

KALYDECO^{MC} – Fibrose kystique

JUIN 2015

Marque de commerce : Kalydeco
Dénomination commune : Ivacaftor
Fabricant : Vertex
Forme : Comprimé
Teneur : 150 mg

Avis de refus (Mutation G551D)

Avis de refus - Valeur thérapeutique (Mutations G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R ou G970R)

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'ivacaftor est un potentialisateur de la protéine transmembranaire *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) responsable du transport du chlore et de l'hydratation des sécrétions dans plusieurs organes. Près de 2 000 mutations du gène CFTR ont été répertoriées. Selon leur nature, elles peuvent avoir un effet sur la synthèse, la dégradation ou le fonctionnement de la protéine CFTR. La fibrose kystique se caractérise par une série de phénomènes inflammatoires, infectieux et immunologiques entretenus par la présence de bouchons muqueux. L'ivacaftor, en restaurant les fonctions d'ouverture de la protéine CFTR, favorise le transport du chlore et pourrait permettre une meilleure hydratation des sécrétions. L'ivacaftor est indiqué « pour le traitement de la fibrose kystique chez les patients âgés de 6 ans ou plus qui présentent une des mutations suivantes du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR) : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R ou G970R ». Il s'agit du premier médicament ciblant spécifiquement la protéine défectueuse responsable de la fibrose kystique. D'autres traitements médicamenteux qui agissent sur les symptômes de la maladie sont inscrits sur les listes de médicaments, parfois selon certaines conditions. Parmi ceux-ci, on compte des antibiotiques, des bronchodilatateurs, des anti-inflammatoires ainsi que des agents favorisant l'élimination des sécrétions bronchiques. Il s'agit de la deuxième évaluation de Kalydeco^{MC} pour la mutation G551D et de la première évaluation pour les autres mutations par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Juin 2013 [Avis de refus \(Mutation G551D\)](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, l'étude KONNECTION (De Boeck 2014) ainsi que l'étude de prolongation PERSIST (McKone 2014) sont retenues pour évaluer la valeur thérapeutique de l'ivacaftor.

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

Mutations G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R et G970R

KONNECTION est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu réalisé en deux phases chez 39 patients porteurs de l'une des mutations de classe III du gène CFTR qui ne soit pas la mutation G551D (G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R ou G970R). Cette étude avait pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ivacaftor par rapport à celles d'un placebo dans cette population de patients. Le VEMS de départ des sujets inclus à l'étude devait être supérieur ou égal à 40 % de la valeur prédite. La première phase, qui prévoyait un chassé-croisé, visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ivacaftor, administré à raison de 150 mg toutes les 12 heures par rapport à celles d'un placebo. Chacune des deux séquences de traitement était d'une durée de 20 semaines et prévoyait deux périodes de traitement (l'une sous ivacaftor, l'autre sous placebo) de 8 semaines séparées d'une période de *washout* de 4 semaines. Le paramètre d'évaluation principal lors de la première phase était la variation du VEMS après 8 semaines de traitement avec l'ivacaftor. La seconde phase était ouverte; d'une durée de 16 semaines et consistait en l'administration d'ivacaftor à raison de 150 mg deux fois par jour. Les traitements habituels, à l'exception de la solution saline hypertonique, pouvaient être poursuivis.

Principaux résultats de la phase 1 de l'étude KONNECTION (De Boeck 2014)

Paramètres d'évaluation : Résultats par rapport aux valeurs initiales	Ivacaftor n = 39	Placebo n = 39	Différence (IC 95 % ^a) Valeur p
EFFET SUR LA FONCTION RESPIRATOIRE (VEMS)^b			
Variation du % de valeur prédite du VEMS ^b	7,5 %	-3,2 %	10,7 % (7,3 à 14,1) p < 0,0001
AUTRES PARAMÈTRES			
Variation de l'IMC ^c (kg/m ²)	0,7	0,02	0,7(0,34 à 0,99) p < 0,0001
Variation du chlore dans la sueur (en mmol/l)	-52,3	-3,1	-49,2 (-57,0 à -41,4) p < 0,0001
Variation du score du domaine respiratoire du CFQ-R ^d (en points)	8,9	-0,7	9,6 (4,5 à 14,7) p = 0,0004

a Intervalle de confiance à 95 %

b Volume expiratoire maximal en une seconde

c Indice de masse corporelle

d Le *Cystic Fibrosis Questionnaire – revised* est un outil validé de mesure de la qualité de vie. Un des domaines évalue les symptômes respiratoires sur une échelle de 100. L'augmentation du score indique que la qualité de vie s'améliore.

Les résultats de cette étude démontrent que l'ivacaftor procure une augmentation statistiquement significative du VEMS, un indicateur de la fonction respiratoire. Son utilisation est aussi associée à une prise de poids et à une amélioration de la fonction de la protéine CFTR démontrée par la diminution de la concentration de chlore dans la sueur. Les résultats de la phase ouverte de traitement montrent que la variation absolue du VEMS après 24 semaines de traitement consécutives avec l'ivacaftor pour les patients de la séquence 2 (n = 18) est de 13,5 % (IC95 % :-6,9 à 36,5). L'amélioration du score sur le domaine respiratoire du *Cystic Fibrosis Questionnaire – revised* (CFQ-R), un questionnaire de qualité de vie validé et adapté à la population à l'étude, est supérieure à 4 points, seuil correspondant généralement à une réponse clinique significative (Quittner 2009).

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

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement par l'ivacaftor sont les exacerbations pulmonaires (23,7 %) et la toux (15,8 %); ils sont moins nombreux que lorsqu'un placebo est administré (29,7 % et 18,9 %, respectivement). Le profil d'innocuité de l'ivacaftor constaté pendant la première phase de l'essai se maintient dans la seconde.

Cette étude jugée de qualité méthodologique acceptable compte tenu de la rareté de la condition visée comporte toutefois plusieurs limites :

- Lorsque les patients reçoivent le placebo, leur VEMS diminue de 3,2 % en 8 semaines, ce qui est une réduction plus importante que ce qui serait normalement attendu (0,1 % à 2,5 % par année selon la vulnérabilité des patients (Fibrose kystique Canada 2014)). En comparaison, le VEMS des sujets ayant reçu le placebo dans les essais STRIVE (Ramsey 2011) et ENVISION (Davies 2013) n'a pas varié de façon significative en 48 semaines.
- La fonction respiratoire des sujets inclus à l'étude est peu altérée; le VEMS de départ des participants est de 78,4 % en moyenne, ce qui entache la validité externe des résultats obtenus car, de l'avis des experts consultés, cette population n'est pas représentative de celle qui serait traitée au Québec.
- Il existe une hétérogénéité importante quant aux bénéfices procurés par l'ivacaftor sur la fonction respiratoire tant entre les sous-groupes de patients selon les mutations qu'entre les sujets de chaque sous-groupe. Les résultats observés chez les sujets porteurs de la mutation G970R ne se distinguent pas de ceux obtenus lorsqu'un placebo est administré.
- La qualité de vie des participants n'a été évaluée que pour le domaine respiratoire du *Cystic Fibrosis Questionnaire – revised* (CFQ-R).

Ces limites sont jugées très importantes par l'INESSS. Ainsi, la grande incertitude dont sont empreintes les données actuellement disponibles fait en sorte que l'INESSS ne peut pas statuer de façon formelle sur l'efficacité de l'ivacaftor chez les patients porteurs de l'une des mutations suivantes : G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R ou G970R.

Mutation G551D

Lors de la première évaluation, la valeur thérapeutique de l'ivacaftor a été reconnue pour le traitement des patients atteints de fibrose kystique et porteurs de la mutation G551D. Cela était basé sur les données provenant notamment des études STRIVE et ENVISION. Celles-ci ont permis de conclure que l'utilisation de l'ivacaftor, à raison d'une dose de 150 mg administrée toutes les 12 heures, est associée à une augmentation cliniquement significative du VEMS, à une amélioration de la fonction de la protéine CFTR objectivée par la diminution de la concentration de chlore dans la sueur, à une diminution du nombre d'exacerbations pulmonaires ainsi qu'à une prise de poids. Leurs résultats démontrent également que le traitement par l'ivacaftor s'accompagne d'une modeste amélioration de la qualité de vie.

Les résultats d'une analyse intérimaire à 96 semaines de l'essai PERSIST (McKone 2012), étude de prolongation de STRIVE et ENVISION, à devis ouvert montrent que les bénéfices cliniques et le profil d'innocuité observés dans les deux essais pivots persistent jusqu'à 96 semaines de traitement.

Dans la présente évaluation, la publication de McKone (2014) rapporte les résultats à 144 semaines de l'étude PERSIST. Ses résultats montrent que les bénéfices cliniques obtenus avec l'ivacaftor persistent au cours de toute la période de suivi. Aucun événement inattendu ne

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).

s'est manifesté en ce qui a trait à l'innocuité. L'incidence élevée d'infections des voies respiratoires supérieures persiste. Enfin, aucune donnée permettant d'apprécier les bénéfices de l'ivacaftor sur la mortalité n'est encore disponible. Ces données de prolongation ne viennent donc pas modifier l'avis de l'INESSS à l'égard de la valeur thérapeutique de l'ivacaftor, qui est ainsi toujours reconnue pour les patients porteurs d'une mutation G551D du gène CFTR.

Besoin de santé

La fibrose kystique est une maladie héréditaire grave, chronique et évolutive résultant d'une anomalie de la protéine transmembranaire CFTR. Cette protéine est présente dans plusieurs organes et sa dysfonction entraîne notamment des troubles pancréatiques, gastro-intestinaux et des sinus. La diminution de l'espérance de vie des personnes souffrant de fibrose kystique est attribuable aux symptômes pulmonaires. En restaurant l'activité de la protéine CFTR, l'ivacaftor est le premier médicament à agir directement sur la protéine défectueuse à l'origine des symptômes de la maladie alors que les thérapies usuelles n'agissent que sur la symptomatologie, respiratoire le plus souvent. Le besoin de santé des patients atteints de fibrose kystique, quelles que soient les mutations, réside dans l'amélioration de la fonction respiratoire et de la qualité de vie, la réduction des complications et l'allongement de la survie. L'amélioration des symptômes liés aux perturbations extra-pulmonaires constitue également un besoin.

Concernant les patients porteurs des mutations G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R ou G970R, les données évaluées ne permettent pas de croire que l'ivacaftor comblerait leur besoin de santé.

En ce qui concerne la population de patients porteurs de la mutation G551D, aucune donnée ne permet actuellement d'évaluer l'effet d'un traitement avec l'ivacaftor sur la progression de la maladie, la mortalité, le recours aux greffes pulmonaires ou la possibilité d'interrompre certains traitements. De plus, bien que la protéine CFTR soit présente dans plusieurs organes, rien ne laisse penser que l'ivacaftor pourrait avoir un effet sur la symptomatologie extra-pulmonaire associée à la fibrose kystique. Les études cliniques réalisées chez ces patients démontrent toutefois l'effet bénéfique de l'ivacaftor sur des facteurs prédictifs de la mortalité tels que le VEMS, le poids et le nombre d'exacerbations pulmonaires, ce qui porte à croire que son usage pourrait améliorer l'espérance de vie de certains patients. En outre, en dépit d'une incidence élevée d'infections des voies respiratoires supérieures, il apparaît que le médicament est bien toléré et qu'il n'altère pas négativement la qualité de vie des patients. Ainsi, l'ivacaftor pourrait partiellement combler le besoin de santé des patients porteurs de la mutation G551D.

En conclusion, l'opinion de l'INESSS à l'égard de la valeur thérapeutique de Kalydeco^{MC} pour les patients porteurs de la mutation G551D est toujours favorable. Toutefois, les données portant sur l'évaluation de Kalydeco^{MC} pour les patients porteurs des mutations G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R ou G970R comportent trop de limites pour que l'INESSS puisse reconnaître la valeur thérapeutique de celui-ci pour ces mutations.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Mutation G551D

Le coût mensuel du traitement avec l'ivacaftor, administré à raison de 150 mg deux fois par jour, est de 25 200 \$. Ce coût s'ajoute à celui des traitements usuels de la fibrose kystique.

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité non publiée est soumise par le fabricant. Elle a pour objectif de comparer l'ivacaftor en association avec les traitements usuels comparativement aux traitements usuels employés seuls, chez des patients atteints de fibrose kystique âgés de 6 ans ou plus et porteurs de la mutation G551D ainsi que de l'une ou l'autre des 9 mutations du gène CFTR. Cette étude est basée sur le modèle pharmacoéconomique soumis lors de l'évaluation précédente, avec certaines modifications dont les suivantes : l'attribution d'un déclin du VEMS plus important chez la population non traitée ainsi que des valeurs d'utilité et un taux d'observance nouveaux. Le modèle présente les caractéristiques suivantes :

- un gain de survie est estimé à partir des courbes de survie historiques de la maladie ainsi que sur la base des résultats d'une étude (Liou 2001) qui a démontré une relation possible entre la réduction de trois facteurs de risque (l'amélioration du VEMS, l'augmentation du poids ainsi que la diminution du nombre d'exacerbations) et la diminution du risque de décès;
- un horizon temporel à vie (jusqu'à 80 ans);
- les données d'efficacité de l'ivacaftor provenant des études STRIVE et ENVISION. Les autres hypothèses relatives à la survie des patients atteints de fibrose kystique non traités par l'ivacaftor reposent sur les courbes de survie historiques canadiennes des patients (*Canadian CF Patient Registry Report*);
- des valeurs d'utilité colligées au moyen d'un questionnaire *EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire 5L (EQ-5D-5L)* auprès de médecins traitant la fibrose kystique en [REDACTED] pour chaque stade de la maladie, qui est mesuré par le VEMS (normal, léger, modéré, grave);
- une perspective d'un ministère de la santé, dans laquelle sont considérés les coûts directs en soins de santé et en médicaments. De plus, une perspective sociétale, dans laquelle les coûts reliés aux pertes de productivité sont ajoutés, a été incluse. Les données proviennent principalement de deux études canadiennes ayant permis de documenter les coûts de traitement de la maladie (Guerrière 2006, Johnson 1999). Le coût de traitement avec l'ivacaftor est considéré dans son entièreté jusqu'à l'expiration de son brevet en 2026; par la suite, le coût supposé pour les versions génériques est de 18 % de celui de la version originale;
- un taux d'observance de [REDACTED] % a été considéré par le fabricant dans le calcul du coût de traitement, ce qui reflète les données d'utilisation [REDACTED].

Les résultats de l'analyse coût-utilité pour la population regroupant l'ensemble des mutations s'avèrent semblables à ceux associés à la population de l'étude KONNECTION. Ainsi, il a été supposé que les ratios de la population regroupant l'ensemble des mutations seraient semblables à ceux des sujets porteurs de la mutation G551D.

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

- Selon l'opinion d'experts, le déclin du VEMS considéré chez la population non traitée est plus important que celui observé dans la pratique. Dans l'analyse de l'INESSS, il a été diminué, ce qui réduit le gain en survie, avant actualisation, de ■■■ ans à 12 ans.
- Les valeurs d'utilité de Gee (2002), que l'INESSS considère encore comme étant les plus représentatives de la qualité de vie des patients ciblés, sont retenues. Selon des experts, les valeurs d'utilité colligées auprès de médecins sont sous-estimées pour les patients avec un VEMS modéré ou grave.
- La prise en compte d'un coût inférieur pour les éventuelles versions génériques du médicament, à la suite de l'expiration de son brevet, n'est pas anticipée. Considérer le coût des versions génériques contribue à une sous-estimation significative du coût total en médicament.
- La valeur du VEMS moyen au début du suivi est diminuée à 60 %, ce qui correspond davantage à l'atteinte des patients qui seront traités avec l'ivacaftor dans la pratique clinique.

À la suite des modifications précédentes, l'INESSS estime que le ratio coût-utilité pourrait varier entre 1 M \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) à 2 M \$/QALY gagné selon qu'une perspective sociétale ou d'un ministère de la santé est adoptée. Comme mentionné lors de l'évaluation antérieure, l'effet du médicament sur la survie, par extrapolation des bénéfices sur les facteurs de risque qui seraient maintenus à long terme, ainsi que la durée réelle moyenne du gain en survie qui en découlerait le cas échéant, sont des sources d'incertitude importantes dans ce modèle. Par ailleurs, dans l'analyse effectuée selon une perspective sociétale, les coûts indirects sont constants peu importe la gravité de la fibrose kystique, ce qui est questionnable. Compte tenu des incertitudes et de son coût élevé, l'INESSS est d'avis que l'ivacaftor ne constitue pas une option de traitement efficiente et qu'il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour les patients porteurs de la mutation G551D.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Mutation G551D

Outre les considérations avancées dans la section traitant du besoin de santé, certains autres éléments d'information ont été considérés. L'effet bénéfique de l'ivacaftor sur des facteurs prédictifs de la mortalité tels que le VEMS, le poids et le nombre d'exacerbations pulmonaires pourrait se traduire par un accroissement de l'espérance de vie de certains patients. L'amélioration de la fonction pulmonaire et la diminution du nombre d'exacerbations pulmonaires associées à son utilisation pourraient s'accompagner d'une réduction des hospitalisations ou du recours à certains traitements médicamenteux. Ainsi, bien que cette hypothèse ne soit actuellement pas supportée par des données probantes, l'usage de l'ivacaftor pourrait avoir des répercussions positives sur le système de santé.

Les bénéfices mesurés à l'aide du CFQ-R témoignent d'une amélioration modeste de la qualité de vie. Une incertitude importante persiste donc quant à l'effet de l'ivacaftor sur la qualité de vie perçue par les patients. Enfin, seules des études à plus long terme permettront de confirmer si le traitement avec l'ivacaftor aura des répercussions positives sur la survie, sur l'utilisation d'autres ressources en santé et sur la qualité de vie des patients porteurs de la mutation G551D.

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

En conclusion, l'INESSS a pris en compte chacun des aspects prévus à la loi et a examiné plusieurs considérations éthiques. Cependant, dans un souci constant d'assurer la pérennité du régime général d'assurance médicaments, et même après avoir tenu compte de la gravité de la maladie et de la rareté de la population actuellement ciblée, il juge que le prix de l'ivacaftor, tel que soumis par le fabricant, est excessif. Recommander l'inscription de Kalydeco^{MC} à ce prix exigerait de soustraire ce médicament à la cohérence globale du système d'évaluation des médicaments au Québec. Ainsi, dans le contexte actuel, l'INESSS estime ne pouvoir formuler de recommandation favorable concernant l'ivacaftor.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

Mutation G551D

- L'ivacaftor procure une augmentation cliniquement significative du VEMS. Son utilisation est aussi associée à une prise de poids, à une amélioration de la fonction de la protéine CFTR, à une réduction du nombre d'exacerbations pulmonaires ainsi qu'à une modeste amélioration de la qualité de vie.
- Bien que l'incidence accrue d'infections des voies respiratoires supérieures persiste à long terme, l'ivacaftor présente un profil d'innocuité favorable. Les bénéfices observés persistent jusqu'à 144 semaines de traitement sans modification du profil d'innocuité.
- En raison de ses effets positifs sur certains facteurs prédictifs de la mortalité, l'ivacaftor pourrait en partie combler le besoin de santé des patients porteurs de la mutation G551D.
- L'amélioration de la fonction respiratoire procurée par l'ivacaftor chez ces patients pourrait concourir à réduire le risque d'hospitalisations ainsi que le recours à certaines thérapies coûteuses.
- Il existe une importante incertitude quant à l'amélioration de la qualité de vie procurée par l'ivacaftor.
- Le coût mensuel du traitement avec l'ivacaftor, administré à raison de 150 mg toutes les 12 heures, est de 25 200 \$. L'ivacaftor s'ajoute aux traitements usuels de la fibrose kystique.
- Le ratio coût-utilité pourrait dépasser 1 M \$/QALY gagné selon la perspective sociétale. Notons que ce ratio est empreint d'incertitude.
- L'ivacaftor représente une avancée importante dans le traitement de la fibrose kystique mais cela ne peut justifier le coût extrêmement élevé.

Mutations G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R et G970R

- L'efficacité de l'ivacaftor est appuyée par une seule étude clinique portant sur 39 patients. Celle-ci comporte des limites jugées trop importantes (petit échantillon, hétérogénéité importante, population peu représentative de celle qui serait traitée au Québec, etc.) pour reconnaître la valeur thérapeutique de l'ivacaftor pour les patients porteurs de ces mutations.
- Les données évaluées ne permettent pas de croire que l'ivacaftor comblerait le besoin de santé chez les patients porteurs de ces mutations.

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Kalydeco^{MC} sur les listes de médicaments pour les patients porteurs des mutations G1244E, G1349D, G178R, G551S,

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

S1251N, S1255P, S549N, S549R ou G970R, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

De plus, en tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Kalydeco^{MC} sur les listes de médicaments pour les patients porteurs de la mutation G551D.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, et coll.** Efficacy and Safety of Ivacaftor in Patients Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis with a G551D Mutation. *Am J Respir Crit Care Med.* [En ligne. Page publiée le 4 avril 2013] DOI : 10.1164/rccm.201301-0153OC.
- **De Boeck K, Munck A, Walker S, et coll.** Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros.* 2014. 13(6):674-80.
- **de Boer K, Vandenneem KL, Tullis E, et coll.** Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*, 2011. 66(8): p. 680-5.
- **Fibrose kystique Canada.** Rapport annuel 2012 du registre canadien sur la fibrose kystique. 2014. <http://www.cysticfibrosis.ca/wp-content/uploads/2014/03/Canadian-CF-Registry-2012-FRENCH-FINAL-FOR-WEB.pdf> [page consultée le 9 février 2015]
- **Gee L, Abbott J, Conway SP, et coll.** Validation of the SF-36 for the assessment of quality of life in adolescents and adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2002;1(3):137-45.
- **Guerriere DN, Tullis E, Ungar WJ, et coll.** Economic burden of ambulatory and home-based care for adults with cystic fibrosis. *Treatments in Respiratory Medicine* 2006;5:351-9.
- **Johnson JA, Connolly MA, Jacobs P, et coll.** Cost of care for individuals with cystic fibrosis: a regression approach to determining the impact of recombinant human DNase. *Pharmacotherapy* 1999;19(10):1159-66.
- **Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, et coll.** Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr*, 2007. 151(2): p. 134-9, 139 e1.
- **Liou TG, Adler FR, FitzSimmons SC, et coll.** Predictive 5-Year Survivorship Model of Cystic Fibrosis. *Am J Epidemiol.* 2001;153:345-52.
- **McKone EF, Li H, Rodriguez S, et coll.** Long-Term Safety and Efficacy of Ivacaftor in Patients With Cystic Fibrosis Who Have the G551D-CFTR Mutation. *North American Cystic Fibrosis Conference, Orlando, USA, 2012.*
- **McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, et coll.** Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med.* 2014;2 (11):902-10.
- **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.
- **Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et coll.** A CFTR Potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011;365:3663-72.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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