



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

### IVACAFTOR

(Kalydeco — Vertex Pharmaceuticals inc.)

**Indication : le traitement de la fibrose kystique avec mutation R117H**

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) recommande d'ajouter l'ivacaftor à la liste des médicaments assurés dans le traitement de la fibrose kystique (FK) chez les patients de 18 ans ou plus qui sont porteurs de la mutation R117H, sous réserve des critères cliniques et de la condition ci-dessous :

#### Critères cliniques

- Diagnostic de FK confirmé et présence de maladie sinopulmonaire chronique.
- Détermination de critères d'arrêt de traitement pour cause d'échec thérapeutique de concert avec des médecins spécialistes du traitement de la FK.

#### Condition

- Baisse de prix importante.

#### Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique comparatif, randomisé (ECR) et à double insu (KONDUCT; N = 69) démontre la supériorité de l'ivacaftor sur le placebo dans l'amélioration du pourcentage de la valeur normale prévue du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et de résultats d'intérêt secondaire, dont les symptômes respiratoires et le taux de chlorure dans la sueur.
2. Au prix indiqué de 306 600 \$ par an, le coût supplémentaire de l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) est de 926 776 \$ et peut aller jusqu'à 4,6 millions de dollars; à ce prix, l'ivacaftor n'est pas une option rentable.
3. Les groupes de patients font valoir que l'ivacaftor pourrait venir combler un besoin insatisfait en matière de traitement de la FK.

#### À souligner :

- Selon le clinicien expert consulté par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS, la maladie sinopulmonaire chronique se manifeste par les signes que voici : toux et expectoration chroniques, anomalies pulmonaires persistantes visibles à la

### Programme commun d'évaluation des médicaments

radiographie (bronchectasie, par exemple) et infections récurrentes dues à des agents pathogènes types de la FK (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* et *Pseudomonas aeruginosa*, par exemple).

- L'évolution de la maladie en cas de mutation R117H est éminemment variable d'une personne à une autre; il est donc difficile de savoir qui d'entre elles sera aux prises avec une maladie pulmonaire progressive et bénéficiera le plus du traitement par l'ivacaftor.

### Contexte :

L'ivacaftor est un potentialisateur du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (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 18 ans ou plus qui sont porteurs de la mutation R117H du gène CFTR.

L'ivacaftor se vend en comprimés de 150 mg et la posologie recommandée chez l'adulte est de 150 mg toutes les 12 heures avec des aliments riches en matière grasse. 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 éléments pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : l'examen méthodique d'ECR et d'études pivots sur l'ivacaftor dans le traitement de la FK en présence d'une mutation R117H, 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 aux yeux des patients et de leurs aidants.

### Observations de patients

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

- 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 aggravation de la maladie due à une infection dans la plupart des cas, le patient peut devoir être hospitalisé.
- 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 qui s'attaque à la cause fondamentale de la FK. Les patients et les aidants consultés aux fins de la rétroaction s'attendent à ce que le médicament améliore la fonction pulmonaire, amène un gain de poids et permette à de nombreux malades de repousser ou d'éviter la greffe de poumon.

### **Essais cliniques**

L'examen méthodique du PCEM porte sur un ECR à double insu (KONDUCT). L'essai clinique compare l'ivacaftor à la dose de 150 mg toutes les 12 heures et le placebo en plus du régime thérapeutique de fond stable pendant 24 semaines chez des patients de six ans ou plus porteurs de la mutation R117H sur un allèle du CFTR au moins (N = 69, dont 50 adultes). Pour ce qui est des enfants de 6 à 11 ans, l'étude a recruté ceux dont le VEMS allait de  $\geq 40\%$  à  $\leq 105\%$  de la valeur normale prévue et, pour ce qui est des enfants de 12 ans ou plus, ceux dont le VEMS allait de  $\geq 40\%$  à  $\leq 90\%$  de la valeur normale prévue.

Le Comité s'en est tenu aux données sur le sous-groupe d'adultes, conformément à l'indication autorisée par Santé Canada.

### **Paramètres d'intérêt**

Le PCEM a précisé les résultats d'intérêt aux fins d'évaluation de l'efficacité dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité s'est attardé aux aspects que voici :

- Le pourcentage de la valeur prévue du VEMS (pvpVEMS) — le VEMS est le volume maximal d'air expiré en une seconde, le volume mesuré est exprimé par le pourcentage de la valeur normale prévue (pvp). L'écart minimal d'importance clinique dans la variation du VEMS en cas de FK est inconnu.
- 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 domaine des symptômes respiratoires 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 le domaine respiratoire, le score normalisé va de 0 à 100; plus le score est élevé, plus la qualité de vie est bonne. L'écart minimal d'importance clinique est de 4,0 points quand la maladie est stable et de 8,5 points en cas de poussée de la maladie.
- La variation de l'indice de masse corporelle.
- 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.

Le principal résultat d'intérêt dans l'ECR est la variation absolue de la valeur initiale du pvpVEMS.

### **Efficacité**

- L'ivacaftor se révèle statistiquement supérieur au placebo en ce qui a trait à la variation du pvpVEMS par rapport à la valeur initiale dans le sous-groupe d'adultes. La différence moyenne entre l'ivacaftor et le placebo va comme suit :
  - Sous-groupe d'adultes : 5,0 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 1,1 à 8,8);  $P = 0,01$ .
  - Groupe en entier : 2,1 % (IC à 95 % de -1,1 à 5,4);  $P = 0,20$ .

- L'amélioration notée dans le domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R est statistiquement et cliniquement significative avec l'ivacaftor comparativement au placebo dans le groupe en entier et dans le sous-groupe d'adultes. La différence moyenne entre l'ivacaftor et le placebo va comme suit :
  - Sous-groupe d'adultes : 12,6 (IC à 95 % de 5,0 à 20,3);  $P = 0,002$ .
  - Groupe en entier : 8,4 (IC à 95 % de 2,2 à 14,6);  $P = 0,0091$ .
- Comparativement au placebo, l'ivacaftor produit une plus grande diminution, dans une proportion statistiquement significative, du taux de chlorure dans la sueur tant dans le groupe en entier que dans le sous-groupe d'adultes. La différence moyenne entre l'ivacaftor et le placebo va comme suit :
  - Sous-groupe d'adultes : -21,9 mmol/l (IC à 95 % de -26,5 à -17,3);  $P < 0,0001$ .
  - Groupe en entier : -24,0 mmol/l (IC à 95 % de -28,0 à -19,9);  $P < 0,0001$ .
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'ivacaftor et le placebo quant à la variation de l'indice de masse corporelle au cours de l'étude :
  - Sous-groupe d'adultes : 0,3 kg/m<sup>2</sup> (IC à 95 % de -1,9 à 2,5);  $P = 0,78$ .
  - Groupe en entier : 0,3 kg/m<sup>2</sup> (IC à 95 % de -1,6 à 2,1);  $P = 0,78$ .
- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre l'ivacaftor et le placebo sur les plans du délai de première exacerbation et de l'incidence des exacerbations.

### **Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)**

- La majorité des patients de l'essai clinique KONDUCT ont subi un incident indésirable à tout le moins. L'exacerbation pulmonaire d'origine infectieuse et la toux sont les incidents les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes d'intervention par toute la population à l'étude. Les patients traités par l'ivacaftor sont plus nombreux que les patients prenant le placebo à faire état de douleur oropharyngée (15 % contre 6 %), de congestion nasale (15 % contre 6 %), de respiration sifflante (12 % contre 3 %) et de douleur abdominale (12 % contre 0 %). La proportion de patients ayant subi un incident indésirable à tout le moins va comme suit :
  - Groupe en entier : ivacaftor (94 %) et placebo (100 %).
  - Sous-groupe d'adultes : ivacaftor (96 %) et placebo (100 %).
- Les incidents indésirables graves sont numériquement moins fréquents dans le groupe de l'ivacaftor que dans le groupe du placebo, quoique les patients en ayant subi soient peu nombreux dans les deux groupes. L'exacerbation d'origine infectieuse est l'incident indésirable grave le plus courant. La proportion de patients ayant subi un incident indésirable grave à tout le moins va comme suit :
  - Groupe en entier : ivacaftor (12 %) et placebo (17 %).
  - Sous-groupe d'adultes : ivacaftor (8 %) et placebo (23 %).
- Aucun patient de l'essai clinique KONDUCT n'a cessé prématurément le traitement pour cause d'effets indésirables.
- On ne dénote pas de tendance nette quant à des incidents indésirables d'ordre hépatique.

### **Cout et rentabilité**

L'analyse cout-utilité du fabricant compare, dans la perspective d'un payeur public canadien et dans l'horizon temporel de la vie entière (80 ans), l'ivacaftor couplé au traitement de référence et le traitement de référence seul dans la prise en charge de la FK. 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 une modélisation Markov et la simulation de l'état de santé du patient. Dans le modèle, les caractéristiques des patients s'inspirent de celles de 50 participants de 18 ans ou plus de l'essai clinique KONDUCT; ce sont l'âge, le genre, le VEMS, l'insuffisance pancréatique et le poids selon l'âge. Ces caractéristiques sont combinées à des données populationnelles sur la proportion de personnes de la tranche d'âge qui sont atteintes de diabète et qui sont infectées par *Staphylococcus aureus* ou *Burkholderia cenocepacia*. La modélisation du VEMS est fonction du traitement et du temps écoulé. Ces données traitées selon un modèle de survie publié sont utilisées pour prévoir le taux d'exacerbation avec et sans ivacaftor et la proportion de patients vivants ou décédés. Les résultats sont exprimés sous la forme du cout total, des années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ) et de l'espérance de vie. Il n'y a pas d'analyses probabilistes.

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

- L'efficacité à long terme de l'ivacaftor combiné au traitement de référence comparativement au traitement de référence seul est incertaine. Le fabricant postule d'une part que le traitement de référence seul ne pourra contrer la détérioration progressive de la fonction pulmonaire et, d'autre part, que l'ivacaftor combiné au traitement de référence produira une amélioration immédiate du VEMS et que la différence entre cette combinaison et le traitement de référence seul ira en s'accroissant, car l'ivacaftor freine le déclin de la fonction pulmonaire ce qui ne serait pas le cas du traitement de référence.
- L'incertitude plane sur l'estimation des valeurs d'utilité. Le fabricant pose l'hypothèse d'une relation entre les valeurs d'utilité, le VEMS et le nombre d'exacerbations en s'inspirant de l'information tirée d'un résumé.
- L'estimation du cout de l'ivacaftor dans la modélisation est inappropriée. Le fabricant postule que le cout de l'ivacaftor diminuera de 82 % au terme de 11,5 ans, à l'expiration du brevet. En outre, le modèle tient pour acquis qu'un certain nombre de patients interrompent le traitement par l'ivacaftor, ce qui aura pour effet de réduire le cout du traitement, bien qu'il ne postule pas de réduction d'efficacité comme motif de la cessation de traitement.
- L'effet de l'ivacaftor couplé au traitement de référence sur les couts liés aux soins de santé n'a pas été validé. Le fabricant pose comme hypothèse que l'ivacaftor se traduit par une baisse des couts liés aux soins de santé en raison de l'amélioration du VEMS. Toutefois, les méthodes employées pour déduire un tel effet des études sont obscures.

Le fabricant indique que le cout supplémentaire par AVAQ de l'ivacaftor combiné au traitement de référence comparativement au traitement de référence seul s'élève à 926 776 \$ et que le cout supplémentaire par année de vie gagnée est de 1,4 million de dollars dans son scénario de référence. Dans sa propre analyse où il met à l'épreuve divers taux de déclin du VEMS, de réduction de prix à l'échéance du brevet, d'adhésion thérapeutique et différents couts liés à la FK, et postule un effet indépendant de l'ivacaftor sur les coefficients d'utilité, le PCEM en arrive

au cout supplémentaire de 4,6 millions de dollars l'AVAQ gagnée pour ce qui est de l'ivacaftor combiné au traitement de référence comparativement au traitement de référence seul.

Au prix indiqué de 420 \$ le comprimé de 150 mg, le cout journalier et le cout annuel du traitement par l'ivacaftor sont respectivement de 840 \$ et de 306 600 \$.

### Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- L'évolution de la maladie en cas de mutation R117H est éminemment variable d'une personne à une autre; il est donc difficile de savoir qui d'entre elles sera aux prises avec une maladie pulmonaire progressive et bénéficiera le plus du traitement par l'ivacaftor.
- 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 le sous-groupe d'adultes de l'essai clinique KONDUCT peut être considérée comme étant d'importance clinique.
- 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, un aspect d'importance pour les patients.
- Santé Canada a autorisé l'usage de l'ivacaftor dans le traitement de la FK avec mutation R117H chez les patients de 18 ans ou plus. Il est probable que des médecins, des patients et des aidants voudront avoir accès au médicament pour des patients plus jeunes.

### Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- Aucun ECR à ce jour n'a été conçu pour examiner l'effet de l'ivacaftor sur les aspects que voici : évolution de la maladie à long terme (rythme de la détérioration de la fonction pulmonaire, par exemple), nécessité de la greffe de poumon, possibilité de cesser des traitements en cours et mortalité.
- Les résultats de l'essai clinique KONDUCT quant aux effets du traitement sont applicables seulement aux adultes atteints de FK dont la maladie pulmonaire est modérément grave. Rien ne dit avec précision si l'ivacaftor aurait un effet bénéfique chez l'adulte dont la fonction pulmonaire est pratiquement intacte, car nous ne disposons pas de données sur l'effet du médicament chez la personne dont le pvpVEMS est > 90 %.
- L'essai clinique KONDUCT a exclu les personnes atteintes de maladie pulmonaire grave (pvpVEMS < 40 %).

### Membres du CCEM :

Les D<sup>rs</sup> Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

### Réunion du 21 octobre 2015

#### 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 n'a pas demandé la suppression de renseignements confidentiels.

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.