



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Juin 2016

Médicament	ivacaftor (Kalydeco)
Indication	Le traitement de la fibrose kystique chez les patients de 18 ans ou plus porteurs de la mutation R117H du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR)
Date de l'avis de conformité	Le 13 mars 2015
Forme pharmaceutique	Comprimés de 150 mg
Demande d'inscription	Conformément à l'indication
Fabricant(s)	Vertex inc.

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

SOMMAIRE

Introduction

La fibrose kystique (FK), à transmission autosomique récessive, est la maladie héréditaire mortelle la plus courante chez les enfants et les jeunes adultes au Canada^{1,2}. Elle est causée par des mutations du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire (CFTR) de la FK situé sur le chromosome sept. Le gène code pour un canal chlorure qui régule le transport d'ions et de liquide de part et d'autre des membranes cellulaires^{1,2}. En cas de dysfonctionnement du gène CFTR, les sécrétions deviennent visqueuses et entraînent des troubles pathologiques dans plusieurs systèmes organiques, notamment les poumons, les petit et gros intestins, les conduits pancréatique et cholédoque, et le canal déférent¹. La mutation R117H, moins fréquente que d'autres, est le lot d'environ 3 % des personnes atteintes de FK^{3,4}. Le tableau clinique de la maladie due à la mutation R117H est variable, allant de la FK asymptomatique à la FK classique^{3,5}. Par ailleurs, il est difficile de prévoir l'évolution pulmonaire de la maladie, car d'autres aspects, dont des facteurs environnementaux et des gènes modificateurs, modulent le phénotype de la FK^{4,5}. Chez les patients symptomatiques dont la FK est due à la mutation R117H, la maladie pulmonaire est progressive et à l'origine d'une mortalité prématurée⁶.

Premier potentialisateur du CFTR, l'ivacaftor prolonge la période d'ouverture des canaux activés par le CFTR et ainsi facilite le transport transmembranaire du chlorure et de l'eau dans les cellules. Ce qui a pour résultat d'améliorer le fonctionnement de plusieurs organes, plus particulièrement les poumons et le tractus gastro-intestinal. L'ivacaftor est d'usage autorisé par Santé Canada dans le traitement de la FK chez les personnes de 6 ans ou plus porteuses de l'une ou l'autre des mutations du gène CFTR que voici : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R et G970R, et chez les personnes de 18 ans ou plus atteintes de la FK et porteuses de la mutation R117H du gène CFTR. La posologie recommandée par Santé Canada chez l'adulte est de 150 mg toutes les 12 heures avec des aliments riches en matière grasse. Le médicament est offert en comprimés de 150 mg.

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS a déjà examiné l'ivacaftor et il avait recommandé son inscription sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de la FK chez les patients de 6 ans ou plus porteurs de la mutation G551D ou d'une autre mutation (G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R ou G970R), sous réserve d'une baisse de prix importante.

Indication à l'étude
Le traitement de la fibrose kystique chez les personnes de 18 ans ou plus porteuses de la mutation R117H du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR)
Critères d'inscription demandés par le promoteur
Conformément à l'indication

Le présent sommaire rend compte de la revue systématique entreprise pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes de l'ivacaftor en comprimés de 150 mg dans le traitement de la FK chez les patients âgés de 18 ans ou plus qui sont porteurs de la mutation R117H du gène CFTR.

Résultats et interprétation

Études retenues

Un essai clinique à répartition aléatoire et à double insu (KONDUCT) a satisfait les critères d'inclusion établis pour les besoins de la revue systématique. Il compare des points de vue de l'innocuité et de l'efficacité l'ivacaftor à la dose de 150 mg toutes les 12 heures et le placebo administrés pendant 24 semaines dans le traitement de la FK chez des patients de 6 ans ou plus porteurs de la mutation R117H sur un ou les deux allèles du gène CFTR (N = 69 dont 50 adultes). La variation du pourcentage initial de la valeur théorique du volume expiratoire maximal par seconde (pvtVEMS) est le principal résultat d'intérêt de l'essai clinique qui se penche également sur les exacerbations pulmonaires, les symptômes respiratoires, l'indice de masse corporelle et le taux de chlorure dans la sueur à titre de paramètres d'intérêt secondaire. La randomisation est stratifiée par tranche d'âge (6 à 11 ans, 12 à 17 ans et 18 ans et plus) et par pvtVEMS (< 70, ≥ 70 à ≤ 90 et > 90). L'essai clinique a pris fin plus tôt que prévu; 4 patients de chacun des groupes n'ont pas achevé la période de traitement de 24 semaines. Le motif à l'origine de l'interruption de l'essai clinique n'est pas mentionné. Toutefois, des analyses de sensibilité, qui tiennent compte des données de ces 8 patients pour certaines et qui en font abstraction pour d'autres, ne changent en rien les constatations de l'étude.

Les principales limites de l'essai clinique relèvent de la petite taille de l'échantillon et des multiples analyses des paramètres d'intérêt secondaire en dehors de l'application d'une méthode statistique qui aurait permis d'éviter l'amplification de l'erreur de type I. En ce qui a trait à la validité externe, le clinicien expert consulté dans le cadre de la revue systématique estime que les participants de l'étude KONDUCT sont représentatifs du point de vue de la maladie pulmonaire des patients porteurs de la mutation R117H traités en pratique clinique. Cependant, il convient de noter que certains participants porteurs d'une variante de la mutation R117H, soit la mutation R117H-7T, ne satisfont probablement pas les critères diagnostiques de la FK. Cette variante à elle seule ne cause pas la maladie et chez le porteur de cette variante, le critère diagnostique est un taux de chlorure dans la sueur supérieur à 60 mmol/l. Le taux de référence moyen de chlorure dans la sueur chez les 10 adultes porteurs de la variante 7T est inférieur à cela. L'admission de patients qui ne se conforment pas à ce critère diagnostique de FK peut avoir pour effet d'atténuer l'efficacité apparente de l'ivacaftor comparativement au placebo.

Efficacité

Dans l'essai clinique KONDUCT, l'ivacaftor ne produit pas d'augmentation statistiquement significative du pvtVEMS comparativement au placebo chez tous les participants atteints de FK porteurs de la mutation R117H. De même, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'ivacaftor et le placebo quant au délai de première exacerbation pulmonaire, au taux d'exacerbations ou à la variation de l'indice de masse corporelle. Toutefois, il amène une atténuation significative sur les plans statistique et clinique des symptômes respiratoires sur la foi du volet respiratoire du questionnaire Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R). En outre, il abaisse le taux de chlorure dans la sueur dans une mesure statistiquement significative, quoique l'importance clinique de l'effet du traitement sur le taux de chlorure dans la sueur soit inconnue.

Les analyses prévues au protocole selon la tranche d'âge révèlent que l'ivacaftor amène une hausse statistiquement significative du pvtVEMS de 5 % chez les adultes (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 1,1 % à 8,8 %; $P = 0,01$) comparativement au placebo. Dans le groupe traité par l'ivacaftor, 13 patients (54 %) jouissent d'une augmentation absolue du pvtVEMS ≥ 5 %, ce qui n'est le cas que de 4 patients (15 %) dans le groupe du placebo. Les adultes traités par l'ivacaftor mentionnent en outre une

amélioration d'importance clinique des symptômes respiratoires, selon le score au volet respiratoire du questionnaire CFQ-R (différence de score moyenne par les moindres carrés de 12,6; IC à 95 % de 5,0 à 20,3; $P = 0,002$; écart minimal d'importance clinique de 4), mais il n'y a pas de différence significative entre le médicament et le placebo quant au délai de première exacerbation pulmonaire.

Les effets thérapeutiques observés dans l'essai clinique KONDUCT sont de moins grande ampleur que ceux observés dans les essais cliniques examinant l'ivacaftor chez des patients porteurs de la mutation d'ouverture G551D et d'autres⁷⁻⁹. Cependant, les participants de cet essai représentent des patients dont la maladie a une évolution éminemment variable et, en général, moins grave que dans d'autres cas de FK. Bien que l'étude ne démontre pas d'effet bénéfique sur le plan des exacerbations, la circonspection est de mise dans l'interprétation de ce constat en raison de la petite taille de l'échantillon et de l'incidence relativement faible de cette manifestation. Diminuer les exacerbations est un résultat important pour les patients et au vu des données limitées provenant de cet essai, la valeur clinique du médicament eu égard à ce résultat important est incertaine. Qui plus est, l'ivacaftor a été étudié alors qu'il s'ajoute à un régime thérapeutique stable fait de plusieurs médicaments, et rien de probant n'indique qu'il permettrait de diminuer le nombre de médicaments nécessaires dans le traitement, aspect de grande importance pour les patients.

Effets néfastes

Aucun participant de l'essai clinique KONDUCT n'a cessé le traitement pour cause d'incidents indésirables et aucun décès n'est survenu durant la période de traitement de 24 semaines. Dix patients ont subi un incident indésirable grave, six (17 %) dans le groupe du placebo et quatre (12 %) dans le groupe de l'ivacaftor. L'exacerbation pulmonaire est l'incident indésirable grave le plus fréquent. L'analyse intermédiaire portant sur les 12 premières semaines de la phase de prolongation en mode ouvert ne soulève pas d'autres aspects préoccupants en matière d'innocuité.

À l'instar de ce qui a été observé dans les autres essais cliniques auprès de patients porteurs d'autres mutations d'ouverture⁷⁻⁹, les patients traités par l'ivacaftor sont plus nombreux que les patients prenant le placebo à faire état de douleur oropharyngée, de congestion nasale ou de douleur abdominale. On ne dénote pas de tendance nette quant à des incidents indésirables d'ordre hépatique dans l'étude KONDUCT. Compte tenu de la petite taille de l'échantillon et de la brièveté de l'étude, l'innocuité à long terme de l'ivacaftor reste à déterminer.

Place de l'ivacaftor dans le traitement¹

Même si le tableau clinique de la FK avec mutation R117H est plus variable que celui de la maladie due à des mutations sur deux allèles du gène qui entravent son fonctionnement (mutations F508del, G551D et G542X, par exemple), il comporte une atteinte pulmonaire progressive dans la majorité des cas, caractérisée par la bronchiectasie, l'infection pulmonaire chronique et de fréquentes exacerbations pulmonaires accompagnées d'un déclin de la fonction pulmonaire (VEMS) au fil du temps. L'apparition des symptômes peut être plus tardive et le rythme du déclin plus lent que dans la maladie causée par des mutations qui mettent à mal le fonctionnement du gène CFTR. Néanmoins, la FK avec mutation R117H est tout de même une forme progressive de la maladie qui abrège la vie du patient. Comme toute personne atteinte de FK, la personne porteuse de la mutation R117H doit se plier à la kinésithérapie respiratoire et à l'exercice physique et se soumettre à une pharmacothérapie comprenant des mucolytiques (solution saline hypertonique, dornase alfa), des anti-inflammatoires (macrolides), des bronchodilatateurs et des antibiotiques en inhalation en présence d'infection

¹Selon l'opinion du clinicien expert consulté dans le cadre de la revue systématique.

chronique à *Pseudomonas aeruginosa*. L'exacerbation pulmonaire est traitée par une antibiothérapie par la voie orale ou intraveineuse. Le traitement de la maladie est tout aussi lourd pour les porteurs de la mutation R117H que pour les porteurs d'autres mutations entraînant la FK.

Les patients atteints de FK avec mutation R117H qui seront traités par l'ivacaftor seront soignés par des médecins spécialistes dans des centres de traitement de la FK. La mutation R117H est détectée par l'analyse génétique standard, et le génotypage s'effectue dans une proportion de 97 % des patients atteints de FK. Le traitement sera probablement instauré en présence de signes de maladie pulmonaire sur la foi des tests de la fonction pulmonaire, de l'imagerie radiologique (signes de bronchectasie) et de la culture du crachat. Il est difficile d'établir le seuil de VEMS où il y a lieu d'instaurer le traitement, car cette mesure est interprétée en fonction de l'âge du patient et de la nature progressive de la maladie. Ainsi, un pvtVEMS de 80 % peut être acceptable chez la personne de 55 ans atteinte de FK, alors qu'il serait préoccupant chez le patient de 20 ans. En outre, l'on s'attendrait à ce que le patient porteur d'une mutation comme R117H qui ne compromet que partiellement le fonctionnement du gène ait une meilleure fonction pulmonaire que le patient porteur d'une mutation plus néfaste pour le gène CFTR. Dans le cas de l'adulte asymptomatique dont le pvtVEMS est supérieur à 90 %, la maladie est fort probablement d'intensité légère et il n'y aurait pas lieu d'instaurer le traitement pour l'instant. Le patient qui ne présente pas d'atteinte pulmonaire importante (c.-à-d. seulement absence congénitale bilatérale des canaux déférents) ne sera probablement pas traité.

Conclusion

Chez l'adulte atteint de FK porteur de la mutation R117H du gène CFTR, l'ivacaftor produit une augmentation modeste d'importance clinique du pvtVEMS comparativement au placebo. Le médicament atténue les symptômes respiratoires dans une mesure importante sur le plan clinique. Selon toute apparence, il n'exerce pas d'effet sur le délai de première exacerbation pulmonaire ni sur l'indice de masse corporelle en 24 semaines de traitement.

Dans l'essai clinique KONDUCT ou selon l'analyse intermédiaire couvrant les 12 premières semaines de la phase de prolongation, les incidents indésirables graves liés à l'ivacaftor ou les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables sont rares. En raison de la petite taille de l'échantillon et de la brièveté des études, la question de l'innocuité à long terme de l'ivacaftor reste à préciser.

Au vu de la relative rareté de la mutation R117H, la petite taille de l'échantillon de l'essai clinique KONDUCT par comparaison avec celui d'essais antérieurs sur l'ivacaftor n'a rien de surprenant. Toutefois, cet aspect de l'étude en limite la puissance, en particulier en ce qui a trait aux exacerbations pulmonaires, étant donné que le sous-groupe d'adultes représentant le centre d'intérêt ici n'est formé que de 50 personnes. En raison du tableau clinique hétérogène de la maladie chez les porteurs de la mutation R117H, la prudence s'impose avant d'appliquer les constatations de l'essai clinique KONDUCT à la population canadienne atteinte de FK porteuse de cette mutation.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES PRINCIPAUX RÉSULTATS DANS L'ESSAI CLINIQUE KONDUCT

Paramètre d'intérêt	Participants (PA)		Sous-groupe d'adultes (18 ans ou plus)	
	Placébo N = 35	Ivacaftor N = 34	Placébo N = 26	Ivacaftor N = 24
pvtVEMS				
Moyenne initiale (ÉT)	70,2 (18,9)	75,7 (19,3)	62,2 (14,4)	67,0 (15,4)
Variation absolue moyenne MC de la valeur initiale en 24 semaines (ET)	0,5 (1,1)	2,6 (1,2)	-0,5 (1,3)	4,5 (1,4)
Différence entre ivacaftor et placebo (IC à 95 %) Valeur <i>P</i>	2,1 (-1,1 à 5,4) <i>P</i> = 0,20		5,0 (1,1 à 8,8) <i>P</i> = 0,01	
Délai de première exacerbation pulmonaire				
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) Valeur <i>P</i>	0,93 (PI), <i>P</i> = 0,86		Pas de différence significative (données non indiquées)	
Score au volet respiratoire du questionnaire CFQ-R^a				
Moyenne initiale (ÉT)	66,4 (24,4)	75,3 (20,1)	59,9 (23,2)	68,4 (19,1)
Variation absolue moyenne MC de la valeur initiale en 24 semaines (ET)	-0,8 (2,2)	7,6 (2,2)	-0,5 (2,6)	12,2 (2,7)
Différence entre ivacaftor et placebo (IC à 95 %) Valeur <i>P</i>	8,4 (2,2 à 14,6) <i>P</i> = 0,0091		12,6 (5,0 à 20,3) <i>P</i> = 0,002	
Cessation du traitement pour cause d'effets indésirables				
n (%)	0	0	0	0
Incidents indésirables graves				
n (%)	6 (17)	4 (12)	6 (23)	2 (8)

CFQ-R = questionnaire Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; ET = erreur type; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; MC = par les moindres carrés; PA = population considérée aux fins d'analyse; PI = pas indiqué; pvtVEMS = pourcentage de la valeur normale théorique du volume expiratoire maximal par seconde.

^aPlus le score CFQ-R est haut, meilleure est la qualité de vie, et la différence positive est indicatrice de la supériorité de l'ivacaftor sur ce plan par rapport au placebo.

Sources : Moss¹⁰ et rapport d'étude clinique¹¹