiens atteints de FK, on ne sait pas vraiment si le traitement par L400/IVA aurait le même effet sur la vitesse du déclin de la fonction pulmonaire chez les patients canadiens.
2. En 24 semaines de traitement, les épisodes d'exacerbation pulmonaire sont moins fréquents avec L400/IVA qu'avec le placebo dans les essais cliniques TRAFFIC et TRANSPORT; toutefois, on ne peut considérer les résultats comme étant statistiquement significatifs, car un paramètre d'un ordre supérieur dans la séquence d'analyse statistique hiérarchique prévue dans les deux études 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 événements d'exacerbation.
3. Les ECR examinés ne parviennent pas à démontrer sans équivoque que le traitement par L400/IVA est associé à une amélioration statistiquement significative de l'indice de masse corporelle (IMC), du poids et de la taille des patients âgés de 12 ans ou plus. Même si l'essai clinique TRANSPORT fait état d'une amélioration statistiquement significative de l'IMC, l'importance clinique de cette amélioration est incertaine. Chez des patients âgés de six à onze ans, le traitement par LUMA/IVA à 200 mg/250 mg (L200/IVA) toutes les 12 heures ne produit pas d'amélioration statistiquement significative de l'IMC, de l'écart réduit de l'IMC selon l'âge, du poids, de l'écart réduit du poids selon l'âge, de la taille ou de l'écart réduit de la taille selon l'âge.
4. Chez les patients âgés de six à onze ans, le traitement par L200/IVA est associé à une amélioration statistiquement significative de l'indice de clairance pulmonaire 2,5 % (LCI_{2,5}) comparativement au placebo en 24 semaines de traitement (réduction absolue de -1,09). L'importance clinique de cette constatation est incertaine, car la différence minimale d'importance clinique (DMIC) n'a pas été établie pour ce paramètre, la validité du paramètre en tant qu'indicateur de substitution de l'exacerbation respiratoire est inconnue et le paramètre n'est pas utilisé en pratique clinique au Canada. Le traitement par L200/IVA débouche sur une amélioration (2,4 %) du pvpVEMS en 24 semaines de traitement comparativement au placebo; cependant, la portée clinique de ce résultat est incertaine. Le traitement par L200/IVA n'est pas associé à une diminution statistiquement significative de la fréquence des exacerbations pulmonaires chez les patients âgés de six à onze ans.

5. Ni L400/IVA ni L200/IVA n'amènent d'amélioration statistiquement significative de la qualité de vie liée à la santé (QVLS), selon les scores du domaine respiratoire du questionnaire Cystic Fibrosis Questionnaire–Revised (CFQ-R), comparativement au placebo en 24 semaines.

Points de discussion

- L'amélioration de la fonction pulmonaire, le cas échéant, peut être évaluée en fonction de critères à court terme (p. ex., variation absolue ou relative du pvpVEMS ou de l'indice LCI_{2,5}, comme c'est le cas dans les essais cliniques) ou de critères à long terme, tel l'effet d'une intervention sur l'évolution de la FK (p. ex., rythme du déclin tel qu'il est modélisé dans l'étude PROGRESS et l'étude de cohorte appariée). Pour ce qui est de l'évaluation de la fonction pulmonaire dans le contexte d'une affection chronique comme la FK, les changements à long terme que peut produire un traitement, comme LUM/IVA, sont en général considérés comme étant plus pertinents sur le plan clinique que l'amélioration à court terme du pvpVEMS.
- La FK est une maladie invalidante grave et chronique qui met en jeu le pronostic vital. Au Canada, environ 2 000 personnes atteintes de fibrose kystique sont porteuses de la mutation *F508del* du gène CFTR sur deux allèles (homozygotes). Quant au besoin thérapeutique à combler pour cette population de patients, le CCEM constate que les données probantes, en raison de leur insuffisance, ne permettent pas de conclure que le traitement par LUM/IVA viendra combler ce besoin et améliorer l'évolution de l'état de santé à long terme de ces patients.
- Le CCEM a pris en considération les recommandations du panel de médecins de Fibrose kystique Canada et a discuté de la place du médicament dans le traitement avec des cliniciens spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la FK chez des enfants ou des adultes. Certains spécialistes sont d'avis que le médicament pourrait avoir une place dans le traitement de patients qui risquent de subir une détérioration rapide. Ce sujet a fait l'objet d'une longue discussion où il est fait mention que les ECR ont exclu ces patients et qu'il n'y a pas à l'heure actuelle de critères cliniques qui faciliteraient le dépistage de ces patients dans la pratique clinique. De plus, en l'absence de seuils établis marquant la modification d'importance clinique des paramètres cliniques mesurés couramment en pratique (en premier lieu 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).
- Quant à la possibilité que les améliorations relativement modestes amenées par le traitement LUM/IVA dans les études se traduisent par un bénéfice cumulé pour la santé, les limites susmentionnées du plan des études (surtout la brièveté du suivi d'une maladie chronique) et les limites des analyses des études font qu'il est impossible de tirer des conclusions quant au bénéfice global pour la santé du traitement par LUM/IVA.
- Le CCEM souligne les importantes lacunes des données probantes sur LUM/IVA :
 - Aucun ECR n'a été conçu pour examiner l'effet du traitement par LUM/IVA sur la vitesse du déclin de la fonction pulmonaire ou la fréquence des exacerbations pulmonaires, selon le jugement d'experts qui n'ont pas connaissance de la nature du traitement, durant au moins un an de suivi. Une année complète est nécessaire pour comprendre les effets des saisons sur les exacerbations.
 - Les données probantes sur le médicament utilisé en cas de maladie pulmonaire grave se limitent à une seule étude non comparative brève comptant un petit nombre de patients (N = 46), et aucune étude n'examine l'effet du traitement par LUM/IVA chez des patients dont la maladie s'aggrave rapidement.
 - Aucune étude n'examine l'effet du traitement par LUM/IVA sur la nécessité de la transplantation pulmonaire ou sur la survie.

Contexte

LUM/IVA est une association médicamenteuse renfermant 100 mg (pour les patients âgés de 6 à 11 ans) ou 200 mg (pour les patients âgés de 12 ans ou plus) de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor. Le médicament est indiqué dans le traitement de la FK chez le patient de 6 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 à haute teneur en matières grasses.

Historique de l'examen du médicament

L'ACMTS a évalué déjà l'association LUM/IVA dans le traitement de la FK chez les patients de 12 ans ou plus. Par la suite, l'indication a été élargie pour inclure les patients âgés de 6 à 11 ans. La présente demande d'examen par le PCEM porte sur l'indication étendue autorisée par Santé Canada.

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

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par l'ACMTS : une revue systématique d'ECR et d'études pivots, une revue d'études de prolongation, une étude à un seul groupe d'intervention menée auprès de patients atteints de maladie pulmonaire grave et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également examiné les commentaires de cliniciens experts dans le traitement de la FK et les observations de groupes de défense des intérêts des patients à propos de résultats du traitement et d'aspects qui sont importants pour les patients et les aidants.

Observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients, Fibrose kystique Canada et la Cystic Fibrosis Treatment Society, ont répondu à l'appel de commentaires de patients de l'ACMTS. L'information sur le point de vue des patients provient d'un sondage pancanadien effectué en janvier et en février 2018, de témoignages de patients et de familles, de publications de Fibrose kystique Canada (p. ex., le rapport annuel 2016 du Registre canadien sur la fibrose kystique) et d'information provenant de l'Hôpital SickKids et de Genome Canada. Voici le résumé des principales observations transmises par les groupes de défense des patients :

- 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. 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 d'énormes contrecoups de la maladie sur le plan émotif, 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. L'accès limité aux nouveaux traitements (p. ex., LUM/IVA) peut miner la santé et le bien-être mentaux des patients et des aidants qui jugent inéquitable l'accès à un médicament qui pourrait changer leur vie.
- Les patients soulignent la nécessité d'avoir à leur disposition d'autres traitements qui peuvent prolonger leur vie, améliorer leur qualité de vie, leur permettre de travailler, d'étudier et de s'adonner davantage à des activités sociales et physiques, réduire les hospitalisations, éviter la greffe de poumon, favoriser le gain de poids et réduire la fréquence et la gravité des épisodes d'exacerbation pulmonaire. La majorité des 68 patients et aidants qui ont relaté leur expérience du traitement par l'association LUM/IVA affirment que celui-ci améliore la fonction pulmonaire et l'état nutritionnel, et diminue les épisodes d'exacerbation, et ils insistent sur l'effet positif cumulatif sur leur qualité de vie.
- Les patients sont prêts à tolérer des effets indésirables s'ils sont convaincus que les effets bénéfiques l'emporteront sur les effets secondaires. Les groupes de défense des patients mentionnent que certains patients ont subi des effets secondaires incommodes, dont un serrement de poitrine, au début du traitement par LUM/IVA, mais que ces symptômes ont disparu en quelques semaines ou mois. Pour les patients, l'abordabilité de LUM/IVA est une question particulièrement préoccupante.

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM englobe quatre ECR à double insu et comparatifs avec placebo, TRAFFIC, TRANSPORT, étude 112 et étude 109, et un essai clinique pivot ouvert à un seul groupe d'intervention (étude 11B). La revue systématique porte en outre sur des études fournissant un supplément d'information : deux études de prolongation (PROGRESS et étude 110) et une étude à un seul groupe d'intervention menée auprès de patients atteints de maladie pulmonaire grave (étude 106). Les populations à l'étude se composent d'enfants de 6 à 11 ans pour les études 109, 110 et 11B, ou de patients de 12 ans ou plus pour les études TRAFFIC, TRANSPORT, PROGRESS et les études 106 et 112. Toutes les études comportent une phase de sélection (jusqu'à 28 jours), une période de traitement expérimental (24 semaines) et une phase de suivi aux fins d'évaluation de l'innocuité

(environ 4 semaines). Dans les ECR, le recours à un placebo à titre de comparateur est approprié vu que LUM/IVA est le seul médicament d'usage autorisé à l'heure actuelle dans le traitement de la FK chez les patients porteurs de la mutation *F508del* du gène CFTR. Toutes les études comparent le médicament LUM/IVA couplé à la prise en charge continue standard de la FK au placebo couplé avec cette prise en charge standard, ce qui correspond au mode d'utilisation de LUM/IVA qui aurait cours dans la pratique clinique courante.

Critères d'évaluation

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

- Le pvpVEMS — 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).
 - La variation relative du pvpVEMS : calculée et exprimée 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 $\geq 10\%$.

Au moment du présent examen, il n'y avait pas de DMIC établie pour la variation absolue ou relative du pvpVEMS chez le patient atteint de FK.

- 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 $38\text{ }^{\circ}\text{C}$, 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 évocateurs 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.
- L'indice de clairance pulmonaire est un test de rinçage pulmonaire qui estime le nombre de cycles respiratoires que le patient doit effectuer pour que la concentration d'un gaz inerte corresponde à la concentration cible. Les études 109 et 11B mesurent la variation absolue de l'indice de clairance $2,5\%$ (LCI_{2,5}) et de l'indice de clairance 5% (LCI_{5,0}); ces indices représentent le nombre de cycles respiratoires nécessaires pour réduire la concentration du gaz inerte à $2,5\%$ ou $5,0\%$ de la concentration initiale. Chacun des tests de rinçage pulmonaire est effectué à trois reprises pendant la visite. Au moment du présent examen, il n'y avait pas de DMIC établie pour la variation de l'indice LCI_{2,5} chez le patient atteint de FK.
- La variation de l'IMC, du poids et de la taille dans la période à l'étude — 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 du poids pour l'âge et de l'écart réduit de la taille pour l'âge pour les patients de 12 à 20 ans des essais cliniques TRAFFIC et TRANSPORT et tous les patients des études 109 et 11B.
- 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 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 événements indésirables (EI) dans l'ensemble, les événements indésirables graves (EIG) et les abandons de traitement pour cause d'événements indésirables (ACEI).

La variation absolue du pvpVEMS par rapport à la valeur initiale est le principal critère d'évaluation des essais cliniques TRAFFIC et TRANSPORT. Dans ces deux études, les cinq principaux critères d'évaluation secondaires 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. Parce que l'analyse statistique n'a pas mis en évidence une différence statistiquement significative, la séquence analytique s'est interrompue à l'IMC dans l'étude TRAFFIC et au domaine respiratoire du CFQ-R dans l'étude TRANSPORT.

Efficacité

Patients âgés de 12 ans ou plus

- Le traitement par L400/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 globale : 2,81 % (IC à 95 % de 1,80 % à 3,82 %).
- Dans les deux études, le traitement par L400/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 globale : 4,81 % (IC à 95 % de 3,03 % à 6,59 %).
- Les résultats à propos du pvpVEMS sont uniformes 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 L400/IVA que parmi les patients prenant le placebo. Moins de la moitié des patients traités par L400/IVA bénéficient d'une amélioration absolue du pvpVEMS égale ou supérieure à 3 % (respectivement 37,9 % et 42,2 % dans les essais cliniques TRAFFIC et TRANSPORT), moins du tiers présentent une augmentation absolue du pvpVEMS égale ou supérieure à 5 % (respectivement 23,6 % et 29,9 %) et seule une faible minorité jouit d'une augmentation égale ou supérieure à 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 égale ou supérieure à 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 globale;
 - amélioration égale ou supérieure à 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 globale;
 - amélioration égale ou supérieure à 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 globale.
- Dans l'étude TRAFFIC comme dans l'étude TRANSPORT, le taux d'épisodes d'exacerbation pulmonaire est moindre avec l'association L400/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 L400/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 globale;
 - 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 globale.
- 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 globale; ne peut être calculé pour ce qui est de l'étude TRAFFIC.
- Les rapports des risques instantanés illustrent que les résultats ayant trait à l'exacerbation pulmonaire sont meilleurs avec L400/IVA qu'avec le placebo (IC à 95 % non mentionnés) :
 - délai de première exacerbation pulmonaire : 0,691 et 0,533 dans l'étude TRANSPORT;

- délai de première hospitalisation pour cause d'exacerbation pulmonaire : 0,401 dans l'étude TRAFFIC et 0,368 dans l'étude TRANSPORT;
- délai de première exacerbation pulmonaire nécessitant une antibiothérapie intraveineuse : 0,504 dans l'étude TRAFFIC et 0,335 dans l'étude TRANSPORT.
- Dans l'étude TRANSPORT, le traitement par L400/IVA produit une amélioration statistiquement significative de l'IMC (0,36 kg/m²; IC à 95 % de 0,17 à 0,54) et de l'écart réduit 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 L400/IVA et le placebo sous ces angles dans l'étude TRAFFIC (IMC : 0,13 kg/m²; IC à 95 % de -0,7 à 0,32; écart réduit de l'IMC : 0,078; IC à 95 % de -0,062 à 0,218). Dans l'analyse globale, la différence entre L400/IVA et le placebo est de 0,24 kg/m² (IC à 95 % de 0,11 à 0,37).
- Dans ni l'une ni l'autre des études, il n'y a de différence statistiquement significative entre L400/IVA et le placebo quant à la variation de la taille ou de l'écart réduit 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 L400/IVA est associé à une amélioration statistiquement significative du poids (0,95 kg; IC à 95 % de 0,43 à 1,46) et de l'écart réduit 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 L400/IVA et le placebo. Dans l'analyse globale, il y a une différence favorable à l'association L400/IVA 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 de l'écart réduit du poids (0,092; IC à 95 % de 0,014 à 0,169).
- L'examen initial de l'ACMTS prend en compte les données sur L400/IVA à la semaine 24 provenant de la première analyse intermédiaire de l'étude de prolongation PROGRESS, selon lesquelles les patients traités par L400/IVA manifestent toujours les effets observés lors des phases à double insu des essais cliniques TRAFFIC et TRANSPORT (amélioration absolue de 2,5 % par rapport à la valeur initiale; $P < 0,000 1$). Depuis cet examen initial de l'ACMTS, le fabricant a transmis d'autres données de suivi à long terme sur L400/IVA (c.-à-d. données finales de la semaine 96 de l'étude PROGRESS). L'amélioration absolue du pvpVEMS s'amenuise progressivement au cours de l'étude PROGRESS, passant de 2,7 % (IC à 95 % de 1,8 à 3,6) la semaine 24 à 1,4 % (IC à 95 % de 0,5 à 2,4) la semaine 48 et à 0,5 % (IC à 95 % de -0,4 à 1,5) la semaine 72.
- L'étude 112 est une étude de petite envergure qui n'est pas conçue ni n'a la puissance pour détecter des différences sous l'angle des critères d'évaluation d'intérêt pour l'ACMTS. Dans cette étude, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre L400/IVA et le placebo quant à la variation absolue du pvpVEMS par rapport à la valeur initiale (3,4 % [IC à 95 % de -1,2 à 8,1]), à la variation relative du pvpVEMS par rapport à la valeur initiale (3,5 % [IC à 95 % de -3,4 à 10,4]), à la variation absolue de l'IMC par rapport à la valeur initiale (0,2 [IC à 95 % de -0,3 à 0,6]) ou à la variation absolue du score au domaine respiratoire du CFQ-R par rapport au score initial (5,0 [IC à 95 % de -2,6 à 12,7]).

Patients âgés de 6 à 11 ans

- Dans l'étude 109, le traitement par L200/IVA amène une amélioration statistiquement significative de l'indice LCI_{2,5} (principal critère d'évaluation) comparativement au placebo (différence entre les moyennes des moindres carrés [DMMC] de -1,09 [IC à 95 % de -1,43 à -0,75]) et de l'indice LCI_{5,0} comparativement au placebo (DMMC de -0,54 [IC à 95 % de -0,72 à -0,35]).
- Dans l'étude 109 toujours, le traitement par L200/IVA se traduit par une plus grande variation absolue du pvpVEMS (DMMC de 2,4 % [IC à 95 % de 0,4 à 4,4]) et une plus grande variation relative (DMMC de 3,2 % [IC à 95 % de 0,6 à 5,7]) que le placebo. Dans l'étude 11B, il n'y a pas d'amélioration statistiquement significative de la variation absolue du pvpVEMS (DMMC de 2,5 % [IC à 95 % de -0,2 à 5,2]) ou de la variation relative (DMMC de 1,5 % [IC à 95 % de -1,3 à 4,9]) avec L200/IVA.
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes de L200/IVA et du placebo quant à la fréquence des exacerbations pulmonaires dans l'étude 109 (rapport de taux de 1,33 [IC à 95 % de 0,70 à 2,53]). L'étude n'établit pas de comparaisons statistiques pour ce qui est du délai de première exacerbation pulmonaire, de l'hospitalisation pour cause d'exacerbation pulmonaire ou d'épisodes d'exacerbation pulmonaire nécessitant une antibiothérapie intraveineuse.
- La variation de l'IMC par rapport à la valeur initiale est un critère d'évaluation secondaire dans l'étude 109, et il n'y a pas de différence statistiquement significative entre L200/IVA et le placebo quant à la variation absolue de l'IMC (DMMC de 0,11 [IC à 95 % de -0,08 à 0,31]) et de l'écart réduit de l'IMC pour l'âge (DMMC de 0,03 [IC à 95 % de -0,07 à 0,13]).
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre L200/IVA et le placebo pour ce qui est de la variation du poids (DMMC de 0,3 [IC à 95 % de -0,1 à 0,7]), de l'écart réduit du poids pour l'âge (DMMC de 0,04 [IC à 95 % de -0,03 à 0,10]), de la taille (DMMC de 0,3 [IC à 95 % de 0,0 à 0,6]) et de l'écart réduit de la taille pour l'âge (DMMC de 0,03 [IC à 95 % de -0,01 à 0,08]).
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre L200/IVA et le placebo pour ce qui est de la variation du score au domaine respiratoire du CFQ-R en 24 semaines, que ce soit la version du patient ou celle du parent/aidant (DMMC respective de 2,5 [IC à 95 % de -0,1 à 5,1] et de 2,6 [IC à 95 % de -1,4 à 6,5]).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

Patients âgés de 12 ans ou plus

- La proportion globale de patients ayant subi un EI à tout le moins est du même ordre dans les groupes du placebo (95,9 %) et de L400/IVA (95,1 %). Les EI rapportés par au moins 5 % des patients traités par L400/IVA et survenant plus fréquemment que dans le groupe 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 EIG au bas mot est moindre avec l'association L400/IVA qu'avec le placebo (17,3 % contre 28,6 %). Tous groupes confondus, l'EIG 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 le groupe du placebo que dans le groupe de L400/IVA (24,1 % contre 11,1 %).
- Les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables sont plus fréquents dans le groupe de L400/IVA que dans le groupe du placebo (4,6 % contre 1,6 %). Quatre patients traités par L400/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 L400/IVA).
- La proportion de patients aux prises avec un EI hépatique est semblable dans le groupe de L400/IVA (6,0 %) et du placebo (5,4 %). L'élévation des transaminases est légèrement plus fréquente chez les patients traités par L400/IVA que chez les patients prenant le placebo (5,4 % contre 4,6 %); toutefois, la différence n'est que de trois patients. Trois patients traités par L400/IVA ont subi un EIG hépatique, mais aucun des groupes du placebo.
- La proportion de patients ayant subi un EI respiratoire à tout le moins est plus grande dans les groupes de L400/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 L400/IVA (22,0 %) que de patients prenant le placebo (13,8 %). Pour la majorité (80,2 %) des patients traités par L400/IVA qui ont connu au moins un EI lié à des symptômes respiratoires, l'EI est survenu la première semaine de traitement.

Patients âgés de 6 à 11 ans

- Dans l'étude 109, la proportion de patients ayant subi au bas mot un EIG est de 12,6 % dans le groupe de L200/IVA et de 10,9 % dans le groupe du placebo. Dans les deux groupes, l'EIG le plus courant est l'exacerbation pulmonaire de nature infectieuse (7,8 % et 5,0 %). La proportion de patients ayant subi un EIG à tout le moins est plus basse dans l'étude 11B (6,9 %) où 3,5 % des patients ont subi une exacerbation pulmonaire de nature infectieuse.
- Dans l'étude 109 toujours, la proportion de patients qui se retirent de l'étude pour cause d'effets indésirables est semblable dans le groupe de L200/IVA (2,9 %) et le groupe du placebo (2,0 %). Dans l'étude 11B, cette proportion est du même ordre (3,4 %). Dans les deux études, les abandons sont motivés pour la plupart par l'élévation des enzymes hépatiques.
- La proportion globale de patients ayant subi un EI à tout le moins est semblable dans les groupes de L200/IVA et du placebo (respectivement 95,2 % et 97,0 %) dans l'étude 109. La toux est l'EI le plus fréquent dans les études menées auprès de patients âgés de 6 à 11 ans (44,7 % dans le groupe de L200/IVA et 46,5 % dans le groupe du placebo de l'étude 109, et 50,0 % dans l'étude 11B). Dans l'étude 109, les EI les plus fréquents chez les patients traités par L200/IVA que chez les patients prenant un placebo sont la toux productive (17,5 % contre 5,9 %), la congestion nasale (16,5 % contre 7,9 %), la douleur oropharyngée (14,6 % contre 9,9 %), la céphalée (12,6 % contre 8,9 %), les expectorations accrues (10,7 % contre 2,0 %), la douleur abdominale (12,6 % contre 6,9 %), la rhinorrhée (9,7 % contre 5,0 %) et l'éruption cutanée (5,8 % contre 1,0 %). Comme le dégageage des voies respiratoires est un objectif important de la prise en charge continue de la FK, un clinicien expert consulté par l'ACMTS estime que la toux productive et les expectorations accrues, ainsi que la congestion nasale pourraient être bénéfiques pour les patients et être une indication que le traitement est efficace (c.-à-d. évacuation du mucus des voies aériennes et des sinus).
- Il n'y a pas de signes d'autres problèmes d'innocuité avec L200/IVA dans l'étude 110 (durée de traitement médiane totale de 492 jours). Les exacerbations pulmonaires infectieuses sont l'EI (37 %) et l'EIG (12 %) les plus courants. La toux (37 %), la congestion nasale (18 %), la douleur oropharyngée (18 %) et la pyrexie (16 %) sont d'autres EI courants.

Patients âgés de 12 ans ou plus (maladie pulmonaire grave)

L'étude 106 est un essai clinique prospectif, ouvert et non comparatif, mené auprès de patients (N = 46) de 12 ans ou plus atteints de FK, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR, et dont la maladie pulmonaire est avancée (ppvVEMS < 40 %). Les patients sont traités par L400/IVA pendant 24 semaines au maximum.

- À la semaine 24, la variation moyenne du ppvVEMS par rapport à la valeur initiale est de -0,4 (IC à 95 % de -1,9 à 1,1) et chez trois patients (7 %), la hausse absolue du ppvVEMS est d'au moins 5 %.
- Il n'y a pas de variation statistiquement significative du score au domaine respiratoire du CFQ-R (variation moyenne par les moindres carrés de 2,5 [IC à 95 % de -1,0 à 5,9]) ni de l'IMC (variation moyenne par les moindres carrés de 0,3 kg/m² [écart type (ÉT) : 1,0]) en 24 semaines.
- La durée totale moyenne normalisée de l'antibiothérapie IV pour traiter les signes et les symptômes sinopulmonaires est de 11,4 jours (ÉT de 18,2) durant la période à l'étude de 24 semaines, alors qu'elle est de 19,9 jours (ÉT de 25,9) dans les 24 semaines précédant l'étude.
- Durant la période de 24 semaines à l'étude, 16 patients (35 %) ont été hospitalisés (23 hospitalisations au total) pour un taux d'événements annuel de 1,14 (IC à 95 % de 0,70 à 1,84); ce taux est inférieur au taux d'hospitalisations annuel de 2,87 (IC à 95 % de 1,74 à 4,74) dans les 24 semaines précédant l'étude.

Analyse d'une cohorte appariée issue d'un registre

Afin d'évaluer l'effet de LUM/IVA sur la vitesse du déclin de la fonction pulmonaire chez des patients atteints de FK, le fabricant a effectué une analyse rétrospective d'une cohorte appariée provenant d'un registre. Dans cette analyse, il compare les patients atteints de FK traités par L400/IVA de l'étude PROGRESS (N = 455) à des patients inscrits au registre de la Fondation de la fibrose kystique aux États-Unis (N = 1 588). Selon l'analyse, le déclin de la fonction pulmonaire (soit le ppvVEMS) est moins rapide chez les patients traités par L400/IVA que chez les patients de la cohorte appariée du registre américain (-1,33 % versus -2,29 % par an sur une période de deux ans). L'ACMTS a cerné un certain nombre de limites importantes dans l'analyse de cohorte, de sorte qu'il est difficile de tirer une conclusion quant à l'effet de L400/IVA sur la fonction pulmonaire à long terme des patients canadiens atteints de FK. Voici les principaux aspects de l'étude qui peuvent avoir biaisé les résultats d'une manière favorable à L400/IVA : la comparaison avec des patients d'un registre américain parce qu'il est connu que l'évolution de l'état de santé des patients atteints de FK aux États-Unis est moins bonne que celle des patients canadiens atteints de FK, la génération de scores de propension qui ne tient pas compte de facteurs de confusion potentiels (p. ex., fréquence de l'exacerbation pulmonaire et statut socioéconomique), l'absence de mention de l'équilibre parmi tous les patients et des sous-groupes importants, donc rien ne dit s'il y a un parfait équilibre et sinon en quoi cela peut avoir influé sur les résultats.

Cout et rapport cout/efficacité

Au prix courant de 170,54 \$ le comprimé, le traitement par l'association médicamenteuse LUM/IVA revient à 682 \$ par jour ou à 248 982 \$ par an.

Le fabricant a présenté une analyse cout/utilité qui évalue le rapport cout/efficacité de l'association LUM/IVA couplée au traitement de référence comparativement au seul traitement de référence chez des patients de six ans ou plus homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. Le traitement de référence se compose de soutien nutritionnel, de dégagement des voies respiratoires et du traitement des manifestations cliniques telles les infections pulmonaires. 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 (119 ans) et la perspective d'un payeur public canadien des soins de santé. Les estimations de l'efficacité clinique (fondées principalement sur le ppvVEMS) proviennent de l'étude 109, des essais cliniques TRAFFIC et TRANSPORT et de l'étude de prolongation PROGRESS. Le fabricant rapporte que, selon son analyse de référence, 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 446 529 \$.

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

- Le modèle manque de transparence, d'où la difficulté à évaluer la validité du codage dans la modélisation et la difficulté en particulier à évaluer les méthodes utilisées dans la technique de microsimulation adoptée. En raison de la complexité du modèle, l'analyse probabiliste nécessaire est trop compliquée à exécuter.
- L'analyse probabiliste ne respecte pas les normes exigées parce que les hypothèses au sujet de la précision de certaines distributions de probabilités ne sont pas appropriées et que ce ne sont pas tous les paramètres incertains qui sont pris en compte comme des variables probabilistes.
- Il n'y a pas de stratification en fonction de l'âge (c.-à-d. les résultats sont présentés pour tous les patients âgés de six ans ou plus considérés comme formant un seul groupe). Le dossier présenté par le fabricant en 2015 porte sur les patients âgés de 12 ans ou plus, et aucune nouvelle donnée ne porte sur l'efficacité relative de LUM/IVA, comparativement au traitement de référence, dans ce sous-groupe. Les lignes directrices de l'ACMTS sur l'évaluation économique stipulent que lorsque des paramètres d'entrée varient selon des caractéristiques des patients qui sont susceptibles d'influer sur les résultats, l'analyse devrait être stratifiée en fonction de ces caractéristiques.
- Le fabricant postule que les différences entre LUM/IVA + traitement de référence et le traitement de référence quant au pvpVEMS se creusent avec le temps. Ce postulat n'est pas appuyé par les données des essais cliniques comparatifs, car dans les deux groupes d'âge de ces essais cliniques, les résultats indiquent que le bénéfice lié à la variation du pvpVEMS se produit dans les huit premières semaines de traitement, et les courbes du pvpVEMS demeurent parallèles après cette période. Cela donne à penser que le bénéfice se maintient, mais n'augmente pas.
- Le fabricant postule que le coût de LUM/IVA + traitement de référence diminuerait de 82 % après 12 ans, au moment de l'arrivée sur le marché du médicament générique. En outre, le fabricant pose l'hypothèse que l'observance du traitement par LUM/IVA serait de l'ordre de 96,46 % chaque année et il a donc réduit les coûts du médicament en conséquence.
- Enfin, non seulement le fabricant formule l'hypothèse voulant que l'amélioration du pvpVEMS se traduise par une réduction des exacerbations pulmonaires, mais il postule également que LUM/IVA + traitement de référence amènerait une diminution supplémentaire de 55 % des exacerbations après l'âge de 12 ans. Ce postulat n'est vraisemblablement pas justifié et pourrait aboutir au double comptage du bénéfice potentiel du couple LUM/IVA + traitement de référence. De plus, les résultats de l'étude 109 sur l'efficacité de l'association médicamenteuse chez les enfants indiquent un plus haut taux d'exacerbations avec LUM/IVA + traitement de référence, mais le fabricant a tout de même modélisé une réduction des exacerbations dans ce groupe.

Dans ses analyses, le PCEM s'est attaqué aux questions ayant trait aux coûts du traitement et à l'effet sur les exacerbations et le pvpVEMS. Il en arrive au rapport coût/utilité différentiel (RCUD) de 3,8 millions de dollars l'AVAQ pour LUM/IVA + traitement de référence comparativement au traitement de référence seul chez les patients de 12 ans ou plus et de 7,3 millions de dollars l'AVAQ chez les patients âgés de 6 à 11 ans. Le prix de LUM/IVA devrait diminuer de 98,5 % pour que le RCUD soit inférieur à 50 000 \$ dans ces deux groupes, ou de 97 % pour que le RCUD soit de 100 000 \$.

Demande de clarification

Les régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM ont présenté une demande de clarification durant la période d'embargo de la recommandation du CCEM au sujet de LUM/IVA dans le traitement de la FK chez les patients de six ans ou plus homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. Figure ci-après le résumé des questions des régimes d'assurance médicaments et des réponses du CCEM.

La recommandation frappée d'embargo précise que 73 % des patients traités par Orkambi n'ont pas obtenu une amélioration absolue minimale de 5 % du pvpVEMS. Le rapport d'examen clinique de l'ACMTS mentionne que la différence minimale d'importance clinique (DMIC) n'a pas été établie pour ce qui est de la variation absolue du pvpVEMS par rapport à la valeur initiale, et que les organismes de réglementation et les spécialistes cliniques ont des opinions différentes sur le sujet. Le CCEM pourrait-il expliquer comment il en est venu à un seuil de réduction absolue de 5 %? S'il y a lieu, le comité pourrait-il également commenter à propos de la pertinence des analyses de la réponse thérapeutique à ce seuil?

Réponse du CCEM

Le rapport d'examen clinique de l'ACMTS indique que les opinions divergent quant à la DMIC pour ce qui est du pvpVEMS des patients atteints de FK. En l'absence d'une étude en bonne et due forme qui déterminerait la DMIC pour ce qui est du pvpVEMS

chez les patients atteints de FK, l'interprétation de cet indicateur de résultat s'appuie sur les études cliniques de LUM/IVA, la documentation sur le pvpVEMS résumée par l'ACMTS et l'opinion de cliniciens experts dans le diagnostic et le traitement de la FK. Le comité ajoute ce qui suit :

- Les calculs portant sur la taille des échantillons dans les études TRAFFIC et TRANSPORT sont fondés notamment sur une différence absolue de pvpVEMS de 5 %, ce qui donne à penser que les investigateurs et le fabricant sont d'avis qu'une telle variation représente une différence d'importance clinique dans le contexte de la conception des études.
- Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS et le CCEM, les spécialistes dans le domaine de la FK considèrent en général qu'une amélioration absolue minimale de 5 % du pvpVEMS est pertinente sur le plan clinique, un seuil également mentionné par le clinicien expert consulté par l'Evidence Review Group du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) au Royaume-Uni.
- Les examinateurs de Santé Canada estiment que la stabilisation de la fonction pulmonaire, un ralentissement du déclin de la fonction pulmonaire ou une amélioration marginale de la fonction pulmonaire sont des résultats pertinents en pratique clinique chez les patients atteints de FK, mais ils ne mentionnent pas de seuil ou d'écart précis.

En fin de compte, l'absence de DMIC validée pour ce qui est du pvpVEMS dans la FK demeure une préoccupation pour le comité, et cela rend difficile l'interprétation des résultats des études cliniques sur LUM/IVA, d'autant que cette mesure de la fonction pulmonaire représente le principal critère d'évaluation des essais cliniques menés auprès des patients de 12 ans ou plus (TRAFFIC et TRANSPORT).

Le fabricant a effectué un certain nombre d'analyses de la réponse thérapeutique en fonction d'une variation absolue du pvpVEMS $\geq 3\%$, $\geq 5\%$ et $\geq 10\%$ par rapport à la valeur initiale dans les études TRAFFIC et TRANSPORT. Le CCEM a examiné avec soin les résultats des analyses dans l'optique que voici : sa capacité à tirer une conclusion sur l'efficacité de LUM/IVA de ces analyses, l'ampleur des réponses observées et la mesure dans laquelle ces améliorations du pvpVEMS, indicateur de substitution, pourraient se traduire par des améliorations des résultats cliniques pour les patients canadiens atteints de FK. Le comité note ceci :

- Bien qu'une plus grande proportion de patients obtiennent une amélioration absolue du pvpVEMS de $\geq 3\%$, $\geq 5\%$ et $\geq 10\%$, ces critères ne sont pas les principaux critères d'évaluation ni d'importants critères d'évaluation secondaires des études, et leur analyse déborde du cadre du plan d'analyse statistique hiérarchique. L'absence d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons fait que les analyses de la réponse sont inconcluantes pour cause d'amplification du risque d'erreur de type 1 (c.-à-d. qu'il n'y a pas de contrôle de résultat faux positif dû au hasard). Cette incertitude limite la capacité du comité d'évaluer l'efficacité de LUM/IVA d'après les analyses de la réponse thérapeutique.

Pour tous les motifs exposés ci-dessus, le CCEM conclut que la pertinence clinique des résultats des analyses de la réponse thérapeutique est éminemment incertaine. Somme toute, ces analyses ne constituent pas une justification suffisante pour recommander le remboursement de LUM/IVA.

La recommandation frappée d'embargo indique que l'importance clinique du taux d'exacerbations pulmonaires plus bas rapporté dans les études TRAFFIC et TRANSPORT est incertaine. Le CCEM pourrait-il apporter des précisions sur la pertinence clinique possible des résultats des autres mesures de l'exacerbation pulmonaire, notamment les épisodes nécessitant une antibiothérapie intraveineuse (IV) ou une hospitalisation? De plus, le comité pourrait-il préciser la façon dont il a pris en compte l'effet potentiel d'une réduction de ces événements sur le système de soins de santé canadien dans ses délibérations et la formulation de sa recommandation?

Réponse du CCEM

Le CCEM constate que l'ampleur de l'effet du traitement en matière de réduction des exacerbations pulmonaires motivant une hospitalisation (rapport de taux de 0,39 [IC à 95 % de 0,26 à 0,56]) et des exacerbations nécessitant une antibiothérapie IV (rapport de taux de 0,44 [IC à 95 % de 0,32 à 0,59]) en 24 semaines pourrait être pertinente dans la pratique clinique. Toutefois, ces analyses ont été menées hors du plan d'analyse statistique hiérarchique; ces deux critères ne sont ni les critères d'évaluation principaux ni des critères d'évaluation secondaires prévus dans le plan des études. De la même manière qu'avec les analyses de la réponse thérapeutique en fonction du pvpVEMS, l'absence d'ajustement pour pallier la multiplicité fait que les résultats au sujet des exacerbations pulmonaires nécessitant une antibiothérapie IV ou une hospitalisation ne sont pas concluants pour cause

d'amplification du risque d'erreur de type 1 (c.-à-d. qu'il n'y a pas de contrôle de résultat faux positif dû au hasard). De plus, une période de 24 semaines est sans doute trop brève pour évaluer les exacerbations en tant que critère de jugement; il est nécessaire pour cela que l'étude s'étende sur une plus longue période (en principe, un an au moins). En raison de cette incertitude, le comité n'est pas en mesure d'évaluer l'efficacité de LUM/IVA d'après ces analyses; il a conclu que ces résultats ne constituent pas un corpus de données probantes suffisant pour appuyer une recommandation de remboursement de LUM/IVA.

Le CCEM ajoute que l'incidence potentielle d'une réduction des exacerbations pulmonaires motivant une antibiothérapie IV ou une hospitalisation sur le système de soins de santé canadien est prise en compte dans l'évaluation économique que le fabricant a présentée à l'ACMTS. Les estimations du rapport coût/efficacité par l'ACMTS en tiennent compte et le CCEM en a tenu compte également dans ses délibérations.

Le CCEM pourrait-il commenter au sujet de la probabilité que l'amélioration observée dans les études TRAFFIC et TRANSPORT quant aux exacerbations ne relève pas de l'effet du traitement par Orkambi? Le CCEM peut-il préciser si les limites des études (p. ex., brève durée, absence de mécanisme de détermination indépendant) biaiseront les résultats? Le cas échéant, de quelle façon biaiseront-elles les résultats?

Réponse du CCEM

Pour déterminer si la réduction des exacerbations pulmonaires rapportée dans les études TRAFFIC et TRANSPORT peut être attribuable au traitement par LUM/IVA, il est nécessaire d'examiner les méthodes statistiques utilisées dans l'analyse (p. ex., l'effet est-il dû au seul hasard?) et la validité interne des résultats des études (p. ex., les résultats pourraient-ils être attribuables aux biais de l'étude?). Le CCEM a pris en considération les éléments d'information que voici :

- Comme il est mentionné dans les motifs de la recommandation, le CCEM ne peut écarter la possibilité que ces résultats soient dus au seul hasard en raison de l'interruption de la séquence d'analyse statistique hiérarchique préétablie par le fabricant.
- Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, les résultats sont probablement attribuables au traitement par LUM/IVA. Les limites des analyses tiennent au problème statistique susmentionné, à l'absence d'un mécanisme indépendant de confirmation des événements et à la brièveté de la période comparative des études TRAFFIC et TRANSPORT. Tel qu'il a été mentionné, les études portant sur les exacerbations pulmonaires devraient s'étendre sur au moins un an pour tenir compte de l'effet des saisons sur la fréquence des exacerbations.
- Les groupes de traitement sont déséquilibrés sous certains angles, dont l'usage antérieur et concomitant d'antibiotiques et de dornase alfa en inhalation. Selon le CCEM, il est peu probable que ce déséquilibre puisse expliquer à lui seul la réduction globale des exacerbations pulmonaires observée; cependant, il est possible qu'il puisse influencer sur l'ampleur de l'effet, plus précisément de rendre incertaine l'ampleur réelle de tout effet observé. De plus, étant donné la nature du déséquilibre, il est impossible de savoir s'il introduit un biais favorable ou défavorable au traitement par LUM/IVA (c.-à-d. l'usage de ces médicaments additionnels confère-t-il un effet protecteur ou s'il est une indication d'une FK de gravité accrue).

Le CCEM (et l'ACMTS) fait remarquer que l'ampleur des répercussions des biais possibles (dont celui découlant du déséquilibre entre les groupes lié aux caractéristiques des patients) sur l'estimation de l'effet du traitement par LUM/IVA sur les exacerbations pulmonaires n'a pu être calculée.

La recommandation du CCEM frappée d'embargo mentionne que l'analyse d'une cohorte appariée issue d'un registre montre un ralentissement du déclin de la fonction pulmonaire chez les patients traités par LUM/IVA (-1,33 % versus -2,29 %). Le CCEM pourrait-il préciser si cette différence de taux de déclin pourrait être considérée comme étant importante dans la pratique clinique? Le CCEM ajoute que la généralisabilité de cette constatation soulève des préoccupations; pourrait-il préciser ce que cela signifie pour les patients canadiens?

Réponse du CCEM

Le CCEM a examiné avec soin les résultats de l'étude de cohorte appariée présentée par le fabricant et il en a discuté avec des cliniciens experts dans le traitement de la FK au Canada. Globalement, l'étude n'est pas suffisante pour conclure que LUM/IVA exerce un effet d'importance clinique sur la vitesse du déclin de la fonction pulmonaire. L'analyse de patients d'un registre appariés à des patients d'un essai clinique comparatif randomisé comporte des limites importantes. Comme il est mentionné dans le rapport de

l'ACMTS et par les cliniciens experts, bien des points importants de cette analyse restreignent la possibilité pour le CCEM d'utiliser cette information pour formuler une recommandation de remboursement dans le contexte canadien. Voici les principaux aspects de l'étude qui peuvent avoir biaisé les résultats d'une manière favorable à L400/IVA : la comparaison avec des patients d'un registre américain parce qu'il est connu que l'évolution de l'état de santé des patients atteints de FK aux États-Unis est moins bonne que celle des patients canadiens atteints de FK, la génération des scores de propension qui ne tient pas compte d'importants facteurs de confusion potentiels (p. ex., fréquence de l'exacerbation pulmonaire et statut socioéconomique), l'absence de mention de l'équilibre parmi tous les patients et des sous-groupes importants, donc rien ne dit s'il y a un parfait équilibre et sinon en quoi cela peut avoir influé sur les résultats. Les patients de l'essai clinique sont ceux recrutés dans l'étude de prolongation PROGRESS, qui a exclu les patients qui font preuve d'intolérance à LUM/IVA ou d'inobservance du traitement; ils représentent donc des patients plus susceptibles de manifester un effet positif du traitement. Environ 19 % des patients des études TRAFFIC et TRANSPORT qui ont reçu une dose du médicament ne font pas partie de l'analyse appariée. L'on ne sait pas en quoi ces patients sont semblables ou différents de ceux inclus dans l'analyse du point de vue des caractéristiques et des résultats, et leur exclusion peut introduire un biais dans l'étude, surtout que 7 % d'entre eux ont été exclus pour des motifs liés aux données pulmonaires durant le suivi.

En outre, voici ce que les auteurs de l'étude disent dans le compte rendu publié¹ :

Même si le ralentissement du déclin de la fonction pulmonaire est probablement relié au traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor, la relation de causalité ne peut être établie avec certitude dans le contexte de cette analyse. Les patients qui participent à un essai peuvent être très différents de ceux qui n'y participent pas, quoique le taux de participation à des essais cliniques soit plus élevé chez les patients atteints de fibrose kystique que chez les patients atteints de bien d'autres maladies. De plus, 21 % des patients du registre faisant partie du groupe témoin apparié étaient inscrits à un essai clinique à tout le moins en 2013 ou en 2014. Une méthode reposant sur les scores de propension a été utilisée pour établir un équilibre entre les groupes sur le plan des covariables associées au rythme du déclin de la fonction pulmonaire; toutefois, l'appariement de patients sous l'angle des facteurs de risque de déclin de la fonction pulmonaire se limite aux variables pour lesquelles de l'information est collectée et dans le registre et dans l'étude clinique. En outre, le registre collige des données sur des patients aux États-Unis, alors que l'étude PROGRESS a recruté des patients aux États-Unis, au Canada, en Europe et en Australie, où les patients atteints de fibrose kystique peuvent être différents. Pour ce qui est de notre modèle statistique, l'estimation du taux annuel moyen de déclin est fondée sur les mesures du VEMS effectuées pendant une période d'observation dont la durée n'est pas la même pour tous les patients. Le modèle repose également sur l'hypothèse voulant que le taux de déclin du VEMS soit constant durant la période d'observation du patient.

Bref, en raison de ces limites, relevant de la nature observationnelle de l'analyse et de la comparaison de deux cohortes distinctes, les données probantes ne sont pas suffisamment solides pour soutenir une conclusion de causalité et la prise de décisions, surtout si on les remet dans le contexte des principales constatations de l'étude. De plus, toute estimation de l'ampleur de l'effet chez les patients canadiens sera limitée par le fait que les patients de la cohorte appariée provenant du registre sont américains, vu qu'il y a certaines différences entre les États-Unis et le Canada quant à la prise en charge de la FK et qu'il a été rapporté que le pronostic des patients des États-Unis est plus sombre que celui des patients canadiens.

La recommandation du CCEM frappée d'embargo mentionne que la pertinence clinique des résultats de l'évaluation de plusieurs paramètres est incertaine (p. ex., IMC et LC12,5). Le CCEM pourrait-il préciser la nature de cette incertitude? Par exemple, l'incertitude a-t-elle trait à l'ampleur de l'effet observé, à des aspects du plan d'étude (p. ex. durée du suivi) ou au choix du paramètre en question?

Réponse du CCEM

L'incertitude des résultats sur l'IMC est attribuable à trois éléments importants : l'amélioration n'est pas uniforme, elle fluctue selon l'étude, la petite ampleur du changement observé et la brièveté du suivi. Plus précisément :

1. Tel qu'il est relevé dans le rapport d'examen clinique de l'ACMTS, les résultats des études sur la variation de l'IMC sont disparates; en fait, seul l'un des essais cliniques (TRANSPORT) fait état de résultats statistiquement significatifs.

2. Bien que l'analyse globale prévue au plan d'étude révèle que le traitement par LUM/IVA est associé à une amélioration de l'IMC, l'importance clinique de l'ampleur de cette amélioration est incertaine. Au vu de l'âge des patients des essais TRAFFIC et TRANSPORT, soit 12 ans ou plus, la portée clinique d'une variation de moins de 0,45 kg/m² de l'IMC en 24 semaines est incertaine.
3. Les cliniciens experts canadiens consultés par l'ACMTS et le CCEM estime que ce sont des essais cliniques de longue durée qui pourront démontrer si le traitement par LUM/IVA se traduira par une amélioration de l'IMC d'importance clinique pour les patients canadiens, par comparaison avec ce qui se fait à l'heure actuelle dans la pratique clinique.

Tel qu'il est mentionné dans le rapport d'examen clinique de l'ACMTS, il n'y a pas de DMIC établie pour l'indice LCI_{2,5} et ce paramètre n'est pas examiné dans la pratique clinique au Canada. Donc, il est impossible de conclure à la pertinence clinique des résultats, en particulier chez les patients dont la fonction pulmonaire est relativement normale.

Le CCEM pourrait-il commenter au sujet des résultats cliniques à examiner pour dissiper l'incertitude des résultats d'étude dont il est question dans la recommandation frappée d'embargo (p. ex., dresser une liste des lacunes de la recherche que des études futures pourraient combler, y compris des données sur l'efficacité en situation réelle d'utilisation)?

Réponse du CCEM

Des données sur les indicateurs de résultat ci-dessous seraient utiles pour évaluer avec précision le bénéfice clinique de LUM/IVA :

- Des études comparatives évaluant les exacerbations pulmonaires déterminées comme telles pendant un an de traitement à tout le moins.
- Des études comparatives auprès de patients dont la maladie évolue rapidement, de patients traversant un grand nombre d'épisodes d'exacerbation pulmonaire, de patients dont la fonction pulmonaire est gravement atteinte (VEMS < 40 %).
- Des études comparatives évaluant le rythme du déclin de la fonction pulmonaire.
- Des indicateurs de résultat à long terme comme le temps écoulé avant la transplantation pulmonaire et la survie.

L'information sur certains de ces résultats pourrait provenir de la collecte de données sur l'efficacité en situation réelle d'utilisation pour tenir compte du long suivi et du faible taux d'évènements.

Le CCEM pourrait-il préciser la nature de l'information nécessaire à l'élaboration de critères cliniques qui faciliteraient le dépistage des patients qui risquent de subir une détérioration rapide (c.-à-d. le sous-groupe de patients pour qui LUM/IVA aurait une place dans le traitement de l'avis des spécialistes cliniques)?

Réponse du CCEM

Tel qu'il est indiqué dans le rapport de l'ACMTS et par les cliniciens experts, les études comparatives ne comptent que des patients dont la maladie est stable; par conséquent, ces études ne peuvent être utiles dans l'évaluation de l'effet de LUM/IVA chez des patients qui risquent de subir une détérioration rapide. Le CCEM a conclu que les données probantes cliniques et pharmacoéconomiques présentées par le fabricant sont insuffisantes pour justifier une recommandation de remboursement qui comprend des critères d'instauration ou d'arrêt du traitement chez les patients susceptibles de subir une détérioration rapide.

Chez les patients âgés de 6 à 11 ans, Orkambi produit une amélioration statistiquement significative de la fonction pulmonaire (sur la foi de l'indice LCI_{2,5}) en 24 semaines de traitement, mais le CCEM estime que l'on ne peut déterminer la pertinence clinique de ce résultat parce que le seuil de l'importance clinique du résultat du test utilisé n'a pas été établi. Le CCEM pourrait-il préciser la nature de l'information nécessaire pour déterminer la portée clinique de ce résultat?

Réponse du CCEM

Tel qu'il est mentionné dans le rapport de l'ACMTS et par les cliniciens experts, la DMIC pour l'indice LCI_{2,5} n'a pas encore été établie et cet indicateur de résultat n'est pas examiné dans la pratique clinique au Canada. L'information qui suit serait nécessaire pour déterminer si l'indice LCI_{2,5} est un indicateur de résultat important sur le plan clinique :

- La démonstration de la validité de l'indice $LCl_{2,5}$ en tant qu'indicateur de substitution. Plus précisément, les études qui auraient pour objectif une telle démonstration devraient montrer un lien fort, indépendant et constant entre l'indice et des paramètres cliniques chez les patients atteints de FK. Elles devraient également offrir des données probantes illustrant que l'amélioration de l'indice se traduit inmanquablement par une amélioration de ces paramètres cliniques.
- La détermination de l'ampleur de l'amélioration de l'indice $LCl_{2,5}$ qui est associée à une amélioration des paramètres cliniques (c.-à-d. la DMIC).
- Des méthodes normalisées de mesure et d'analyse de l'indice $LCl_{2,5}$.

Le CCEM pourrait-il commenter au sujet de la rigueur méthodologique (plan d'étude et exécution) des études pivots qui ont fait l'objet de la revue systématique de l'ACMTS?

Réponse du CCEM

À l'instar de l'ACMTS et des cliniciens experts, le CCEM estime que les études cliniques présentées par le fabricant sont en général bien conçues et menées. Toutefois, ces études doivent être interprétées conformément au plan d'analyse statistique hiérarchique préétabli par le fabricant. Le CCEM est en désaccord avec la décision du fabricant de calculer et de rapporter les valeurs P des critères d'évaluation secondaires une fois la séquence analytique hiérarchique interrompue lorsqu'un critère d'un ordre supérieur dans la hiérarchie n'a pas franchi le seuil de la signification statistique.

Le CCEM constate également que les essais cliniques, du fait de leur plan d'étude, n'ont pas comblé, par leurs données probantes, des lacunes importantes auxquelles devront s'attaquer des études futures. Ces lacunes sont énumérées dans la réponse du CCEM à la question six des provinces et territoires.

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 18 juillet 2018 (première réunion) :

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun

Réunion du 19 septembre 2018 (demande de clarification) :

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun

Références

1. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, Marigowda G, Tian S, Waltz D, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(2):107-18.