



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

IVACAFTOR

(Kalydeco – Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated)

Indication : le traitement de la fibrose kystique avec mutation G551D

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire l'ivacaftor sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de la fibrose kystique (FK) chez les patients âgés de six ans ou plus qui sont porteurs de la mutation G551D du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR) pourvu que les deux conditions ci-dessous soient remplies :

Conditions :

1. Une baisse de prix importante : l'ivacaftor ne pourra être rentable sans que son prix proposé baisse pour la peine.
2. L'établissement de critères cliniques d'arrêt du traitement par l'ivacaftor en cas d'échec thérapeutique, de concert avec les cliniques de traitement de la FK.

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) à double insu (ENVISION et STRIVE) démontrent que l'ivacaftor est supérieur au placebo sous les angles de l'amélioration de la fonction pulmonaire établie par le pourcentage de la valeur prévue du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et du gain de poids. Dans l'étude STRIVE, les patients traités par l'ivacaftor se démarquent des patients du groupe du placebo par une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la fonction pulmonaire selon l'atténuation des symptômes dont ils font état.
2. Le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) estime que l'ivacaftor, au prix indiqué par le fabricant de 306 600 \$ par an, se traduit par un coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) allant de deux à neuf millions de dollars environ; par conséquent, l'ivacaftor n'est pas une option rentable à ce prix.
3. Près de 25 % des patients traités par l'ivacaftor dans les ECR examinés ici ne jouissent pas d'une amélioration minimale de 5 % de la valeur escomptée du VEMS; il s'avère donc nécessaire de déterminer des critères d'arrêt de traitement pour favoriser l'utilisation appropriée du médicament.
4. Le CCEM juge que l'ivacaftor viendrait possiblement combler des besoins insatisfaits dans le traitement actuel de la FK mentionnés par les groupes de patients.

À souligner :

1. Le Comité fait remarquer qu'une certaine proportion (jusqu'à 25 %) des patients traités par l'ivacaftor dans les essais cliniques ne manifestent pas de réponse suffisante au traitement. Au vu du coût considérable du médicament, le Comité juge important d'établir des critères d'arrêt de traitement en cas d'échec thérapeutique. Ces critères devront être déterminés dans le cadre d'une vaste consultation des milieux de traitement de la FK afin de promouvoir l'utilisation optimale du médicament.
2. Le Comité recommande de soupeser les bienfaits cliniques de l'ivacaftor pour savoir s'ils l'emportent sur le coût élevé et le rapport coût-efficacité défavorable du médicament.

Contexte :

L'ivacaftor est un potentialisateur du CFTR qui prolonge la période d'ouverture des canaux activés du CFTR, ce qui facilite le transport transmembranaire du chlorure et de l'eau dans les cellules. Santé Canada a autorisé sa commercialisation dans le traitement de la FK chez les patients âgés de six ans ou plus qui sont porteurs de la mutation G551D du gène CFTR. L'ivacaftor se vend en comprimés de 150 mg et la posologie recommandée dans la monographie est de 150 mg toutes les 12 heures avec des aliments riches en matière grasse.

Synthèse des constatations du CCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le PCEM : une étude méthodique d'ECR portant sur l'ivacaftor, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

Observations de groupes de patients

Voici le résumé des observations transmises par deux groupes de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- Les résultats cliniques d'importance pour les patients sont l'amélioration de la survie et de la qualité de vie, l'élimination ou la réduction de la nécessité de recourir à des traitements et le retardement de la transplantation pulmonaire.
- La FK peut avoir d'énormes répercussions émotionnelles, psychologiques, physiques et financières sur le patient et ses proches aidants. En outre, un temps considérable (deux à sept heures) est consacré chaque jour aux activités de dégagement des voies respiratoires afin de maintenir la santé pulmonaire. Dans l'éventualité d'une exacerbation pulmonaire aiguë, le patient peut devoir être hospitalisé durant deux semaines au bas mot.

Essais cliniques

L'étude méthodique couvre deux ECR à double insu comparatifs avec placebo de 48 semaines au même plan d'étude, à savoir les études STRIVE et ENVISION qui comparent l'ivacaftor à la dose de 150 mg toutes les 12 heures et le placebo en plus du régime thérapeutique de fond stable chez des patients porteurs de la mutation G551D du CFTR sur un allèle au moins. La solution saline hypertonique en inhalation (mucolytique) n'est pas autorisée durant les études.

L'essai clinique STRIVE (N = 167) étudie des adolescents et des adultes âgés de 12 ans ou plus atteints de FK dont le VEMS correspond à 40 % à 70 % inclusivement de la valeur normale prévue; l'essai clinique ENVISION (N = 52) étudie des enfants âgés de 6 à 11 ans dont le VEMS équivaut à 40 % à 105 % inclusivement de la valeur normale prévue. Les patients

nord-américains représentent 62 % de l'échantillon de l'étude STRIVE et 52 % de l'échantillon de l'étude ENVISION.

Les deux essais cliniques ont exclu les cas de maladie grave (VEMS < 40 %); leurs résultats sont par conséquent applicables à des patients atteints de FK légère ou modérée. En outre, comme ils n'étudient pas d'enfants de moins de six ans, nous ne savons rien de l'efficacité ou de l'innocuité de l'ivacaftor dans ce groupe de la population. À noter que le recours à la tobramycine en inhalation est moindre que prévu, ce qui pourrait conduire à la surestimation des avantages de l'ivacaftor par rapport au traitement de référence.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères que voici :

- Le pourcentage de la valeur prévue du VEMS – volume d'air expiré pendant la première seconde d'une expiration forcée faisant suite à une inspiration forcée. Le volume mesuré est exprimé en pourcentage de la valeur normale prévue. Les essais cliniques le mesurent aux semaines 24 et 48 du traitement.
- L'exacerbation pulmonaire – définie comme étant la nécessité d'une nouvelle antibiothérapie ou de la modification de l'antibiothérapie en cours pour maîtriser quatre signes ou symptômes sinopulmonaires.
- Le score du questionnaire modifié de la fibrose kystique – instrument de mesure validé de la qualité de vie liée à la santé en cas de FK comprenant trois modules : la qualité de vie, les symptômes et la perception de l'état de santé. Dans les trois modules, l'échelle de notation va de 0 à 100; plus le score est élevé, plus la qualité de vie est bonne.
- La variation du poids.
- Les effets indésirables dans l'ensemble, les effets indésirables graves et les abandons pour cause d'effets indésirables.

Les deux essais cliniques ont pour critère d'efficacité principal la variation absolue du pourcentage du VEMS prévu en 24 semaines; la variation absolue du pourcentage du VEMS prévu en 48 semaines est un critère d'évaluation secondaire.

Résultats

Efficacité

- Comparativement aux patients du groupe du placebo, les patients traités par l'ivacaftor jouissent d'une amélioration statistiquement significative de leur fonction pulmonaire en 24 semaines sur la foi du pourcentage du VEMS prévu, tant dans l'étude STRIVE (différence moyenne [DM] de 10,6 % [intervalle de confiance (IC) à 95 % de 8,6 à 12,6]) que dans l'étude ENVISION (DM [IC à 95 %] de 12,5 % [6,6 à 18,3]). La hausse du pourcentage du VEMS prévu se maintient durant 48 semaines dans les deux études : DM (IC à 95 %) de 10,5 % (8,5 à 12,5) dans l'étude STRIVE et de 10,0 % (4,5 à 15,5) dans l'étude ENVISION.
- L'amélioration du VEMS est uniforme dans les sous-groupes formés selon le VEMS initial et l'âge; mais les constatations dans les sous-groupes n'ont une portée statistique que dans l'étude STRIVE.

- Dans l'étude STRIVE, les épisodes d'exacerbation pulmonaire et le taux d'hospitalisation dans la période de 48 semaines sont statistiquement moindres dans le groupe de l'ivacaftor que dans le groupe du placebo. L'étude ENVISION n'évalue pas les aspects de l'exacerbation pulmonaire et de l'hospitalisation en raison de leur faible occurrence.
- Les réponses au questionnaire modifié sur la fibrose kystique révèlent une atténuation statistiquement significative et d'importance clinique des symptômes en 24 et 48 semaines dans le groupe de l'ivacaftor comparativement au groupe du placebo dans l'étude STRIVE. Dans l'essai ENVISION, l'atténuation des symptômes n'est pas statistiquement significative selon la version pour enfant du questionnaire, mais elle est statistiquement significative et d'importance clinique en 24 semaines selon la version du questionnaire destinée au parent ou à l'aidant.
- Par rapport aux patients sous placebo, les patients traités par l'ivacaftor prennent du poids en 24 semaines (DM [IC à 95 %] de 2,8 kg [1,8 à 3,7] et en 48 semaines (DM [IC à 95 %] de 2,7 kg [1,4 à 4,1] dans l'étude STRIVE. Dans l'autre étude, les résultats sur ce plan sont du même ordre, le poids moyen des patients traités par l'ivacaftor augmentant de 1,9 kg (IC à 95 % de 0,9 à 2,9) en 24 semaines et de 2,8 kg (IC à 95 % de 1,3 à 4,2) en 48 semaines, comparativement au groupe sous placebo.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- La plupart des participants des essais cliniques, dans le groupe de l'ivacaftor comme dans le groupe du placebo, ont subi au moins un effet indésirable (98,8 % et 100,0 % dans l'étude STRIVE; 100,0 % et 96,2 % dans l'étude ENVISION). Les effets indésirables plus fréquents dans le groupe de l'ivacaftor que dans le groupe du placebo sont la céphalée (22,9 % contre 16,7 % étude STRIVE; 26,9 % contre 15,4 % étude ENVISION) et l'infection des voies respiratoires supérieures (22,9 % contre 15,4 % étude STRIVE; 23,1 % contre 7,7 % étude ENVISION).
- Dans l'étude STRIVE, les effets indésirables graves sont moins fréquents dans le groupe de l'ivacaftor que dans le groupe du placebo (24,1 % comparativement à 42,3 %). Dans l'étude ENVISION, la proportion de patients aux prises avec un effet indésirable grave est semblable dans les deux groupes (19,2 % contre 23,1 %). Dans les deux essais cliniques, l'exacerbation pulmonaire est l'effet indésirable grave le plus fréquent.
- Les abandons pour cause d'effets indésirables sont rares dans les deux essais cliniques. La proportion de patients mettant un terme à leur participation sur le motif d'un effet indésirable est numériquement plus basse dans le groupe de l'ivacaftor que dans le groupe du placebo : 1,2 % contre 5,1 % dans l'étude STRIVE et 0 % contre 3,8 % dans l'étude ENVISION.

Coût et rentabilité

L'analyse coût-utilité du fabricant compare l'ivacaftor couplé au traitement de référence et le traitement de référence seul; ce traitement se compose de tobramycine, de pancrélipase, de dornase alfa, d'azithromycine ou de salbutamol. L'évaluation économique repose sur la modélisation de l'évolution de l'état de santé du patient durant sa vie jusqu'à l'âge de 80 ans. La modélisation suppose que la survie est fonction de l'âge, du sexe, du pourcentage du VEMS prévu, de l'état fonctionnel du pancréas, du poids selon l'âge, des épisodes d'exacerbation, de la présence ou de l'absence de diabète et de l'infection due à *Staphylococcus aureus* ou à *Burkholderia cepacia*. Elle suppose également que l'ivacaftor influe sur le pourcentage de VEMS prévu, sur le poids pour l'âge et sur les épisodes d'exacerbation. En fait, le fabricant

postule que le médicament produit une amélioration du VEMS d'environ 10 % et que cette amélioration se maintient durant la vie du patient. Pour ce qui est du patient qui n'est pas traité par l'ivacaftor, le pourcentage du VEMS prévu diminue de 1 % ou de 2 % par an. En outre, le patient traité par l'ivacaftor prendra du poids et traversera moins d'épisodes d'exacerbation. Le fabricant indique que l'ivacaftor associé au traitement de référence produit un gain de 4,6 années de vie et de 4,6 QALY au coût supplémentaire de 3,2 millions de dollars, par comparaison avec le traitement de référence, au coût supplémentaire par année de vie ou QALY gagnée de près de 700 000 \$.

Certains aspects de l'évaluation économique du fabricant en limitent la portée :

- Les résultats sont exprimés par des valeurs médianes plutôt que des valeurs moyennes.
- L'hypothèse voulant que le pourcentage du VEMS prévu obtenu en 48 semaines grâce à l'ivacaftor se maintienne par la suite peut biaiser les résultats en faveur du médicament.
- Le fabricant ne précise pas les motifs justifiant sa supposition ayant trait à la diminution du VEMS et du poids.
- L'hypothèse selon laquelle le coût de l'ivacaftor diminuera de 90 % en 2026 n'est pas appropriée.
- Le calcul des coûts et des coefficients d'utilité incorporés à la modélisation pêche par manque de transparence.

Le PCEM a procédé à sa propre analyse en fonction d'autres hypothèses : des valeurs moyennes par opposition à des valeurs médianes; même diminution annuelle du pourcentage du VEMS prévu pour l'ivacaftor et le traitement de référence; estimations de coût prudentes; pas de réduction du prix de l'ivacaftor en 2026; baisse du coefficient d'utilité de 0,001 par an. L'analyse débouche sur un coût supplémentaire par QALY d'environ deux millions de dollars pour l'association d'ivacaftor et du traitement de référence par rapport à ce dernier seul. Le coût par QALY pourrait dépasser les neuf millions de dollars, selon ces nouvelles hypothèses, et l'effet s'estomperait en 10 ans.

Le coût journalier du traitement par l'ivacaftor à raison de 150 mg deux fois par jour est de 840 \$; le coût annuel s'élève à 306 600 \$.

Autres sujets de discussion :

Le Comité souligne les aspects que voici :

- Les deux essais cliniques ont recruté exclusivement des personnes atteintes de FK d'intensité légère ou modérée; toutefois, l'indication de Santé Canada ne restreint pas l'utilisation de l'ivacaftor à ces patients seulement. Nous n'avons pas relevé d'essais cliniques comparatifs évaluant l'efficacité clinique de l'ivacaftor dans le traitement de la FK grave.
- Le gain de poids dont font état les études STRIVE et ENVISION constitue sans doute une amélioration d'importance clinique pour bien des personnes atteintes de FK.
- Des essais de prolongation indiquent que les effets bénéfiques et l'innocuité de l'ivacaftor se maintiennent durant 96 semaines à tout le moins; cependant, les études comparatives de l'efficacité ne durent pas plus de 48 semaines.
- Les groupes de patients soulignent qu'un bon nombre d'heures sont consacrées chaque jour aux activités de dégagement des voies respiratoires nécessaires pour préserver la santé pulmonaire. Les participants des études STRIVE et ENVISION ont poursuivi la

physiothérapie durant le traitement; on ne sait donc pas si l'ivacaftor serait à ce point efficace qu'il réduirait la nécessité d'autres formes de traitement de la maladie.

- Au Canada, le dépistage de la mutation G551D est d'usage chez les personnes atteintes de FK; la présence de l'ivacaftor sur le marché ne devrait pas occasionner de dépistage supplémentaire, ni de reprise du dépistage.
- Les essais cliniques STRIVE et ENVISION n'ont pas autorisé l'utilisation de la solution saline hypertonique en inhalation. Bien que ce ne soit pas tous les patients qui sont soumis à ce traitement, son exclusion limite le caractère généralisable des résultats, qui ne s'appliquent pas forcément à toute la population atteinte de FK.
- Dans l'étude STRIVE, la différence entre le groupe de l'ivacaftor et celui du placebo en ce qui a trait au volet des symptômes respiratoires du questionnaire modifié sur la fibrose kystique dépasse l'écart minimal d'importance clinique lorsque la maladie est stable.

Lacunes de la recherche :

Le Comité note l'absence de données probantes sur les aspects suivants :

- Aucun ECR n'évalue l'efficacité de l'ivacaftor dans le traitement de la FK grave ou chez le patient de moins de six ans.
- Les ECR qui étudient l'ivacaftor ne sont pas conçus pour examiner son effet sur l'évolution de la maladie à long terme (taux de déclin de la fonction pulmonaire, par exemple), sur la nécessité de la greffe de poumon, sur la possibilité de cesser certains traitements ou sur la mortalité.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Julia Lowe, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M^{me} Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

Réunion du 20 février 2013

Membres absents :

Deux membres n'y sont pas.

Conflits d'intérêts :

Un membre du CCEM s'est abstenu de voter en raison d'un conflit d'intérêts.

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation paraissent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

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. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation du CCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

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.

Programme commun d'évaluation des médicaments