



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

IVACAFTOR

(Kalydeco — Vertex Pharmaceuticals inc.)

Indication : le traitement de la fibrose kystique avec mutation G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R ou G970R

Note : Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) a déjà examiné l'ivacaftor dans le traitement de la fibrose kystique (FK) avec mutation G551D (voir sa [recommandation](#) du 22 mars 2013). La présente recommandation porte sur la nouvelle indication du traitement de la fibrose kystique chez les patients âgés de six ans ou plus qui sont porteurs de la mutation G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R ou G970R du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR).

Recommandation :

Le CCEM recommande d'ajouter l'ivacaftor à la liste des médicaments assurés dans le traitement de la FK chez les patients âgés de six ans ou plus qui sont porteurs de la mutation G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R ou G970R du gène CFTR pourvu que la condition ci-dessous soit remplie :

Condition

- Une baisse de prix importante : l'ivacaftor ne pourra être considéré comme rentable sans que son prix soit substantiellement réduit.

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais cliniques comparatifs, randomisés (ECR) et à double insu (ENVISION et STRIVE) et un essai clinique randomisé, en chassé-croisé et à double insu (KONNECTION) démontrent que l'ivacaftor est supérieur au placebo quant à l'amélioration du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) (pourcentage de la valeur prévue) et de plusieurs paramètres secondaires dont la qualité de vie liée à la santé, l'indice de masse corporelle, le gain de poids et le taux de chlorure dans la sueur. Dans l'étude STRIVE, les patients traités par l'ivacaftor se démarquent des patients du groupe du placebo par l'atténuation statistiquement significative et d'importance clinique de leurs symptômes respiratoires selon leur compte rendu.
2. Le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS évalue le coût supplémentaire de l'année de vie pondérée en fonction de la qualité (QALY) de l'ivacaftor, au prix de 306 600 \$ par an indiqué par le fabricant, à 850 932 \$, et ce coût peut grimper à

Programme commun d'évaluation des médicaments

1,2 million de dollars dans certains cas; par conséquent, l'ivacaftor n'est pas une option rentable à ce prix.

3. Le CCEM est d'avis que l'ivacaftor pourrait combler un besoin insatisfait, mentionné par des groupes de patients, dans le traitement actuel de la FK.

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 pour cause d'échec thérapeutique. Il note que le taux de chlorure dans la sueur est le critère d'arrêt de traitement adopté par les régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM et le National Institute for Health and Care Excellence au Royaume-Uni; cependant, l'utilité et la validité de ce critère sont incertaines de l'avis du clinicien expert consulté par le PCEM.
2. Le Comité recommande de soulever les effets bénéfiques 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, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R ou G970R du gène CFTR.

L'ivacaftor se vend en comprimés de 150 mg et la posologie recommandée chez l'adulte et l'enfant de six ans ou plus est de 150 mg toutes les 12 heures avec des aliments riches en matière grasse. La monographie précise que l'efficacité et l'innocuité de l'ivacaftor chez l'enfant de moins de six ans n'ont pas été évaluées. Il est conseillé de réduire la dose à 150 mg une fois par jour en cas d'insuffisance hépatique modérée. La prudence est de mise dans l'emploi du médicament en présence d'insuffisance hépatique grave; la dose initiale est alors de 150 mg tous les deux jours et elle est modifiée en fonction de la tolérance et de la réponse clinique. La dose devrait être de 150 mg deux fois par semaine si le patient prend également un puissant inhibiteur de CYP3A ou de 150 mg une fois par jour s'il s'agit d'un inhibiteur modéré de CYP3A.

Résumé des considérations du CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : un examen méthodique d'ECR portant sur l'ivacaftor, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux et à ceux des aidants.

Observations de patients

Voici le résumé des observations transmises par un groupe de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM.

- À l'heure actuelle, la FK est incurable. Un temps considérable (deux à sept heures) est consacré chaque jour aux mesures de dégagement des voies respiratoires afin de maintenir

la santé pulmonaire. Dans l'éventualité d'une exacerbation pulmonaire due à une infection dans la plupart des cas, le patient peut devoir être hospitalisé durant deux semaines au bas mot.

- La FK peut avoir d'énormes répercussions émotionnelles, psychologiques, physiques et financières sur le patient et ses proches aidants.
- L'ivacaftor est un traitement oral sélectif qui s'attaque à la cause fondamentale de la FK. Nombre de patients et leurs aidants s'attendent à ce que le médicament améliore la fonction pulmonaire et amène un gain de poids, diminue la période consacrée au traitement et permette d'éviter la greffe de poumon.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM couvre trois ECR à double insu (STRIVE, ENVISION et KONNECTION). Les études STRIVE (N = 167) et ENVISION (N = 52) de 48 semaines et à groupes parallèles, 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 salée hypertonique en inhalation (mucolytique) n'est pas autorisée durant l'étude. L'essai clinique STRIVE étudie des adolescents âgés d'au moins 12 ans et des adultes atteints de FK dont le VEMS correspond à 40 % à 70 % inclusivement de la valeur normale prévue; l'essai clinique ENVISION étudie des enfants âgés de 6 à 11 ans dont le VEMS est de 40 % à 105 % inclusivement de la valeur normale prévue. L'essai clinique KONNECTION (N = 39) est une étude de 20 à 24 semaines en chassé-croisé en deux périodes. Les participants sont répartis par randomisation dans les groupes de l'ivacaftor et du placebo durant une période de 8 semaines, suivie d'une phase d'élimination allant de 4 à 8 semaines, avant de passer à la phase en chassé-croisé où ils sont soumis à l'autre traitement. Les participants sont âgés de six ans ou plus et sont porteurs de la mutation G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R ou G970R du CFTR, mais pas de la mutation G551D, sur un allèle au moins. Les trois ECR à double insu préconisent la poursuite du traitement de fond de la FK, mais n'autorisent pas la solution salée hypertonique en inhalation.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a retenu 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.
- 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 (CFQ-R) – 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.
- La variation du taux de chlorure dans la sueur.
- Les incidents indésirables dans l'ensemble, les incidents indésirables graves et les abandons pour cause d'effets indésirables.

Les trois essais cliniques ont pour critère d'évaluation principal la variation absolue du pourcentage du VEMS prévu.

Efficacité

- Dans les trois études, l'ivacaftor se révèle statistiquement supérieur au placebo en ce qui a trait à la variation du pourcentage du VEMS prévu par rapport à la valeur initiale :
 - KONNECTION : 10,67 (IC à 95 % : 7,26 à 14,10) au terme de 8 semaines ($P < 0,0001$).
 - STRIVE : 10,58 (IC à 95 % : 8,57 à 12,59) au terme de 24 semaines ($P < 0,0001$) et 10,50 (IC à 95 % : 8,50 à 12,50) au terme de 48 semaines ($P < 0,0001$).
 - ENVISION : 12,45 (IC à 95 % : 6,56 à 18,34) au terme de 24 semaines ($P < 0,0001$) et 9,99 (IC à 95 % : 4,52 à 15,46) au terme de 48 semaines ($P = 0,0006$).
- La différence entre les interventions est également statistiquement significative dans des sous-groupes formés selon le VEMS et l'âge dans les études KONNECTION et STRIVE, [REDACTED].
- Le taux d'exacerbations pulmonaires est statistiquement moindre dans le groupe de l'ivacaftor que dans celui du placebo au terme de 24 semaines (rapport de taux de 0,38 [IC à 95 % : 0,22 à 0,64]) et au terme de 48 semaines (rapport de taux de 0,43 [IC à 95 % : 0,27 à 0,68]) dans l'essai clinique STRIVE. [REDACTED].
- Dans les études KONNECTION et STRIVE, le questionnaire CFQ-R illustre une amélioration respiratoire statistiquement significative; mais, dans l'étude ENVISION, seules les réponses des parents ou aidants dénotent une amélioration statistiquement significative au terme de 24 semaines. Les différences moyennes vont comme suit :
 - KONNECTION : 9,63 (IC à 95 % : 4,53 à 14,73) au terme de 8 semaines ($P = 0,0004$).
 - STRIVE : 8,08 (IC à 95 % : 4,73 à 11,42) au terme de 24 semaines ($P < 0,0001$) et 8,60 (IC à 95 % : 5,32 à 11,87) au terme de 48 semaines ($P < 0,0001$).
 - ENVISION : 6,06 (IC à 95 % : -1,41 à 13,53) au terme de 24 semaines ($P = 0,1092$) et 5,06 (IC à 95 % : -1,64 à 11,76) au terme de 48 semaines ($P = 0,1354$) pour ce qui est des réponses des patients, et 5,93 (IC à 95 % : 0,50 à 11,36) au terme de 24 semaines ($P = 0,0330$) et 4,88 (IC à 95 % : -0,44 à 10,20) au terme de 48 semaines ($P = 0,0713$) pour ce qui est des réponses des parents ou aidants.
- Comparativement aux patients prenant le placebo, les patients traités par l'ivacaftor prennent du poids dans une mesure statistiquement significative dans les trois essais cliniques. Les différences moyennes vont comme suit :
 - KONNECTION : 1,67 kg (IC à 95 % : 0,71 à 2,63).
 - STRIVE : 2,71 kg (IC à 95 % : 1,33 à 4,03).
 - ENVISION : 2,77 kg (IC à 95 % : 1,31 à 4,23).
- Comparativement au placebo, l'ivacaftor produit une diminution statistiquement significative du taux de chlorure dans la sueur, et ce, dans les trois essais cliniques. Les différences moyennes vont comme suit :
 - KONNECTION : -49,15 mmol/l (IC à 95 % : -56,86 à -41,43).
 - STRIVE : -48,07 mmol/l (IC à 95 % : -51,47 à -44,68).
 - ENVISION : -53,47 mmol/l (IC à 95 % : -60,92 à -46,02).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

Programme commun d'évaluation des médicaments

- La plupart des participants des essais cliniques, dans le groupe de l'ivacaftor comme dans le groupe du placebo, ont subi au moins un incident indésirable :
 - KONNECTION : 73,7 % du groupe de l'ivacaftor et 83,8 % du groupe du placebo.
 - STRIVE : 98,8 % du groupe de l'ivacaftor et 100,0 % du groupe du placebo.
 - ENVISION : 100,0 % du groupe de l'ivacaftor et 96,2 % du groupe du placebo.
- Dans les trois essais cliniques, les incidents indésirables graves sont numériquement moins fréquents dans le groupe de l'ivacaftor que dans le groupe du placebo :
 - KONNECTION : 10,5 % dans le groupe de l'ivacaftor et 21,6 % dans le groupe du placebo.
 - STRIVE : 24,1 % contre 42,3 % dans le groupe du placebo.
 - ENVISION : 19,2 % contre 23,1 % dans le groupe du placebo.
- L'exacerbation pulmonaire est l'incident indésirable grave le plus fréquent.
- Les abandons pour cause d'effets indésirables sont rares dans les trois études :
 - KONNECTION : 0 % dans le groupe de l'ivacaftor comme dans le groupe du placebo.
 - STRIVE : 1,2 % dans le groupe de l'ivacaftor et 5,1 % dans le groupe du placebo.
 - ENVISION : 0 % dans le groupe de l'ivacaftor et 3,8 % dans le groupe du placebo.
- Dans les trois essais cliniques, le nombre d'incidents indésirables dus peut-être à un trouble hépatique est bas en général et l'on ne peut déceler de distinction nette entre l'ivacaftor et le placebo sous cet angle.

Cout et rentabilité

L'analyse cout-utilité du fabricant compare l'ivacaftor couplé au traitement de référence et le traitement de référence seul. Ce traitement de référence se compose, sans toutefois s'y limiter, de mesures de soutien respiratoire, nutritionnel et de réadaptation, à savoir des mucolytiques, des médicaments à effet osmotique, des antibiotiques, des bronchodilatateurs, des enzymes pancréatiques, un traitement diététique et la kinésithérapie respiratoire.

L'analyse repose sur la simulation de l'évolution de l'état de santé du patient durant sa vie jusqu'à l'âge de 80 ans et elle prévoit quatre états de santé déterminés par la fonction pulmonaire et un état sans retour (le décès). Les données sur l'efficacité et les taux de probabilité de passage d'un état à un autre proviennent des données sur les participants d'essais cliniques (KONNECTION, STRIVE, ENVISION et PERSIST). Le fabricant postule que l'ivacaftor améliore la fonction pulmonaire de manière durable, alors que le patient soumis au traitement de référence verra sa fonction pulmonaire se détériorer au fil des ans. Il établit également que le cout de l'ivacaftor diminuera de 82 % dans 12,5 ans (échéance du brevet). Pour chaque patient, l'estimation des couts et des QALY est fonction des hypothèses ayant trait au VEMS. Selon le fabricant, le cout supplémentaire de la QALY de l'ivacaftor couplé au traitement de référence est de 356 349 \$ par rapport au seul traitement de référence.

Le PCEM a relevé des aspects de l'évaluation économique du fabricant qui en limitent la portée :

- Le fabricant pose comme hypothèse que l'ivacaftor produira une amélioration durable de la fonction pulmonaire, tandis que le traitement de référence seul ne pourra pas contrer la détérioration pulmonaire au fil des ans. L'hypothèse demeure purement théorique, car, même si nous disposons de données issues de périodes de prolongation à protocole ouvert, l'efficacité relative de l'ivacaftor au-delà de 48 semaines, soit la durée des essais cliniques, est incertaine. L'analyse prudente du PCEM, où il suppose que la fonction pulmonaire

(VEMS) se détériorera au même rythme, que le patient soit traité par l'ivacaftor ou soumis au traitement de référence, aboutit au rapport cout-utilité différentiel de 1,2 million de dollars la QALY.

- Les coefficients d'utilité estimés dans la modélisation se fondent sur l'opinion d'un petit échantillon (N = 7) de directeurs de centres de traitement de la fibrose kystique en Australie.
- Le fabricant postule que le cout de l'ivacaftor diminuera de 82 % au terme de 12,5 ans, à l'expiration du brevet. Rien ne permet de prévoir avec certitude qu'un médicament générique sera sur le marché à ce moment-là.

Le PCEM a procédé à sa propre analyse en fonction d'autres paramètres : des coefficients d'utilité provenant d'essais cliniques, le maintien du prix de l'ivacaftor à l'échéance du brevet; pas d'influence du VEMS sur les couts de la FK et l'utilisation de 93 % de la dose annuelle d'ivacaftor par le patient plutôt que ■ %. L'analyse débouche sur un rapport cout-utilité différentiel de 850 932 \$ la QALY gagnée pour l'ivacaftor comparativement au traitement de référence.

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

Autres sujets de discussion :

- L'ivacaftor est d'usage autorisé dans le traitement de la FK en présence de neuf autres mutations en plus de la mutation G551D; cependant, les renseignements sur ces mutations sont rares.
- Les études STRIVE, ENVISION et KONNECTION ne comptent pas de patients atteints de FK grave ou très grave (VEMS < 40 % valeur normale prévue); mais, il est fort probable que l'ivacaftor sera prescrit à ces patients dans la pratique clinique.
- En raison de leur taille et de leur durée, les études STRIVE, ENVISION et KONNECTION ne sont pas en mesure d'examiner la survie en tant que critère d'évaluation de l'efficacité.
- Les résultats des études ne sont applicables qu'aux patients âgés de six ans ou plus atteints de FK d'intensité légère ou modérée. Il reste à savoir dans quelle mesure ils s'appliquent aux patients plus jeunes ou lorsque la maladie est au stade avancé.
- La documentation publiée ne dit rien de l'amélioration minimale d'importance clinique du VEMS dans la FK; cependant, le clinicien expert consulté dans le cadre du présent examen méthodique estime que l'amélioration rapportée dans les études retenues devrait être considérée comme étant d'importance clinique.
- Dans les études KONNECTION et 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, à savoir 4 points lorsque la maladie est stable et 8,5 points en cas d'exacerbation.
- Les patients des études prennent du poids dans une mesure vraisemblablement importante sur le plan clinique.

Lacunes de la recherche :

- Nous ne savons rien de l'effet de l'ivacaftor dans le traitement de la FK chez l'enfant de moins de six ans.

- Les trois études ont exclu les patients à la fonction hépatique ou rénale anormale et ceux faisant usage de solution salée hypertonique en inhalation.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 19 novembre 2014

Absences :

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 à ce que certains renseignements demeurent 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.

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.