

TRIKAFTA^{MC}

Traitement de la fibrose kystique

Avis transmis au ministre en juillet 2022

Marque de commerce : Trikafta

Dénomination commune : Éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor et ivacaftor (emballage combiné)

Fabricant : Vertex

Forme : Trousse

Teneurs : 100 mg – 50 mg – 75 mg et 150 mg; 50 mg – 25 mg – 37,5 mg et 75 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Trikafta^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la fibrose kystique (FK) chez les personnes âgées de 6 ans ou plus, si les conditions suivantes sont respectées. Cette recommandation inclut :

- la modification de l'indication reconnue pour le paiement en vigueur pour y inclure la population âgée de 6 à 11 ans, de même que les patients âgés de 12 ans ou plus ayant une fonction pulmonaire normale;
et
- l'inscription d'une nouvelle teneur de Trikafta^{MC} pour le traitement des enfants âgés de 6 à 11 ans ayant un poids corporel inférieur à 30 kg.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

Advenant son inscription pour la population âgée de 6 ans ou plus, l'indication de paiement deviendrait la suivante :

- ◆ pour le traitement de la fibrose kystique, chez les personnes :
 - âgées de ~~12 ans ou plus~~ **6 ans ou plus**;
 - et
 - présentant une mutation $\Delta F508$ sur au moins un allèle du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (gène *CFTR*);
 - et

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- ~~présentant un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) d'au plus 90 % de la valeur prédite;~~
et
- n'ayant pas reçu de greffe pulmonaire.

Lors de la demande initiale, le médecin doit fournir :

- le pourcentage de la valeur prédite du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS);
- le score du domaine respiratoire du questionnaire révisé sur la fibrose kystique (CFQ-R);
- **l'indice de masse corporelle (IMC), ou le score-z de l'IMC selon l'âge pour la population pédiatrique;**
- le nombre d'exacerbations pulmonaires ayant nécessité une antibiothérapie au cours des 12 derniers mois.

~~L'autorisation initiale est donnée pour une période maximale de 6 mois.~~

Lors de la première demande pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir les données permettant de démontrer les effets cliniques bénéfiques du traitement, soit :

- une amélioration de la valeur prédite du VEMS de 5 % ou plus, par rapport à la valeur prétraitement;
ou
- une amélioration de la qualité de vie, démontrée par une amélioration d'au moins 4 points sur le score du domaine respiratoire du CFQ-R, par rapport à la valeur prétraitement;
ou
- **l'absence de déclin de l'IMC, ou du score-z de l'IMC selon l'âge pour la population pédiatrique, par rapport à la valeur prétraitement;**
ou
- **une diminution de la fréquence des exacerbations pulmonaires ayant nécessité une antibiothérapie d'au moins 20 %, par rapport à la valeur prétraitement.**

Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données permettant de démontrer **le maintien des** effets cliniques bénéfiques du traitement, soit :

- ~~le maintien d'une amélioration du VEMS d'au moins 5 % de la valeur prédite par rapport à la valeur prétraitement;~~
ou
- ~~le maintien d'une amélioration de la qualité de vie, démontrée par une amélioration d'au moins 4 points sur le score du domaine respiratoire du CFQ-R, par rapport à la valeur prétraitement;~~
ou
- ~~une diminution de la fréquence des exacerbations pulmonaires ayant nécessité une antibiothérapie d'au moins 20 % par rapport à l'évaluation prétraitement.~~

~~Les demandes subséquentes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.~~

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Il est à noter que dans tous les cas, le VEMS doit être mesuré lorsque l'état du patient est stable, en l'absence d'exacerbation pulmonaire.

Il est à noter que le traitement par l'association éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor n'est pas autorisé en combinaison avec un autre médicament correcteur ou potentialisateur de la protéine CFTR.

Les autorisations sont accordées **pour une durée maximale de 12 mois et à raison d'une posologie** de deux comprimés d'association triple (éléxacaftor ~~100 mg~~/tézacaftor ~~50 mg~~/ivacaftor ~~75 mg~~) le matin et d'un comprimé ~~de 150 mg~~ d'ivacaftor le soir.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Trikafta^{MC} est une association médicamenteuse à doses fixes regroupant l'éléxacaftor, le tézacaftor et l'ivacaftor (ELX/TEZ/IVA), qui agit de façon synergique sur la protéine régulatrice de la conduction transmembranaire (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), ou protéine CFTR, laquelle est un canal ionique permettant l'hydratation des sécrétions dans plusieurs organes, dont les poumons. L'éléxacaftor et le tézacaftor sont des correcteurs de la protéine CFTR; ils favorisent sa maturation et son transport jusqu'à la surface des cellules. L'ivacaftor est un potentialisateur de cette protéine; il augmente la probabilité d'ouverture du canal afin d'améliorer le transport transmembranaire des ions chlorure. Ces mécanismes d'action complémentaires ont pour but d'augmenter le nombre et la fonctionnalité des protéines CFTR à la surface des cellules. Cette association s'administre par voie orale et est indiquée pour le traitement de la FK chez les personnes qui présentent une mutation $\Delta F508$ sur au moins 1 allèle du gène *CFTR*.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Trikafta^{MC} a récemment été évalué par l'INESSS pour le traitement de la FK chez les personnes âgées de 12 ans ou plus ([INESSS 2021](#)). Il figure actuellement dans la section des médicaments d'exception des listes des médicaments pour le traitement des personnes atteintes de FK et âgées de 12 ans ou plus qui présentent au moins 1 mutation $\Delta F508$ du gène *CFTR* ainsi qu'un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) d'au plus 90 % de la valeur prédite.

Les présents travaux portent sur l'évaluation de Trikafta^{MC} pour le traitement de la FK chez les personnes âgées de 6 ans ou plus; ils découlent de l'extension de l'indication reconnue par Santé Canada à cette population. Ils intègrent les données supplémentaires provenant d'études menées sur des enfants âgés de 6 à 11 ans, de même que de nouvelles données obtenues chez les patients atteints de FK et âgés de 12 ans ou plus présentant une fonction pulmonaire normale. Par ailleurs, une nouvelle teneur de Trikafta^{MC} pour le traitement des enfants âgés de 6 à 11 ans ayant un poids corporel inférieur à 30 kg est également considérée. Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Trikafta^{MC} par l'INESSS pour la population atteinte de FK âgée de 6 à 11 ans, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada et réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné avec Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La FK est une maladie multisystémique mortelle touchant 1 nouveau-né sur 3 600 au Canada (Fibrose kystique Canada 2020) et 1 nouveau-né sur 2 500 au Québec (gouvernement du Québec). En 2020, 1 240 personnes étaient atteintes de cette maladie au Québec (Fibrose kystique Canada). Depuis la mise en place en 2018 d'un programme provincial de dépistage néonatal, la FK est diagnostiquée dès les 1^{res} semaines de vie dans la majorité des cas. Bien qu'aucun traitement ne puisse la guérir, l'amélioration et la précocité de sa prise en charge, notamment par les thérapies respiratoires, la nutrition et l'antibiothérapie, ont permis, au cours des dernières décennies, de prolonger considérablement l'espérance de vie médiane des personnes atteintes, qui atteint maintenant plus de 50 ans (Fibrose kystique Canada). Toutefois, malgré les avancements, le décès prématuré des personnes atteintes demeure inévitable.

La FK résulte d'une anomalie du gène *CFTR* codant pour la protéine CFTR, laquelle régule l'absorption et la sécrétion de sel et d'eau à travers les épithéliums de divers tissus, dont ceux des voies respiratoires, des glandes sudoripares, du tractus gastro-intestinal et du système reproducteur masculin (Edmondson 2021, Shteinberg 2021). Lorsque ce gène est muté, l'expression des protéines CFTR à la surface des cellules peut être réduite et leur fonctionnement peut être altéré. Sur le plan respiratoire, cela se traduit par une accumulation de mucus visqueux et épais menant à l'obstruction des voies respiratoires, de l'inflammation, des infections pulmonaires récurrentes, des lésions pulmonaires progressives et, ultimement, au déclin de la fonction pulmonaire (Edmondson, Shteinberg). La maladie pulmonaire est responsable de la majorité des décès des personnes atteintes de FK (Edmondson). Sur le plan digestif, la dysfonction des protéines CFTR engendre dans la majorité des cas une insuffisance pancréatique exocrine, laquelle affecte la digestion des aliments et l'absorption des vitamines, et peut induire un retard de croissance durant l'enfance ainsi qu'un diabète lié à la FK, à un âge plus avancé. Parmi les autres complications possibles de la maladie, notons les troubles gastro-intestinaux, les troubles hépatiques, les troubles sinusaux, l'ostéopénie, ainsi que l'infertilité masculine (Edmondson).

La maladie est généralement plus légère durant l'enfance et s'aggrave au fil des années. En effet, bien que des lésions pulmonaires puissent être présentes dès la naissance (Sly 2019), la maladie pulmonaire symptomatique se développe généralement pendant l'adolescence ou à l'âge adulte. Selon le rapport annuel de 2020 du Registre canadien sur la fibrose kystique, les enfants atteints de FK présentent un VEMS prédit médian de 93,4 %, ce qui correspond à une fonction pulmonaire normale, et 75 % de ceux-ci présentent un poids adéquat. En bas âge, les symptômes de la maladie incluent principalement la toux, la congestion nasale chronique, les infections respiratoires et l'inconfort abdominal.

La nature des symptômes, la vitesse de leur survenue et la gravité de l'atteinte clinique varient d'un individu à l'autre selon le type de mutation en cause et certains facteurs encore mal connus. Plus de 2 000 mutations différentes du gène *CFTR* ont été observées chez les personnes atteintes de FK. Elles peuvent être classées en 5 grandes catégories, en fonction de leur répercussion sur la production et la fonction de la protéine CFTR (Fibrose kystique Canada). Les mutations de classe I à III sont associées à une maladie sévère en raison de l'activité minimale ou nulle des protéines CFTR produites : les mutations de classe I interrompent la synthèse de la protéine CFTR, les mutations de classe II, dont la mutation $\Delta F508$, entraînent un repliement anormal de la protéine CFTR ainsi que sa dégradation prématurée, et les mutations de classe III, dont la mutation G551D, entraînent un défaut d'ouverture du

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

canal. Les mutations de classe IV et V sont associées à une fonction résiduelle de la protéine : les mutations de classe IV affectent la circulation des ions chlorure dans le canal et celles de classe V entraînent une insuffisance de la production de protéines CFTR. Les patients présentant une mutation de classe I à III sur les 2 allèles du gène *CFTR* sont plus susceptibles de développer la forme classique de la maladie, laquelle se caractérise par une atteinte pulmonaire plus importante, une insuffisance pancréatique et une évolution plus rapide de la maladie. Les patients présentant une mutation associée à une fonction résiduelle de la protéine CFTR sur au moins 1 allèle du gène *CFTR* développent généralement une maladie plus légère dont l'évolution est moins rapide. La prévalence des diverses mutations causant la FK présente des disparités régionales. Selon le rapport annuel de 2020 du Registre canadien sur la fibrose kystique, près de 90 % des patients atteints de FK seraient porteurs d'une mutation $\Delta F508$ sur au moins 1 allèle du gène *CFTR*, et près de la moitié d'entre eux seraient homozygotes pour cette mutation.

Afin de réduire les symptômes et de prévenir les complications, des traitements sont débutés à un jeune âge. Les soins de soutien usuels actuellement offerts aux patients comprennent notamment la physiothérapie respiratoire (comme la pression expiratoire positive et le drainage postural avec percussion) et les traitements pharmacologiques. Parmi les traitements inscrits sur les listes des médicaments, on compte des bronchodilatateurs, des anti-inflammatoires, des agents mucolytiques, des antibiotiques, des vitamines liposolubles ainsi que des préparations d'enzymes pancréatiques. Chez certains patients dont l'insuffisance respiratoire est particulièrement avancée, une greffe pulmonaire peut être envisagée. La prise en charge précoce et agressive de la maladie par ces traitements permet de retarder le déclin de la fonction respiratoire, mais la prise quotidienne de nombreux médicaments, dont certains nécessitent un temps important d'administration, impose un lourd fardeau aux patients et aux proches aidants.

Au cours des dernières années, des modulateurs de la protéine CFTR visant les défauts à l'origine des symptômes de la maladie ont été commercialisés au Canada pour le traitement de la FK : l'ivacaftor (IVA, Kalydeco^{MC}), l'association lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA, Orkambi^{MC}), l'association tézacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA, Symdeko^{MC}) et l'association ELX/TEZ/IVA (Trikafta^{MC}). Dans la population âgée de moins de 12 ans, seul l'ivacaftor est actuellement inscrit sur les listes des médicaments, mais son indication de paiement cible les patients présentant une mutation G551D du gène *CFTR*, dont la prévalence est faible au Québec.

Besoin de santé

La FK est une maladie multisystémique affectant la qualité de vie des patients et entraînant le décès prématuré. Chez les enfants âgés de 6 à 11 ans, l'accès aux modulateurs de la protéine CFTR étant limité, la prise en charge de la maladie repose essentiellement sur les traitements usuels, lesquels visent le soulagement des symptômes de la maladie et la prévention de certaines complications. Ces traitements ne peuvent toutefois pas renverser le cours de la maladie ni empêcher le déclin prématuré de la fonction respiratoire. De plus, leur administration quotidienne représente un fardeau important pour les patients et les proches aidants. Ainsi, dans cette population, il existe un besoin de nouvelles options capables d'atteindre efficacement ces objectifs thérapeutiques, et dont l'administration et la gestion seraient facilitées. Des options bien tolérées pouvant améliorer la qualité de vie des patients et prolonger leur survie sont également recherchées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Analyse des données

Évaluation antérieure ([INESSS 2021](#))

Lors des travaux réalisés par l'INESSS en 2021, la valeur thérapeutique de l'association ELX/TEZ/IVA a été reconnue chez les patients atteints de FK, âgés de 12 ans ou plus, qui présentent une mutation $\Delta F508$ sur au moins 1 allèle du gène *CFTR* ainsi qu'un VEMS d'au plus 90 % de la valeur prédite. Cette décision s'appuyait notamment sur les éléments suivants :

- Chez les patients présentant un VEMS de départ d'au moins 40 % et d'au plus 90 % de la valeur prédite, les résultats d'essais cliniques de bonne qualité méthodologiques [VX17-445-102 (Middleton 2019), VX17-445-103 (Heijerman 2019), VX18-445-104 (Barry 2021), VX-17-445-105 (Griese 2021) et VX18-445-109 (Sutharsan 2022)] et de méta-analyses en réseau montrent que l'association ELX/TEZ/IVA améliore significativement le pourcentage de la valeur prédite du VEMS (ppVEMS), la qualité de vie, la fréquence des exacerbations pulmonaires et l'indice de masse corporelle (IMC). De plus, les données suggérant que l'association ELX/TEZ/IVA réduit les hospitalisations liées aux exacerbations pulmonaires, de même que les exacerbations pulmonaires nécessitant une antibiothérapie intraveineuse, sont d'intérêt clinique.
- Chez les patients présentant un VEMS de départ d'au moins 40 % et d'au plus 90 % de la valeur prédite, l'association ELX/TEZ/IVA procure des bénéfices cliniques significatifs dans toutes les catégories de génotypes évalués (homozygote pour la mutation $\Delta F508$ et hétérozygote pour la mutation $\Delta F508$ avec une mutation associée à une activité minimale de la protéine CFTR ou une mutation affectant l'activation du canal, ou bien une mutation associée à une fonction résiduelle de la protéine CFTR).
- Chez les patients présentant un VEMS de départ inférieur à 40 % de la valeur prédite, les résultats issus d'études observationnelles non comparatives (O'Shea 2021, Burgel 2021) suggèrent que l'association ELX/TEZ/IVA améliore la fonction respiratoire et préviendrait le recours à la greffe pulmonaire. Par ailleurs, ces patients comptent parmi ceux chez qui le besoin de santé est le plus important.
- Globalement, l'association ELX/TEZ/IVA est bien tolérée.

Notons toutefois qu'en l'absence de donnée concernant l'association ELX/TEZ/IVA chez les patients présentant un VEMS de départ supérieur à 90 % de la valeur prédite, la valeur thérapeutique de l'association ELX/TEZ/IVA n'avait pu être évaluée dans ce sous-groupe de patients.

Présente évaluation

Pour l'évaluation de la valeur thérapeutique de l'association ELX/TEZ/IVA chez les patients âgés de 6 à 11 ans, les études VX18-445-106 (Zemanick 2021, Ratjen 2021 [Affiche]) et VX19-445-116 (manuscrit non publié, Mall 2021 [Affiche]) ont été retenues. L'INESSS a également apprécié une comparaison indirecte non publiée soumise par le fabricant. Par ailleurs, en appui aux données examinées lors de la précédente évaluation, les données en contexte de vie réelle de l'étude PROMISE (Nichols 2022), menée sur des patients âgés de 12 ans ou plus, dont plusieurs présentaient une fonction pulmonaire normale, ont été considérées.

Population âgée de 6 à 11 ans :

Étude VX18-445-106

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à devis ouvert et sans comparateur, qui a pour but d'évaluer la pharmacocinétique (partie A) ainsi que l'innocuité et l'efficacité (partie B) de l'association

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

ELX/TEZ/IVA. La partie B de cet essai a été réalisée sur 66 enfants, âgés de 6 à 11 ans, présentant un diagnostic de FK. Pour être admis, les patients devaient avoir un VEMS d'au moins 40 % de la valeur prédite et peser au moins 15 kg. De plus, ils devaient être homozygotes pour la mutation $\Delta F508$ du gène *CFTR* ou hétérozygotes pour la mutation $\Delta F508$ avec une mutation associée à une activité minimale de la protéine CFTR, cette dernière étant définie par l'absence de production attendue de protéines CFTR, ou par l'absence de réponse *in vitro* à l'IVA ou à l'association TEZ/IVA. Les patients présentant un poids corporel d'au moins 30 kg recevaient, par voie orale, 2 comprimés d'association fixe comprenant 100 mg d'éléxacaftor, 50 mg de tézacaftor et 75 mg d'ivacaftor le matin, ainsi que 1 comprimé de 150 mg d'ivacaftor le soir. Ceux dont le poids corporel était inférieur à 30 kg recevaient le traitement à la dose réduite de 50 %. Tous poursuivaient leurs traitements usuels pour la FK, mais devaient avoir cessé tout modulateur de la protéine CFTR depuis au moins 28 jours.

Le paramètre d'évaluation principal est l'innocuité. Les mesures d'efficacité, telles la variation absolue du ppVEMS, la variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire révisé sur la fibrose kystique (CFQ-R) et la variation absolue de l'IMC, constituent des paramètres d'évaluation secondaires. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter modifiée après 24 semaines de traitement, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude 106 (Zemanick 2021)

Paramètre d'évaluation à 24 semaines	ELX/TEZ/IVA (n = 66)
Variation absolue du ppVEMS ^a (point de pourcentage)	+10,2 IC95 % (7,9 à 12,6)
Variation absolue de l'indice de clairance pulmonaire ^a (unité)	-1,71 IC95 % (-2,11 à -1,30)
Variation absolue du score du domaine respiratoire du CFQ-R ^{a,b} (point)	+7,0 IC95 % (4,7 à 9,2)
Variation absolue de l'IMC ^a (kg/m ²)	+1,02 IC95 % (0,76 à 1,28)
Variation absolue du score-z de l'IMC selon l'âge ^a	0,37 IC95 % (0,26 à 0,48)
Taux annualisé estimé d'exacerbations pulmonaires	0,12
Variation absolue de l'excrétion de chlore dans la sueur ^a (mmol/l)	-60,9 IC95 % (-63,7 à -58,2)

CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (Questionnaire révisé de fibrose kystique); ELX/TEZ/IVA: Éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor; IC95 %: Intervalle de confiance à 95 %; IMC: Indice de masse corporelle; ppVEMS: Pourcentage de la valeur prédite du volume expiratoire maximal par seconde.

a Moyenne des moindres carrés selon un modèle à effet fixe pour les mesures répétées.

b Le CFQ-R est un outil validé de mesure de la qualité de vie. Un de ses domaines évalue les symptômes respiratoires.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Le paramètre d'évaluation principal est l'innocuité. La courte durée de l'étude et le petit échantillonnage limitent toutefois la capacité à détecter des effets indésirables peu fréquents ou rares. Par ailleurs, le devis ouvert pourrait avoir influencé les résultats d'innocuité.
- Les paramètres d'efficacité sont pertinents et cohérents avec la pratique clinique, à l'exception de l'indice de clairance pulmonaire, qui n'est pas utilisé en pratique au Québec. Leur appréciation est

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

toutefois limitée par l'absence de comparateur, la courte durée de l'étude et le faible nombre de patients inclus.

- Peu d'abandons sont survenus.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci présentent un ppVEMS moyen de 88,8 points de pourcentage (45,5 % avaient un VEMS supérieur à 90 % de la valeur prédite), un score moyen du domaine respiratoire du CFQ-R de 80,3, une concentration moyenne de chlore dans la sueur de 102,2 mmol/l, un IMC moyen de 16,39 et un score-z de l'IMC selon l'âge de -0,16.
- Les traitements à l'étude sont administrés en ajout aux traitements usuels pour la prise en charge des symptômes de la maladie, ce qui reflète la façon dont l'association ELX/TEZ/IVA serait utilisée dans la pratique clinique au Québec.
- De l'avis des experts, bien que la proportion d'enfants présentant un VEMS supérieur à 90 % de la valeur prédite soit plus élevée au Québec (près de 90 %), la population de l'étude est globalement représentative de celle qui serait traitée.

Les résultats de l'étude VX18-445-106 suggèrent que l'association ELX/TEZ/IVA améliore la fonction pulmonaire, la qualité de vie, l'IMC et le score-z de l'IMC des enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de FK. Compte tenu du fait que la différence minimale cliniquement significative sur le ppVEMS est estimée à 5 points de pourcentage selon une consultation pancanadienne de médecins spécialistes menée par l'ACMTS et l'INESSS en 2021, et que celle du score du domaine respiratoire du CFQ-R est de 4 points (Quittner 2009), l'ampleur des bénéfices sur ces paramètres est considérée comme importante. Considérant la difficulté des jeunes patients atteints de FK à obtenir une amélioration de l'IMC ou du score-z de l'IMC, les bénéfices observés sur ces marqueurs de l'état nutritionnel sont également jugés importants. Des analyses de sous-groupes selon le génotype semblent indiquer une efficacité comparable entre les patients homozygotes pour la mutation $\Delta F508$ du gène *CFTR* et les patients hétérozygotes pour la mutation $\Delta F508$ avec une mutation associée à une activité minimale de la protéine CFTR. Par ailleurs, des données issues d'une analyse de sous-groupe *post-hoc* réalisée par le fabricant suggèrent une amélioration du ppVEMS, de la qualité de vie et de l'IMC chez les patients présentant une fonction pulmonaire dite normale (ppVEMS supérieur à 90 points de pourcentage).

Les données de prolongation de l'étude VX18-445-106, issues de l'étude VX19-445-107, semblent indiquer que les bénéfices de l'association ELX/TEZ/IVA sur les différents paramètres d'efficacité se maintiennent jusqu'à 48 semaines. Au cours des 48 semaines de traitement par l'association ELX/TEZ/IVA, 5 des 64 enfants de l'étude ont présenté une exacerbation pulmonaire (taux annualisé de 0,07), mais aucun n'a été hospitalisé.

Étude VX19-445-116

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association ELX/TEZ/IVA comparativement à celles d'un placebo. Il a été réalisé sur 121 enfants, âgés de 6 à 11 ans, présentant un diagnostic de FK et un génotype hétérozygote pour la mutation $\Delta F508$ du gène *CFTR* avec une mutation associée à une activité minimale de la protéine CFTR. Pour être admis, les patients devaient notamment avoir un VEMS d'au moins 70 % de la valeur prédite et peser au moins 15 kg. La répartition aléatoire a été stratifiée selon l'indice de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

clairance pulmonaire et le poids des patients. Tout comme dans l'étude VX18-445-106, les patients présentant un poids corporel d'au moins 30 kg recevaient, par voie orale, 2 comprimés d'association fixe comprenant 100 mg d'éléxacaftor, 50 mg de tézacaftor et 75 mg d'ivacaftor le matin, ainsi que 1 comprimé de 150 mg d'ivacaftor le soir. Ceux dont le poids corporel était inférieur à 30 kg recevaient le traitement à la dose réduite de 50 %. Tous poursuivaient leurs traitements usuels pour la FK, mais devaient avoir cessé tout modulateur de la protéine CFTR depuis au moins 28 jours.

Le paramètre d'évaluation principal, évalué à la semaine 24, est la variation absolue de l'indice de clairance pulmonaire. Les paramètres secondaires incluent la variation absolue du ppVEMS et du score du domaine respiratoire du CFQ-R. Aucune approche statistique n'a été employée pour tenir compte de la multiplicité des analyses pour les paramètres d'évaluation secondaires. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter modifiée après 24 semaines, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude VX19-445-116 (manuscrit non publié, Mall 2021 [Affiche])

Paramètre d'évaluation à la semaine 24	ELX/TEZ/IVA (n = 60)	Placebo (n = 61)	Différence (IC95 % ou valeur p)
Variation absolue de l'indice de clairance pulmonaire ^a (unité)	-2,29	-0,02	-2,26 (-2,71 à -1,81) p < 0,0001
Variation absolue du ppVEMS ^a (point de pourcentage)	+9,5	-1,5	+11 (6,9 à 15,1) p < 0,0001 ^b
Variation absolue du score du domaine respiratoire du CFQ-R ^{a,c} (point)	+5,9	+0,5	+5,5 (1,0 à 10,0) p = 0,0174 ^b
Exacerbations pulmonaires ^d	1,7 %	26,2 %	s. o.
Variation absolue de l'excrétion de chlore dans la sueur ^a (mmol/l)	-52,1	-0,9	-51,2 (-55,3 à -47,1) p < 0,0001 ^b

CFQ-R : *Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised* (Questionnaire révisé de fibrose kystique); ELX/TEZ/IVA :

Éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; ppVEMS : Pourcentage de la valeur prédite du volume expiratoire maximal par seconde; s. o. : Sans objet.

a Moyenne des moindres carrés selon un modèle à effet fixe pour les mesures répétées.

b L'analyse statistique est exploratoire en l'absence d'ajustement de la multiplicité des analyses.

c Le CFQ-R est un outil validé de mesure de la qualité de vie. Un de ses domaines évalue les symptômes respiratoires.

d Proportion de patients ayant rapporté cet événement.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments pertinents. Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- L'indice de clairance pulmonaire, paramètre d'évaluation principal, présente une plus grande sensibilité que la spirométrie pour détecter les effets d'une maladie pulmonaire précoce, mais il n'est pas actuellement utilisé en pratique clinique au Québec. La fonction pulmonaire est également évaluée par la variation absolue du ppVEMS, mesure communément utilisée en pratique clinique.
- Les caractéristiques de base des patients sont globalement bien équilibrées entre les groupes. Notons toutefois que le groupe ELX/TEZ/IVA contenait davantage de patients avec un VEMS initial

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

supérieur à 90 % de la valeur prédite, ce qui pourrait avoir limité l'ampleur des améliorations dans ce groupe.

- Peu d'abandons sont survenus.
- Compte tenu du plan statistique, les analyses des divers paramètres secondaires sont de nature descriptive.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- L'utilisation du placebo comme comparateur est considérée comme appropriée, puisque les enfants dont le gène *CFTR* présente une mutation $\Delta F508$ ainsi qu'une mutation associée à une fonction minimale de la protéine CFTR ne disposent d'aucune option parmi les modulateurs de la protéine CFTR approuvés au Canada.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées et semblables à celles des patients de l'étude VX18-445-106. Notons que 45,5 % des patients de cette étude présentaient un VEMS initial supérieur à 90 % de la valeur prédite.
- De l'avis des experts, bien que la proportion d'enfants présentant un ppVEMS supérieur à 90 points de pourcentage soit plus élevée au Québec (près de 90 %), la population de l'étude est globalement représentative de celle qui serait traitée au Québec.

Les résultats de cette étude corroborent ceux obtenus dans l'étude VX18-445-106. En effet, ils indiquent qu'après 24 semaines de traitement, l'association ELX/TEZ/IVA améliore de façon importante la fonction pulmonaire et la qualité de vie des enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de FK. De plus, les exacerbations pulmonaires ont été moins fréquentes avec l'association ELX/TEZ/IVA qu'avec le placebo. La différence par rapport au placebo sur ces paramètres est jugée cliniquement significative. Par ailleurs, des données issues d'une analyse de sous-groupe *post hoc* réalisée par le fabricant suggèrent des bénéfices en faveur de l'association ELX/TEZ/IVA sur le ppVEMS et la qualité de vie chez les patients présentant une fonction pulmonaire dite normale.

Comparaison indirecte

Chez les enfants homozygotes pour la mutation $\Delta F508$ du gène *CFTR*, aucune donnée d'efficacité comparative avec l'association ELX/TEZ/IVA n'est disponible. Compte tenu de la disponibilité variable des modulateurs de la protéine CFTR entre les pays et provinces, le fabricant a soumis une comparaison indirecte non publiée afin d'estimer l'efficacité de l'association ELX/TEZ/IVA par rapport au standard de soin local. Les analyses sont réalisées à partir d'études de phase III portant sur ELX/TEZ/IVA, TEZ/IVA ou LUM/IVA, menées sur des patients atteints de FK, âgés de 6 à 11 ans, et présentant une mutation $\Delta F508$ sur les 2 allèles du gène *CFTR*. Dans le contexte québécois actuel où aucun modulateur de la protéine CFTR n'est inscrit sur les listes des médicaments pour cette population, les comparaisons indirectes entre l'association ELX/TEZ/IVA et un placebo sont celles d'intérêt; elles sont réalisées à partir de l'étude VX18-445-106 portant sur ELX/TEZ/IVA et à partir de l'étude VX14-809-109 (Ratjen 2017) comparant LUM/IVA à un placebo. Les paramètres analysés sont la variation absolue du ppVEMS, de l'indice de clairance pulmonaire, de la concentration de chlore dans la sueur, du score de qualité de vie selon le domaine respiratoire du CFQ-R et du score-z de l'IMC selon l'âge. L'innocuité ne faisait pas partie des paramètres évalués.

Bien que les résultats après 24 semaines de traitement suggèrent des bénéfices supérieurs en faveur de l'association ELX/TEZ/IVA, par rapport au placebo, sur la fonction pulmonaire, la qualité de vie et le

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

score-z de l'IMC, ils sont jugés hautement incertains en raison de nombreuses limites. Parmi celles-ci, notons que la comparaison indirecte entre l'association ELX/TEZ/IVA et le placebo est non ancrée (sans comparateur commun) et qu'aucune mesure n'a été prise afin de contrôler l'hétérogénéité potentielle entre les populations des études. La comparaison indirecte naïve est un devis de très faible qualité méthodologique engendrant des résultats hautement incertains. Par ailleurs, le nombre de patients homozygotes pour la mutation $\Delta F508$ du gène *CFTR* dans l'étude VX18-445-106 est très faible ($n = 29$), ce qui réduit la puissance des analyses.

Innocuité

Le profil d'innocuité de l'association ELX/TEZ/IVA chez les enfants âgés de 6 à 11 ans est similaire à celui observé dans les essais cliniques sur les patients âgés de 12 ans ou plus. Globalement, l'association ELX/TEZ/IVA est bien tolérée chez les enfants âgés de 6 à 11 ans. Les effets indésirables graves et les abandons en raison des effets indésirables ont été rares. Les effets indésirables communs incluent la toux, les céphalées, la pyrexie, les expectorations abondantes et les infections des voies respiratoires supérieures. L'élévation des enzymes hépatiques et les éruptions cutanées comptent parmi les événements d'intérêt particulier devant être suivis en cours de traitement. Toutefois, l'incidence de ces événements n'est pas jugée inquiétante par les experts consultés.

Population âgée de 12 ans ou plus

Étude PROMISE

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective sans comparateur, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association ELX/IVA/TEZ en contexte de vie réelle. Elle a été réalisée sur 487 personnes, âgées de 12 ans ou plus, présentant un diagnostic de FK ainsi qu'une mutation $\Delta F508$ sur au moins 1 allèle du gène *CFTR*, sans égard au ppVEMS initial. Notons que 40 % des patients inclus ($n = 196$) présentaient un VEMS initial supérieur à 90 % de la valeur prédite.

Malgré les limites inhérentes au devis de cette étude, les résultats sur la population totale montrent qu'après 6 mois, l'association ELX/TEZ/IVA améliore de façon importante la fonction pulmonaire (+9,8 points de pourcentage sur la valeur prédite du VEMS), la qualité de vie (+20,4 points sur le score du domaine respiratoire du CFQ-R), l'IMC (+1,2 kg/m² chez les adultes) et le score-z de l'IMC (+0,3 chez les adolescents). Par ailleurs, des données issues d'une analyse de sous-groupe exploratoire suggèrent des bénéfices cliniques importants sans égard à la fonction pulmonaire de départ. En effet, dans le sous-groupe de patients présentant un VEMS initial supérieur à 90 % de la valeur prédite, une amélioration cliniquement significative de 6,5 points de pourcentage a été observée, de même qu'une augmentation du score de domaine respiratoire du CFQ-R de 15,66 points.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation de l'association ELX/TEZ/IVA, des communications ont été reçues de proches aidants et de l'association de patients *Fibrose kystique Canada*. Les informations mentionnées ci-dessous sont issues de témoignages de parents d'enfants atteints de FK ainsi que d'un sondage canadien mené en 2021 chez des patients adultes et des proches aidants d'adultes ou d'enfants atteints de FK.

La FK est une maladie multisystémique qui affecte grandement l'existence de la personne atteinte. Elle implique des traitements quotidiens intensifs tout au long de la vie du patient, notamment la physiothérapie respiratoire, les agents mucolytiques, les anti-inflammatoires et les enzymes

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

pancréatiques. Ces derniers requièrent un temps important d'administration et représentent un lourd fardeau. Par ailleurs, ils offrent peu de promesses d'amélioration ou de guérison de la maladie, seulement un espoir de ralentir sa progression. Malgré l'assiduité de l'administration des traitements usuels, les patients présentent tout de même des infections, ainsi que des exacerbations pulmonaires nécessitant une hospitalisation, lesquelles peuvent induire des dommages pulmonaires irréversibles et réduire leur capacité respiratoire.

Les symptômes de la maladie et la routine exigeante qu'elle impose altèrent de façon importante de la qualité de vie des patients et de leurs proches. Les repas et les activités sont planifiés en fonction des soins et les activités sociales sont souvent limitées afin de prévenir les infections. De plus, de nombreuses visites en clinique de soins sont nécessaires.

Les patients et les proches aidants témoignent d'un besoin de nouvelles options de traitement efficaces et sécuritaires, dont l'administration et la gestion seraient facilitées. L'amélioration de la qualité de vie, la réduction de la fréquence des hospitalisations, la réduction de l'utilisation des divers traitements usuels et la prolongation de la survie figurent notamment parmi leurs attentes. Les proches aidants d'enfants ayant essayé l'association ELX/TEZ/IVA estiment qu'elle a eu un impact positif sur leur vie et celle de leurs enfants, notamment en réduisant le fardeau associé aux traitements usuels. Ils souhaiteraient que tous les patients admissibles à l'association ELX/TEZ/IVA selon l'indication de Santé Canada y aient accès, sans égard à la fonction pulmonaire. Une limitation d'accès selon la fonction pulmonaire forcerait l'attente d'un déclin de la condition de santé des patients, ce qui conduirait à l'accumulation de dommages pulmonaires irréversibles, et ignorerait les bénéfices du traitement sur la prévention de la progression de la maladie.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu des communications de quelques cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

De l'avis des cliniciens consultés, l'ensemble des données disponibles sur l'association ELX/TEZ/IVA appuie adéquatement l'extension de son accès aux patients âgés de 6 ans ou plus qui présentent une mutation $\Delta F508$ sur au moins 1 allèle du gène *CFTR*. En effet, les résultats issus des études menées sur les patients âgés de 6 à 11 ans indiquent que ce traitement, en ajout aux thérapies usuelles, procure des bénéfices significatifs sur la fonction pulmonaire, la qualité de vie et les marqueurs de l'état nutritionnel. Bien qu'aucune donnée ne soit disponible chez les enfants âgés de 6 à 11 ans hétérozygotes pour la mutation $\Delta F508$ du gène *CFTR* avec une mutation associée à une activité résiduelle de la protéine CFTR ou affectant l'ouverture du canal, les cliniciens estiment que les données issues des études menées sur les patients âgés de 12 ans ou plus présentant ces génotypes peuvent être extrapolées à la population âgée de 6 à 11 ans. Ils mentionnent qu'il n'y a aucune raison de croire que les patients avec ces génotypes présenteraient des réponses différentes.

Les cliniciens considèrent que l'association ELX/TEZ/IVA devrait être utilisée le plus tôt possible dans la thérapie afin de prévenir des dommages dans l'arbre bronchique, et ce, sans égard à la fonction pulmonaire. Puisque ce traitement cible le défaut à l'origine de la maladie, il est jugé plausible qu'il prévienne ou retarde l'apparition des dommages pulmonaires chez les enfants encore asymptomatiques.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Ils mentionnent que la limitation de son accès selon un seuil de ppVEMS priverait plusieurs patients de la possibilité de ralentir considérablement la progression de la maladie, ce qui irait à l'encontre de la prise en charge préconisée de cette maladie. En effet, ils soulignent que le Québec s'est doté d'un programme de dépistage néonatal afin d'être en mesure de traiter précocement les enfants, de prévenir les complications et, ultimement, de prolonger leur survie. Par ailleurs, ils rapportent que les études de phase III VX18-445-106 et VX19-445-116 ont toutes 2 démontré que l'association ELX/TEZ/IVA améliore de façon importante le ppVEMS des enfants atteints de FK âgés de 6 à 11 ans, y compris ceux présentant une fonction pulmonaire normale (VEMS supérieur à 90 % de la valeur prédite). Ils indiquent également que les bénéfices des modulateurs de la protéine CFTR sur les troubles sinusaux, l'état nutritionnel et la croissance justifient tout autant leur utilisation, malgré une fonction pulmonaire normale.

Les cliniciens témoignent que l'association ELX/TEZ/IVA permet aux patients de participer à plusieurs activités, dont celles de nature sportive. Ils rapportent que ce traitement réduit la toux, la production des expectorations, les symptômes sinusaux et intestinaux, en plus d'augmenter les niveaux d'énergie et d'améliorer la qualité de vie des patients. Ils indiquent également qu'avec ce modulateur de la protéine CFTR, les infections des voies respiratoires supérieures deviennent des désagréments mineurs plutôt qu'un risque d'hospitalisation. Par ailleurs, selon leur expérience, l'association ELX/TEZ/IVA est très bien tolérée.

De l'avis des cliniciens consultés, l'accès à l'association ELX/TEZ/IVA par les patients âgés de 6 ans ou plus sans égard à la fonction pulmonaire modifiera le paradigme de la prise en charge de la FK. En effet, les bénéfices cliniques que procure ce traitement sont jugés importants et nettement supérieurs à ceux des autres modulateurs de la protéine CFTR actuellement sur le marché. Ils considèrent que l'amélioration soutenue de tous les indicateurs d'efficacité reconnus devrait se traduire par un avantage de survie, bien que son ampleur soit difficile à estimer. Par ailleurs, puisque près de 90 % des patients atteints de FK seraient porteurs d'au moins 1 mutation $\Delta F508$ du gène *CFTR*, la grande majorité de la population atteinte de FK au Québec pourrait en bénéficier. Il est attendu que tous les patients qui reçoivent actuellement un modulateur de la protéine CFTR transfèrent éventuellement vers l'association ELX/TEZ/IVA, advenant leur admissibilité.

Bien que les patients espèrent que l'efficacité de l'association ELX/TEZ/IVA leur permettra de réduire ou de cesser les traitements usuels pour la prise en charge des symptômes de la maladie, les cliniciens soulignent que ce traitement devrait être administré en ajout aux soins de soutien. En effet, en attendant les résultats d'études portant sur l'impact de l'association ELX/TEZ/IVA sur les soins de soutien, ils insistent sur l'importance d'encourager les patients à poursuivre leurs traitements usuels afin d'éviter la détérioration de leur condition.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

Contexte

- La FK est une maladie génétique mortelle touchant 1 nouveau-né sur 2 500 au Québec. Près de 90 % des patients atteints de FK seraient porteurs d'une mutation $\Delta F508$ sur au moins 1 allèle du gène *CFTR*.
- Cette maladie affecte différents organes, dont les poumons. La majorité des décès qui surviennent sont liés à l'atteinte pulmonaire.
- Les traitements de soutien usuels de la FK incluent la physiothérapie respiratoire, des bronchodilatateurs, des anti-inflammatoires, des agents mucolytiques, des antibiotiques, des vitamines liposolubles et des préparations d'enzymes pancréatiques.
- Selon les communications reçues de patients et d'associations de patients, les symptômes de la maladie et la routine exigeante qu'elle impose altèrent de façon importante de la qualité de vie des patients et de leurs proches. Ils témoignent d'un besoin de nouvelles options de traitement pouvant améliorer la qualité de vie, réduire la fréquence des hospitalisations, réduire l'utilisation des divers traitements usuels et prolonger la survie.
- L'association ELX/TEZ/IVA est actuellement inscrite sur les listes des médicaments pour le traitement des personnes atteintes de FK âgées de 12 ans ou plus et qui présentent au moins 1 mutation $\Delta F508$ du gène *CFTR* ainsi qu'un VEMS d'au plus 90 % de la valeur prédite.
- Dans la population âgée de moins de 12 ans, l'ivacaftor est le seul modulateur de la protéine CFTR actuellement inscrit sur les listes des médicaments, mais son indication de paiement cible les patients présentant une mutation G551D du gène *CFTR*, dont la prévalence est faible au Québec. Ainsi, dans cette population, il existe un besoin de nouvelles options capables de renverser le cours de la maladie ou d'empêcher le déclin prématuré de la fonction respiratoire et d'améliorer leur qualité de vie.

Résultats cliniques – population âgée de 6 à 11 ans

- Les études cliniques portant sur l'association ELX/TEZ/IVA ont été réalisées sur des patients avec un VEMS à l'inclusion d'au moins 40 % de la valeur prédite, y compris plusieurs patients avec une fonction pulmonaire normale (ppVEMS ≥ 90 points de pourcentage). Notons qu'un enfant avec un VEMS inférieur à 40 % de la valeur prédite serait très inhabituel.
- Dans les études cliniques, les patients présentant un poids corporel inférieur à 30 kg recevaient l'association ELX/TEZ/IVA à la dose réduite de 50 %, ce qui représente la posologie recommandée dans la monographie de produit.
- Les données actuellement disponibles montrent que l'association ELX/TEZ/IVA procure des bénéfices cliniques importants sur plusieurs paramètres d'efficacité reconnus (ppVEMS, score du domaine respiratoire du CFQ-R, score-z de l'IMC selon l'âge, exacerbations pulmonaires) chez les patients homozygotes pour la mutation $\Delta F508$ et hétérozygotes pour la mutation $\Delta F508$ avec une mutation associée à une activité minimale de la protéine CFTR. Les bénéfices cliniques à court terme semblent se maintenir après 48 semaines de traitement.
- Les résultats d'analyses *post hoc* réalisées par le fabricant suggèrent une amélioration cliniquement importante du ppVEMS, du score du domaine respiratoire du CFQ-R et de l'IMC, autant chez les patients présentant un VEMS d'au plus 90 % de la valeur prédite que chez ceux présentant un VEMS supérieur à 90 % de la valeur prédite.
- Aucune donnée n'est disponible sur le traitement des patients âgés de 6 à 11 ans hétérozygotes pour la mutation $\Delta F508$ avec une mutation associée à une fonction résiduelle de la protéine CFTR ou une mutation affectant l'activation du canal. L'efficacité et l'innocuité de l'association

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

ELX/TEZ/IVA dans ces génotypes reposent sur l'extrapolation des études menées sur les patients âgés de 12 ans ou plus évaluées par l'INESSS antérieurement, ce qui semble approprié selon les experts consultés.

- Globalement, l'association ELX/TEZ/IVA est bien tolérée. Son profil d'innocuité est similaire entre les enfants et les adultes.
- Malgré des résultats d'une ampleur très appréciable sur des paramètres influençant fortement le pronostic, il persiste une incertitude quant à l'ampleur de l'effet du traitement sur la survie et la capacité des patients et des proches aidants à mener une vie plus productive et épanouissante.

Résultats cliniques – population âgée de 12 ans ou plus

- Les résultats à 6 mois d'une étude observationnelle en contexte de vie réelle suggèrent une amélioration cliniquement significative du ppVEMS et de la qualité de vie des patients présentant un VEMS initial supérieur à 90 % de la valeur prédite.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de reconnaître la valeur thérapeutique de l'association éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) chez les patients atteints de fibrose kystique, âgés de 6 ans ou plus et qui présentent une mutation $\Delta F508$ sur au moins 1 allèle du gène *CFTR*.

Motifs de la position unanime

- La valeur thérapeutique de l'association ELX/TEZ/IVA a déjà été reconnue par l'INESSS chez les patients âgés de 12 ans ou plus, présentant une mutation $\Delta F508$ sur au moins 1 allèle du gène *CFTR* et ayant un volume expiratoire maximale par seconde (VEMS) d'au plus 90 % de la valeur prédite.
- Les membres sont d'avis que l'association ELX/TEZ/IVA procure des bénéfices cliniques importants sur plusieurs paramètres reconnus (le pourcentage de la valeur prédite du VEMS, la qualité de vie, l'indice de masse corporelle [IMC], le score-z de l'IMC selon l'âge et les exacerbations pulmonaires) chez les patients âgés de 6 à 11 ans présentant une mutation $\Delta F508$ sur au moins 1 allèle du gène *CFTR*. Bien qu'aucune donnée ne soit disponible chez les patients âgés de 6 à 11 ans hétérozygotes pour la mutation $\Delta F508$ avec une mutation associée à une fonction résiduelle de la protéine CFTR ou une mutation affectant l'activation du canal, les membres estiment que l'efficacité de l'association ELX/TEZ/IVA dans ces génotypes peut être extrapolée à partir des données obtenues chez les patients âgés de 12 ans ou plus.
- Les bénéfices cliniques observés à court terme dans la population âgée de 6 à 11 ans semblent se maintenir après 48 semaines de traitement.
- Dans la population âgée de 6 à 11 ans, les résultats issus d'analyses de sous-groupe suggèrent que l'association ELX/TEZ/IVA procure une amélioration du pourcentage de la valeur prédite du VEMS (ppVEMS), de la qualité de vie et de l'IMC chez les patients présentant une fonction pulmonaire dite normale (ppVEMS supérieur à 90 points de pourcentage). Dans la population âgée de 12 ans ou plus, des données en contexte vie réelle indiquent que l'association ELX/TEZ/IVA serait efficace chez les patients présentant une fonction pulmonaire normale. Les membres sont d'avis que l'ensemble de ces données

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

permettent de soutenir l'usage de l'association ELX/TEZ/IVA dans le sous-groupe de patients ayant un VEMS d'au moins 90 % de la valeur prédite.

- Il est estimé que l'amélioration soutenue de tous les paramètres intermédiaires d'efficacité reconnus devrait se traduire à long terme par un avantage de survie, bien que l'ampleur de celui-ci soit difficile à estimer.
- Les données à court terme disponibles indiquent que l'association ELX/TEZ/IVA est bien tolérée. Son profil d'innocuité rapporté chez les enfants âgés de 6 à 11 ans est semblable à celui observé chez les patients âgés de 12 ans ou plus.
- Ce médicament pourrait combler un besoin de santé considéré comme important dans la population âgée de 6 à 11 ans, ainsi que chez les patients âgés de 12 ans ou plus ayant une fonction pulmonaire normale.
- L'association ELX/TEZ/IVA est une thérapie qui s'ajoute aux autres traitements. Les membres insistent sur la pertinence de poursuivre les traitements usuels pour la prise en charge des symptômes afin d'éviter la détérioration de la condition des patients.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti de l'association ELX/TEZ/IVA ainsi que son coût d'acquisition annuel pour le traitement des patients atteints de fibrose kystique âgés de 6 ans ou plus et présentant une mutation $\Delta F508$ sur au moins 1 allèle du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (gène CFTR) se trouvent dans le tableau suivant.

Coûts d'acquisition de l'association ELX/TEZ/IVA

Médicament	Posologie considérée ^a		Prix unitaire ^b	Coût de traitement annuel ^c
Éléxacaftor (ELX)/ tézacaftor (TEZ)/ ivacaftor (IVA) et ivacaftor (IVA), Trousses Trikafta ^{MC}	De 6 à < 12 ans et poids < 30 kg	2 comprimés de 50/37,5/25 mg d'ELX/TEZ/IVA le matin + 75 mg d'IVA au coucher	23 520 \$ par trousse de 84 comprimés (28 jours de traitement)	305 760 \$
	De 6 à < 12 ans et poids ≥ 30 kg ou ≥ 12 ans	2 comprimés de 100/50/75 mg d'ELX/TEZ/IVA le matin + 150 mg d'IVA au coucher		

a Selon la posologie recommandée dans la monographie du produit.

b Le prix de vente garanti soumis par le fabricant pour 1 trousse de 84 comprimés de ELX/TEZ/IVA 50/25/37,5 mg et d'IVA 75 mg est le même que celui d'une trousse de ELX/TEZ/IVA 100/50/75 mg et d'IVA 150 mg inscrite sur la *Liste des médicaments* (mai 2022).

c Ce calcul présume une utilisation parfaite des médicaments. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Comme relevé précédemment, l'ivacaftor seul (Kalydeco^{MC}) dispose d'une indication de paiement reconnue pour le traitement de la FK pour les patients de 6 ans ou plus, d'un poids d'au moins 25 kg et ayant une mutation G551D du gène *CFTR*. Le prix de vente garanti d'une trousse de 56 comprimés d'ivacaftor 150 mg est de 23 520 \$. Le coût de traitement annuel, à la posologie de 1 comprimé de 150 mg 2 fois par jour, est de 305 706 \$. Il est présumé que certains patients pourraient présenter à la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

fois une mutation G551D et une mutation $\Delta F508$. Conséquemment, des patients recevant actuellement l'ivacaftor seul pourraient vouloir transiter vers l'association ELX/TEZ/IVA. Compte tenu de la faible prévalence de la mutation G551D, la comparaison avec l'IVA n'est pas considérée dans les analyses de l'INESSS.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'association ELZ/TEZ/IVA, en ajout aux traitements usuels, comparativement aux traitements usuels seuls qui présentent une mutation $\Delta F508$ sur au moins 1 allèle du gène *CFTR*. Ces patients sont répartis en 4 populations différentes, définies selon les catégories de génotype.

Cette analyse pharmacoeconomique retient le même modèle de microsimulation soumis pour l'évaluation de l'efficacité du traitement des patients âgés de 12 ans ou plus ([INESSS 2021](#)). En guise de rappel sommaire, ce modèle simule le parcours de soins (exacerbations pulmonaires, greffes pulmonaires, hospitalisations et décès) en fonction des caractéristiques dynamiques des patients, comme leur ppVEMS, le score-z du poids selon l'âge ainsi que leur taux d'exacerbation pulmonaire. La progression de la maladie est principalement décrite par le déclin du ppVEMS. La simulation s'appuie notamment sur les données d'efficacité des études 106 et 116 ainsi que sur la comparaison indirecte précitée. Notons que pour les génotypes $\Delta F508$ /fonction résiduelle et $\Delta F508$ /activation du canal, elle s'appuie plutôt sur des données portant sur les patients âgés de 12 ans ou plus. L'analyse est réalisée selon la perspective sociétale.

Les patients recevant l'association ELX/TEZ/IVA sont présumés obtenir une amélioration de leur ppVEMS en 24 semaines et subir un déclin plus lent que les patients non traités par la suite. Une amélioration spontanée du poids selon l'âge ainsi qu'une amélioration du ppVEMS du fait d'une diminution du risque d'exacerbation pulmonaire sont également attendues. Un effet additif sur ces exacerbations, directement attribuable au traitement, est également attendu. Ci-dessous sont présentées et discutées l'analyse principale du fabricant ainsi que 2 analyses de scénario. Ces analyses sont suivies de celles de l'INESSS.

Analyse principale du fabricant

Population âgée de 6 à 11 ans au début du traitement

Pour les patients âgés de 6 à 11 ans, les prévalences relatives des catégories de génotype sont les suivantes :

- homozygote pour la mutation $\Delta F508$ (génotype $\Delta F508/\Delta F508$; ■ %);
- hétérozygote pour la mutation $\Delta F508$ avec mutation associée à une fonction minimale de la protéine CFTR (génotype $\Delta F508$ /fonction minimale; ■ %);
- hétérozygote pour la mutation $\Delta F508$ avec mutation affectant l'activation du canal (génotype $\Delta F508$ /activation du canal; ■ %);
- hétérozygote pour la mutation $\Delta F508$ avec mutation associée à une fonction résiduelle de la protéine CFTR (génotype $\Delta F508$ /fonction résiduelle; ■ %)

Selon le fabricant et d'après une approche probabiliste, dans les populations ayant un génotype $\Delta F508/\Delta F508$, $\Delta F508$ /fonction minimale, $\Delta F508$ /activation du canal et $\Delta F508$ /fonction résiduelle, les RCUI moyens sont respectivement estimés à ■, ■, ■ et ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

qualité (QALY gagné). En pondérant ces derniers selon la prévalence relative des populations parmi les patients âgés de 6 à 11 ans, le RCUI moyen est estimé à ■■■ \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de ■■■ à ■■■ \$/QALY gagné. Par ailleurs, pour chacun des génotypes, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de ■■■ %.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate, bien qu'elle soit renseignée par des informations moins robustes que pour les patients âgés de 12 ans ou plus. Il a relevé, à partir de l'analyse soumise par le fabricant, des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI. Conséquemment, certaines modifications ont été apportées. Celles qui ont davantage d'effet sur les résultats sont présentées plus bas :

- Adhésion au traitement : Le fabricant estime le taux d'adhésion à 80 %, sans toutefois ajuster l'efficacité attendue en conséquence. En se fondant sur l'avis d'experts consultés, l'INESSS rétablit l'adhésion attendue à 100 %, ce qui a pour effet d'augmenter les coûts de traitements.
- Échéance des brevets : Contrairement au fabricant, l'INESSS ne tient pas compte de l'échéance éventuelle des brevets portant sur l'association ELX/TEV/IVA ni, donc, de la commercialisation de versions génériques à moindre coût.
- Coûts durant les années de vie gagnées : Les résultats du fabricant excluent les coûts directs engagés durant la période de vie prolongée, notamment les coûts de traitement par l'association ELX/TEV/IVA, alors qu'ils sont inclus dans les analyses de l'INESSS.
- Valeurs d'utilité : Le fabricant applique un incrément d'utilité directement attribuable à l'usage de l'association ELX/TEZ/IVA, en plus des gains modélisés pour un ppVEMS plus élevé, pour la réduction des exacerbations pulmonaires et pour la réduction des greffes pulmonaires. L'INESSS retire cet incrément additionnel de son analyse et explore en analyse de sensibilité des valeurs d'utilité plus conservatrices, tirées des analyses de l'Institute for Clinical and Economic Review ([ICER 2020](#)). Il s'agit des mêmes valeurs retenues antérieurement en analyse de sensibilité ([INESSS 2021](#)).
- Effet direct sur les exacerbations pulmonaires : Le fabricant n'attribue aucun effet direct du traitement sur le risque d'exacerbation pulmonaire durant la période de 6 à 11 ans compte tenu du fait que les études pivots conçues pour ce groupe n'appuyaient pas l'estimation d'un rapport de risque comparativement aux patients non traités. Un effet indirect demeure modélisé par l'intermédiaire de l'amélioration du ppVEMS. Les cliniciens consultés par l'INESSS estiment toutefois fortement plausible que l'association ELX/TEZ/IVA exerce un effet direct durant cette période, de façon analogue à ce qui est observé à l'âge adulte. L'INESSS a prévu une analyse de sensibilité pour explorer cette hypothèse.

Dans la dernière évaluation d'ELX/TEZ/IVA par l'INESSS, il a été relevé que le degré de confiance au sujet de l'ampleur de l'effet thérapeutique différerait selon le génotype. Cette incertitude demeure également dans cette évaluation. En d'autres termes, l'incertitude est spécifiquement considérée pour les patients ayant une mutation $\Delta F508$ /fonction résiduelle, en raison de leur pronostic plus favorable et de la nature des données disponibles. Une analyse exploratoire avait été réalisée séparément pour ces derniers. Bien qu'une variabilité de la confiance au regard des intrants cliniques en fonction des génotypes demeure présente, l'INESSS ne juge pas opportun pour cette évaluation de séparer les résultats en différents types d'analyse. Les résultats de l'analyse sont ainsi homogénéisés au sein d'un seul RCUI.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'ajout aux soins usuels de l'association ELX/TEZ/IVA aux soins usuels seuls pour le traitement des patients de 6 à 11 ans porteurs d'au moins 1 mutation ΔF508

	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT^a				
<u>Analyse par génotype</u>				
ΔF508/ΔF508	■	■	■	■
ΔF508/fonction minimale				
ΔF508/activation du canal				
ΔF508/fonction résiduelle				
Pondéré ^b				
INESSS^a				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE)	13,20	10,40	11 291 455	1 082 650 ^c
Modifications de divers coûts				
ANALYSE DE SENSIBILITÉ : SCÉNARIO INFÉRIEUR (DÉTERMINISTE)				
Ajout au scénario de base d'un effet direct sur les exacerbations pulmonaires avant 11 ans	13,20	10,40	11 289 715	1 082 455
ANALYSE DE SENSIBILITÉ : SCÉNARIO SUPÉRIEUR (DÉTERMINISTE)				
Modulation des valeurs d'utilité dans le scénario de base	13,20	7,90	11 291 455	1 425 163

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a Pour chaque génotype, 250 profils distincts correspondant à des « patients moyens » sont simulés. Pour chacun de ces profils, 100 tirages aléatoires valeurs sont réalisés à partir de lois de probabilité pour tous les paramètres de l'analyse.

b Ces 4 résultats sont pondérés en fonction de la prévalence relative estimée de chacune des catégories de génotype.

c L'utilisation de la perspective du MSSS a un impact marginal sur les résultats.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen le plus vraisemblable est de 1 082 650 \$/QALY gagné. Selon les analyses de scénario effectuées, il varie de 1 082 455 à 1 425 163 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de 0 %.

Analyses de scénario du fabricant

Diverses analyses de scénario ont été réalisées par le fabricant. Parmi celles-ci, 2 analyses retiennent plus particulièrement l'attention de l'INESSS. Celles-ci permettent de jeter un regard plus exhaustif sur l'efficacité de l'association ELX/TEZ/IVA dans le contexte de son évaluation pour le traitement de la FK chez les personnes âgées de 6 ans ou plus par rapport à son comparateur.

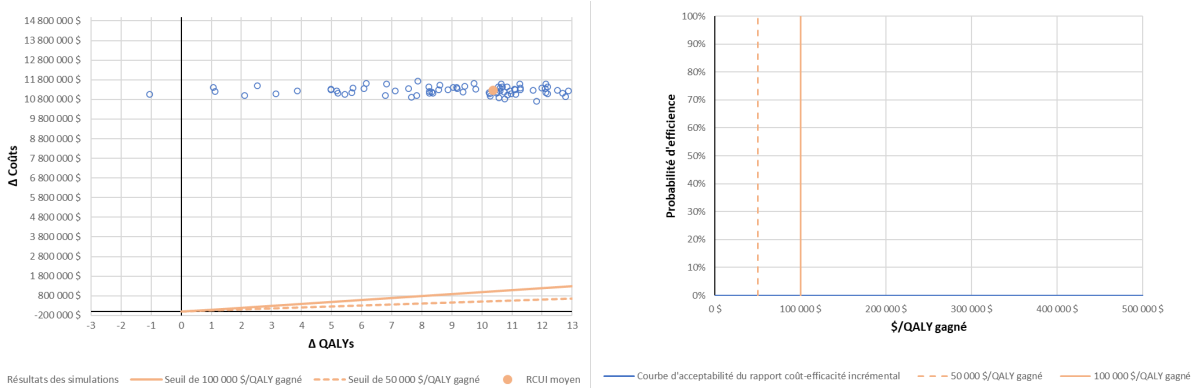
Population âgée de 6 ans ou plus au début du traitement

Le fabricant a réalisé une analyse de scénario portant sur les patients âgés de 6 ans ou plus. La distribution de l'âge des patients au moment d'établir un diagnostic suit les statistiques démographiques d'une population britannique. Notons que l'analyse probabiliste de l'INESSS s'appuie sur 250 profils de « patients moyens », comme pour les autres analyses, alors que celle du fabricant constitue une microsimulation qui simule le parcours d'un plus grand nombre de patients différents. Les modifications présentées plus haut sont également retenues pour celle-ci.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'ajout aux soins usuels de l'association ELX/TEZ/IVA aux soins usuels seuls pour le traitement des patients de 6 ans et plus porteurs d'au moins 1 mutation ΔF508

	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT – MOYENNE DES GÉNOTYPES ^a (APPROCHE PROBABILISTE) ^b				
MOYENNE DES GÉNOTYPES				
INESSS – MOYENNE DES GÉNOTYPES ^a (APPROCHE PROBABILISTE) ^b				
SCÉNARIO 6 ANS + (APPROCHE PROBABILISTE) Modifications de divers coûts	13,04	10,37	11 270 729	1 087 028 ^c



ANALYSE DE SENSIBILITÉ : SCÉNARIO INFÉRIEUR (DÉTERMINISTE) Ajout au scénario de base d'un effet direct sur les exacerbations pulmonaires avant 11 ans (déterministe)	10,60	8,90	8 618 467	966 805
ANALYSE DE SENSIBILITÉ : SCÉNARIO SUPÉRIEUR (DÉTERMINISTE) Modulation des valeurs d'utilité dans le scénario de base (déterministe)	10,60	6,30	8 618 652	1 357 355

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

- a Ces résultats sont pondérés en fonction de la prévalence relative estimée de chacune des catégories de génotype.
- b Pour chaque génotype, 250 profils de patients moyens sont simulés. Pour chacun de ces profils, 100 tirages aléatoires valeurs sont réalisés à partir de lois de probabilité pour tous les paramètres de l'analyse, et ce, pour 250 profils de patients distincts.
- c L'utilisation de la perspective du MSSS a un impact marginal sur les résultats.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen le plus vraisemblable pour cette population est de 1 087 028 \$/QALY gagné. Pour obtenir un RCUI de 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné, un prix de vente garanti inférieur d'environ 86 et 81 %, respectivement, doit être présumé.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Population âgée de 12 ans ou plus présentant un ppVEMS ≥ 90 % au début du traitement

Selon les indications de paiement actuellement reconnues, les patients âgés de 12 ans ou plus peuvent actuellement recevoir l'association ELX/TEZ/IVA à condition d'avoir un ppVEMS inférieur à 90 %. L'élargissement de l'indication pourrait impliquer que des patients avec une meilleure fonction pulmonaire pourraient dorénavant être traités. Deux analyses de scénario sont soumises par le fabricant pour bonifier l'évaluation de l'efficacité de l'association ELX/TEZ/IVA dans cette sous-population; elles s'appuient sur les hypothèses suivantes :

- Scénario 1 : Les caractéristiques de base ainsi que les effets thérapeutiques observés chez les patients âgés de 6 à 11 ans ont été utilisés pour estimer par procuration les valeurs de base des enfants de 12 ans ou plus ayant un ppVEMS supérieur à 90 %.
- Scénario 2 : Des données de sous-groupes de l'étude observationnelle HELIO (Ganapathy 2021), présentée par affiche à ce jour, ont été utilisées pour estimer l'effet sur le ppVEMS. Ainsi, une amélioration moyenne de 10,4 % du ppVEMS est postulée pour tous les génotypes. Le ppVEMS de base a également été déterminé à 90 % pour toutes les populations.

Les analyses de l'INESSS ci-dessous découlent des mêmes modifications qui ont été appliquées dans le scénario de base de l'évaluation de la population âgée de 6 à 11 ans. L'analyse de l'INESSS estime l'effet thérapeutique en s'appuyant sur les résultats de l'étude PROMISE (augmentation de 6,5 % du ppVEMS), puisque celle-ci a été publiée en détail et jugée de meilleure qualité méthodologique lors de son évaluation par l'INESSS comparativement à l'étude HELIO précitée. De plus, il a été postulé que les patients pouvaient présenter un ppVEMS supérieur ou égal à 90 % à l'amorce du traitement, plutôt que fixé à 90 %.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'ajout aux soins usuels de l'association ELX/TEZ/IVA aux soins usuels seuls pour le traitement des patients de 12 ans et plus porteurs d'au moins 1 mutation ΔF508

	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT – MOYENNE DES GÉNOTYPES ^a (APPROCHE PROBABILISTE ^b)				
SCÉNARIO 1				
SCÉNARIO 2 (ÉTUDE HELIO)				
INESSS - MOYENNE DES GÉNOTYPES ^a				
SCÉNARIO 12 ANS + (DÉTERMINISTE) Usage du scénario 2 en modulant l'effet sur le ppVEMS, ainsi que les coûts	10,60	8,00	9 343 474	1 165 304 ^c
ANALYSE DE SENSIBILITÉ : SCÉNARIO SUPÉRIEUR (DÉTERMINISTE) Modulation des valeurs d'utilité dans le scénario de base	10,60	6,30	9 343 373	1 473 811

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

- a Ces résultats sont pondérés en fonction de la prévalence relative estimée de chacune des catégories de génotype.
- b Pour chaque génotype, 250 profils de patients moyens sont simulés. Pour chacun de ces profils, 100 tirages aléatoires valeurs sont réalisés à partir de lois de probabilité pour tous les paramètres de l'analyse, et ce, pour 250 profils de patients distincts.
- c L'utilisation de la perspective du MSSS a un impact marginal sur les résultats.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen le plus vraisemblable pour cette population est de 1 165 304 \$/QALY gagné. L'analyse de scénario inférieur (les exacerbations pulmonaires avant 11 ans) ne s'applique pas à cette population. L'analyse de scénario supérieur amène le ratio à 1,4 M\$/QALY gagné.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

En raison des divers symptômes de la maladie, les patients souffrant de FK ont fréquemment recours aux services de santé et de services sociaux. Leur prise en charge est réalisée par des équipes multidisciplinaires pouvant faire appel à un nombre élevé de spécialités (pneumologie, gastro-entérologie, infectiologie, inhalothérapie, nutrition, endocrinologie, pharmacie, oto-rhino-laryngologie, génétique, psychologie/psychiatrie, travail social). En 2020, les patients canadiens atteints de FK ont été hospitalisés en moyenne de 10 (adultes) à 11 jours (enfants) et ont reçu des traitements intraveineux à domicile, en médiane, de 9 (enfants) à 11 jours (adultes) (Fibrose kystique Canada). Les hospitalisations sont principalement liées aux exacerbations pulmonaires et, dans une moindre mesure, aux obstructions intestinales. Elles sont coûteuses en raison de leur durée et du nombre important de ressources qu'elles sollicitent. Bien qu'empreints d'incertitude, les résultats d'une analyse exploratoire de l'étude 102 chez les patients âgés de 12 ans ou plus (Middleton 2019) suggèrent que l'association ELX/TEZ/IVA réduit les hospitalisations liées aux exacerbations pulmonaires, de même que les exacerbations pulmonaires nécessitant une antibiothérapie intraveineuse. Ainsi, en améliorant la condition des patients, l'association ELX/TEZ/IVA a le potentiel de réduire l'utilisation des ressources liées à la prise en charge des complications de la FK. De plus, une réduction des hospitalisations devrait concourir à une diminution de l'absentéisme, ce qui pourrait permettre aux patients et à leurs proches aidants de poursuivre leurs activités personnelles, académiques ou professionnelles.

Des données observationnelles chez les patients âgés de 12 ans ou plus suggèrent également que l'association ELX/TEZ/IVA prévient le recours à la greffe pulmonaire (O'Shea 2021, Burgel 2021). Cette procédure rétablit la fonction pulmonaire, mais s'avère lourde pour le patient, l'équipe clinique, le système de soins de santé et les proches aidants. Après la greffe, les patients doivent poursuivre certains traitements pour les symptômes de la maladie et recevoir des traitements post-transplantation pour le reste de leur vie. De plus, les risques de complications après la greffe sont importants et peuvent conduire au décès des patients à plus ou moins long terme. Par conséquent, le fait de prévenir ou de repousser la greffe pulmonaire aurait des répercussions favorables, tant sur les patients que sur le système de soins.

Notons que la diminution des hospitalisations, des exacerbations pulmonaires et du recours à la greffe, ainsi que l'amélioration de la qualité de vie sont des bénéfices ayant été considérés et valorisés dans les analyses pharmacoéconomiques de l'INESSS.

Analyse d'impact budgétaire

En guise de bref rappel, lors de l'évaluation antérieure ([INESSS 2021](#)) de l'association ELX/TEZ/IVA pour le traitement de la fibrose kystique chez les personnes âgées de 12 ans ou plus, il a été estimé que son inscription avec conditions engendrerait des coûts de 199,1 M\$ dans les 3 premières années. Cela correspondait à un total de 253 patients au terme de la 3^e année. Les analyses d'impact budgétaire présentées ci-dessous s'ajoutent à cette évaluation précédente.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Population de 6 à 11 ans

Une analyse soumise par le fabricant vise à évaluer l'incidence budgétaire d'une modification de l'indication reconnue sur les listes à l'association ELX/TEZ/IVA pour le traitement des patients atteints de FK ayant une mutation $\Delta F508$ du gène *CFTR* âgés de 6 à 11 ans. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel cumulatif de personnes admissibles au traitement (6 à 11 ans, sur 3 ans)	■, ■ et ■	69, 70 et 71
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du ELX/TEZ/IVA (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	100, 100 et 100 %
Principale provenance de ces parts de marché		
Soins de soutien	■ %	100 %
LUMA/IVA	■ %	0 %
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen par personne traitée (sur 3 ans) ^a		
ELX/TEZ/IVA	■ \$	306 810 \$
LUMA/IVA	■ \$	s. o.

ELX/TEZ/IVA : Éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor et ivacaftor; LUMA/IVA : lumacaftor/ivacaftor; s. o. : Sans objet.

a Ces coûts représentent le coût sur une année moyenne, en s'appuyant sur 365,25 jours de traitement.

Selon le fabricant, le traitement de ■ patients aurait une incidence budgétaire sur 3 ans de ■ \$ pour la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu pour la population ciblée par l'indication. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées. Plus spécifiquement, les hypothèses portant sur les parts de marché de l'association ELX/TEZ/IVA ainsi que leur provenance ont été modifiées. Selon les cliniciens consultés, le taux d'adoption de l'association ELX/TEZ/IVA dans la population ciblée sera beaucoup plus rapide que celle prévue par le fabricant. En effet, il est considéré que la population des patients âgés de 6 à 11 ans attend de pouvoir recevoir le traitement et que celui-ci serait prescrit à près de 100 % des patients admissibles dans les 3 mois suivant son inscription. Par ailleurs, l'analyse de l'INESSS ne tient pas compte de l'usage de l'association LUM/IVA, laquelle est uniquement remboursée par la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Ces modifications augmentent l'impact budgétaire.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement du Trikafta^{MC} sur la Liste de médicaments pour le traitement des patients atteints de fibrose kystique ayant une mutation $\Delta F508$ du gène *CFTR* et âgés de 6 à 11 ans (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^{a,b}	19 618 982 \$	19 948 680 \$	20 283 918 \$	59 851 580 \$
Nombre de personnes	69	70	71	71 ^c
IMPACT NET^d				
RAMQ ^{a,d}	19 667 879 \$	19 998 399 \$	20 334 472 \$	60 000 750 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^e			53 866 421 \$
	Scénario supérieur ^f			65 836 737 \$

- a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais de leur franchise et coassurance, tout comme les établissements de santé si l'usage du médicament est requis lors d'une hospitalisation.
- b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.
- d Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une population admissible inférieure de 10 %.
- f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une population admissible supérieure de 10 %.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 60 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue à l'association ELX/TEZ/IVA. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 71 patients additionnels de 6 à 11 ans seraient traités.

Population ≥ 12 ans avec un ppVEMS ≥ 90 %

Aucune analyse d'impact budgétaire n'est soumise par le fabricant pour estimer l'incidence de l'élargissement de la population admissible pour les patients âgés de 12 ans ou plus, à la suite d'une éventuelle modification du critère.

Selon l'INESSS, il est opportun d'évaluer l'incidence de l'élargissement de cette indication reconnue de paiement. Cet impact peut rapidement être estimé à partir de la dernière évaluation réalisée (INESSS 2021), dans laquelle il avait été considéré qu'environ 80 % des patients ciblés avaient un ppVEMS inférieur à 90 %. En rehaussant donc la taille de la population traitée pour tenir compte de ces 20 % additionnels, on obtient les résultats ci-dessous en termes de montant additionnel à déboursier.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement du Trikafta^{MC} sur la Liste de médicaments pour le traitement des patients atteints de fibrose kystique ayant une mutation $\Delta F508$ du gène CFTR et âgés de 12 ans ou plus dont le ppVEMS est supérieur à 90 % (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^{a,b}	12 391 746 \$	17 884 890 \$	17 884 548 \$	48 161 184 \$
Nombre de personnes	41	58	63	63 ^c
IMPACT NET^d				
RAMQ ^{a,d}	12 422 630 \$	17 929 465	17 929 122 \$	48 281 218 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^e			33 889 852 \$
	Scénario supérieur ^f			63 280 316 \$

- a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais de leur franchise et coassurance, tout comme les établissements de santé si l'usage du médicament est requis lors d'une hospitalisation.
- b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.
- d Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché plus faibles (45, 69 et 78 % plutôt que 56, 81 et 88 % sur 3 ans) et d'un taux de couverture par le RPAM plus faible (40 % plutôt que 50 %) pour des patients de 12 ans ou plus avec ppVEMS supérieur à 90 % ([INESSS 2021](#)).
- f Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché plus élevées (60, 86 et 93 % plutôt que 56, 81 et 88 % sur 3 ans) et d'un taux de couverture par le RPAM plus élevé (60 % plutôt que 50 %) pour des patients de 12 ans ou plus avec ppVEMS supérieur à 90 % ([INESSS 2021](#)).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 48,3 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue à l'association ELX/TEZ/IVA. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 63 patients additionnels de 12 ans et plus avec un ppVEMS supérieur à 90 % seraient traités.

Patients de 6 à 11 ans, et patients de 12 ans ou plus dont le ppVEMS est supérieur à 90 %

Il ressort des 2 analyses d'impact budgétaire ci-dessus que la nouvelle indication de paiement reconnue pour l'association ELX/TEZ/IVA, sur 3 ans, aurait un impact budgétaire net d'environ 108 M\$ s'ajoutant aux estimations antérieures ([INESSS 2021](#)), pour le traitement de 134 patients additionnels.

À partir de l'analyse pharmacoéconomique, il a été établi qu'un prix de vente garanti inférieur de 86 et 81 % permettrait d'atteindre un RCUI de 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné, respectivement. Lorsque ces pourcentages sont appliqués aux estimations budgétaires, il ressort que des coûts additionnels respectifs de l'ordre de 15 et 21 M\$ seraient plutôt présumés sur le budget de la RAMQ.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Valeur thérapeutique

Contexte

- Les traitements usuels de la FK incluent la physiothérapie respiratoire, des bronchodilatateurs, des anti-inflammatoires, des agents mucolytiques, des antibiotiques, des vitamines liposolubles et des préparations d'enzymes pancréatiques. L'administration quotidienne de ceux-ci représente un fardeau important pour les patients et les proches aidants. De plus, ces traitements sont compensatoires et ne peuvent pas renverser le cours de la maladie ou empêcher le déclin prématuré de la fonction respiratoire.
- Dans la population âgée de moins de 12 ans, l'IVA est le seul modulateur de la protéine CFTR actuellement inscrit sur les listes des médicaments, mais son indication de paiement cible les patients présentant une mutation G551D du gène CFTR, dont la prévalence est faible au Québec.
- L'association ELX/TEZ/IVA est actuellement inscrite sur les listes des médicaments pour le traitement des personnes atteintes de FK âgées de 12 ans ou plus et qui présentent au moins 1 mutation $\Delta F508$ du gène CFTR ainsi qu'un VEMS d'au plus 90 % de la valeur prédite.
- Chez les enfants âgés de moins de 12 ans atteints de FK, il existe un besoin de nouvelles options capables d'atteindre efficacement les objectifs thérapeutiques ciblés et d'améliorer leur qualité de vie.

Résultats cliniques – population 6 à 11 ans

- Les données issues de 2 études de phase III montrent l'efficacité de l'association ELX/TEZ/IVA sur plusieurs paramètres d'efficacité reconnus (ppVEMS, qualité de vie, score-z de l'IMC selon l'âge, exacerbations pulmonaires). Les bénéfices cliniques à court terme se maintiennent après 48 semaines de traitement.
- Les résultats des analyses de sous-groupes suggèrent que Trikafta^{MC} procure des bénéfices sur la fonction pulmonaire, autant chez les patients présentant un VEMS d'au plus 90 % de la valeur prédite que chez ceux présentant un VEMS supérieur à 90 % de la valeur prédite.
- Globalement, l'association ELX/TEZ/IVA est bien tolérée.

Résultats cliniques – population 12 ans ou plus

- Les résultats à 6 mois d'une étude observationnelle en contexte de vie réelle suggèrent une amélioration cliniquement significative du ppVEMS et de la qualité de vie des patients présentant un VEMS initial supérieur à 90 % de la valeur prédite.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le coût annuel de traitement par l'association ELX/TEZ/IVA est d'environ 300 000 \$ et serait engagé de façon récurrente aussi longtemps que le patient demeure admissible et qu'il souhaite le poursuivre. Il est attendu que ce coût s'applique à la quasi-totalité des patients durant plusieurs années. Il s'ajoute à celui des traitements usuels.
- Des analyses pharmacoéconomiques sur 3 populations différentes ont été réalisées, comparativement aux soins usuels seuls; les résultats sont les suivants :
 - Population de patients âgés de 6 à 11 ans :
 - L'association ELX/TEZ/IVA serait associée à un RCUI de 1 082 650 \$/QALY gagné.
 - Population de patients de 12 ans ou plus dont le ppVEMS est supérieur à 90 % :
 - L'association ELX/TEZ/IVA serait associée à un RCUI de 1 165 304 \$/QALY gagné.
 - Population de patients de 6 ans ou plus :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- L'association ELX/TEZ/IVA serait associée à un RCUI 1 087 028 \$/QALY gagné.
- Ces RCUI résultent de pondération des divers génotypes possibles. Notons que la qualité de la preuve et la robustesse de l'estimation ne sont pas uniformes pour tous les génotypes, ni pour toutes les populations, compte tenu de la variabilité de la disponibilité et de la qualité des données disponibles. Ces résultats s'appuient sur une prédiction des bénéfices à très long terme en se fondant principalement sur la variation du ppVEMS.
- Il est estimé que seule une baisse de prix de 86 ou 81 %, à partir du scénario de base évalué pour les patients âgés de 6 ans ou plus, permettrait d'atteindre un RCUI de 50 000 ou de 100 000 \$/QALY gagné.

Conséquences de l'inscription du médicament sur les listes sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et de services sociaux

Effet du médicament sur la santé de la population

- En améliorant la fonction pulmonaire, la qualité de vie et l'état nutritionnel des patients, de même qu'en réduisant l'incidence des exacerbations pulmonaires, l'association ELX/TEZ/IVA pourrait réduire l'utilisation des ressources liées à la prise en charge des complications de la FK. La réduction des hospitalisations devrait concourir à une diminution de l'absentéisme, ce qui pourrait permettre aux patients et à leurs proches aidants de poursuivre leurs activités personnelles, académiques ou professionnelles.
- La prévention du recours à la greffe observée dans la population âgée de 12 ans ou plus produirait des répercussions favorables, tant sur les patients que sur le système de soins.

Impact budgétaire

- L'impact budgétaire net total sur le budget de la RAMQ serait estimé à 108 M\$ sur 3 ans, et ce, pour le traitement de 134 patients additionnels. Il s'ajoute à celui estimé lors de son évaluation précédente qui était de 199,1 M\$.
- Cette incidence serait plutôt de 15 à 21 M\$, selon qu'une réduction du prix de 86 ou 81 % aurait lieu, respectivement.

Capacité organisationnelle

- Compte tenu de l'organisation actuelle du système au regard de la FK, bien que l'utilisation du Trikafta^{MC} auprès de l'ensemble des patients admissibles puisse nécessiter des suivis additionnels, son introduction n'entraînerait pas de pression importante sur le système.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Trikafta^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des patients âgés de 6 ans ou plus atteints de fibrose kystique et qui présentent une mutation $\Delta F508$ sur au moins 1 allèle du gène *CFTR*. Cette décision comprend :

- la modification de l'indication reconnue pour le paiement pour y inclure la population âgée de 6 à 11 ans, de même que les patients âgés de 12 ans ou plus ayant une fonction pulmonaire normale;
- et
- l'inscription d'une nouvelle teneur de Trikafta^{MC} pour le traitement des enfants âgés de 6

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

à 11 ans ayant un poids corporel inférieur à 30 kg.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- La valeur thérapeutique de l'association ELX/TEZ/IVA a déjà été reconnue par l'INESSS chez les patients âgés de 12 ans ou plus, présentant une mutation $\Delta F508$ sur au moins 1 allèle du gène *CFTR* et ayant un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) d'au plus 90 % de la valeur prédite.
- Les membres du comité sont d'avis que l'association ELX/TEZ/IVA procure des bénéfices cliniques significatifs sur tous les paramètres d'efficacité reconnus chez les patients âgés de 6 à 11 ans atteints de FK et présentant au moins 1 mutation $\Delta F508$ du gène *CFTR*. Ces bénéfices semblent se maintenir après 48 semaines de traitement.
- Les membres estiment que les bénéfices que procure l'association ELX/TEZ/IV devraient se traduire en gain de survie globale, bien que l'ampleur de celui-ci soit difficile à quantifier.
- Dans la population âgée de 6 à 11 ans, les résultats issus d'analyses de sous-groupe suggèrent que l'association ELX/TEZ/IVA procure une amélioration du pourcentage de la valeur prédite du VEMS (ppVEMS), de la qualité de vie et de l'IMC chez les patients présentant une fonction pulmonaire dite normale (ppVEMS supérieur à 90 points de pourcentage). Dans la population âgée de 12 ans ou plus, des données en contexte vie réelle indiquent que l'association ELX/TEZ/IVA serait efficace chez les patients présentant une fonction pulmonaire normale. Les membres sont d'avis que l'ensemble de ces données permettent de soutenir l'usage de l'association ELX/TEZ/IVA dans le sous-groupe de patients ayant un VEMS d'au moins 90 % de la valeur prédite.
- Les données à court terme disponibles indiquent que l'association ELX/TEZ/IVA est bien tolérée. Son profil d'innocuité rapporté chez les enfants âgés de 6 à 11 ans est semblable à celui observé chez les patients de 12 ans ou plus.
- Les témoignages des patients et des représentants d'associations de patients permettent de reconnaître un très grand besoin de santé dans la population âgée de 6 à 11 ans, ainsi que chez les patients âgés de 12 ans ou plus ayant une fonction pulmonaire normale. L'association ELX/TEZ/IVA représente une grande avancée et répondrait davantage à ce besoin que tout autre médicament actuellement sur le marché.
- Les membres estiment que l'association ELX/TEZ/IVA pourrait réduire l'utilisation des ressources liées à la prise en charge des complications de la FK. Une réduction des hospitalisations devrait concourir à une diminution de l'absentéisme, ce qui pourrait permettre aux patients et à leurs proches aidants de poursuivre leurs activités personnelles, académiques ou professionnelles.
- Le prix des trousse de l'association ELX/TEZ/IVA est toujours considéré comme très élevé et déraisonnable aux yeux des membres. Des inquiétudes ont été relevées par ces derniers quant à l'impact financier à long terme compte tenu du fait que les patients recevront vraisemblablement ce traitement pour toute leur vie.
- Cette association est aussi toujours non efficiente pour le système de santé, selon les membres, en dépit de la reconnaissance d'effets bénéfiques attendus, comme la réduction des exacerbations pulmonaires, des greffes ainsi que des décès. Une atténuation

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

importante du fardeau économique serait ainsi attendue pour permettre le remboursement de ces nouvelles populations.

- L'impact budgétaire net escompté sur 3 ans est également considéré comme élevé. Il s'ajoute à celui précédemment estimé. Les membres sont également préoccupés par l'impact budgétaire au-delà des 3 premières années suivant la modification des critères de remboursement.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de ELX/TEZ/IVA pour le traitement de la fibrose kystique constituerait une décision responsable, juste et équitable si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, et coll.** Triple Therapy for Cystic Fibrosis *Phe508del*-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med.* 2021 Aug 26;385(9):815-25.
- **Burgel PR, Durieu I, Chiron R, et coll.** Rapid improvement after starting elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;18:18.
- **Edmondson C, Course CW, Doull I.** Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators for cystic fibrosis: a new dawn? *Arch Dis Child* 2021;106(10):941-5.
- **Fibrose kystique Canada.** Rapport de données annuel du Registre Canadien sur la Fibrose Kystique. 2020. Disponible à <https://www.cysticfibrosis.ca/registry/RapportsDeDonneesAnnuel2020.pdf>.
- **Ganapathy V, Bailey E, Mortimer K, et coll.** Real-world clinical effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: interim results from the HELIO study. North American Cystic Fibrosis Conference (virtuel), 2-5 November 2021.
- **Gouvernement du Québec.** Santé; Fibrose kystique. [En ligne. Page consultée le 28 avril 2022]: <https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/a-z/fibrose-kystique>.
- **Griese M, Costa S, Linnemann RW, et coll.** Safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for 24 weeks or longer in people with cystic fibrosis and one or more *F508del* Alleles: Interim results of an open-label phase 3 clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203(3):381-5.
- **Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et coll.** Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the *F508del* mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394(10212):1940-8.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Trikafta^{MC}-Traitement de la fibrose kystique. Québec. Qc :INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2021/Trikafta_2021_08.pdf.
- **Mall M, Brugh R, Gartner S, et coll.** Wirksamkeit und Sicherheit von ELX/TEZ/IVA bei Kindern mit CF, die heterozygot für *F508del* und eine Minimalfunktionsmutation sind: eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-IIIb-Studie. Deutsche Mukoviszidose Tagung (digital), 19-20 november 2021.
- **Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et coll.** Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single *Phe508del* allele. *N Engl J Med* 2019;381(19):1809-19.
- **Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL, et coll.** Clinical effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: a clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(5):529-39.
- **O'Shea KM, O'Carroll OM, Carroll C, et coll.** The efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease. *Eur Respir J* 2021;57(2):2003079.
- **Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, et coll.** Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *Chest* 2009;135(6):1610-8.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Ratjen F, Escobar H, Gaffin JM et coll.** Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 years of age and older with cystic fibrosis and at least one F508del allele: interim results from a phase 3, open-label extension study (VX19-445-107). North American Cystic Fibrosis Conference (virtual), 2-5 November 2021.
- **Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, et coll.** Cystic fibrosis. Lancet 2021;397(10290):2195-211.
- **Sly PD, Brennan S, Gangell C, et coll.** Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. Am J Respir Crit Care Med 2019;180 (2):146-52.
- **Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, et coll.** Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. Lancet Respir Med. 2022;10(3):267-77.
- **Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, et coll.** A phase 3 open-label study of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis and at least one *F508del* allele. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(12):1522-32.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).