

ORKAMBI^{MC} – Fibrose kystique

OCTOBRE 2016

Marque de commerce : Orkambi

Dénomination commune : Lumacaftor/ivacaftor

Fabricant : Vertex

Forme : Comprimé

Teneur : 200 mg – 125 mg

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Orkambi^{MC} sur les listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la fibrose kystique chez les patients qui sont homozygotes pour la mutation *F508del* du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

À l'intention du public

La fibrose kystique (FK) est une maladie héréditaire chronique et évolutive résultant de l'anomalie d'une protéine transmembranaire CFTR (*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Cette protéine est présente dans plusieurs organes et sa dysfonction entraîne notamment des troubles pancréatiques et pulmonaires. Les traitements médicamenteux usuels reposent sur la prise en charge de ces symptômes dans le but d'améliorer la fonction respiratoire et la qualité de vie, de réduire les complications et d'allonger la survie des patients.

Orkambi^{MC} est une association médicamenteuse d'ivacaftor et du lumacaftor qui agissent de façon complémentaire sur l'anomalie de la protéine CFTR. Il est indiqué pour les patients âgés de 12 ans ou plus qui sont porteurs homozygotes de la mutation *F508del*.

Selon les résultats de deux études, l'amélioration du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) est très modeste (moins de 3 %) et la signification clinique de cette amélioration est incertaine. Les bénéfices observés sur le poids et la qualité de vie des patients sont quant à eux difficilement interprétables et de l'incertitude subsiste quant aux résultats obtenus. De plus, les données actuelles ne permettent pas de déterminer le nombre d'années gagnées avant la greffe pulmonaire ni l'effet sur la survie des patients.

L'INESSS est conscient de l'importance pour les patients et leurs proches de prolonger la vie et de conserver, le plus longtemps possible, une bonne qualité de vie. Malheureusement, à la lumière des données analysées, il n'est pas possible de tirer de conclusions sur les réels bénéfices de l'association ivacaftor/lumacaftor à long terme pour ces patients. Parce qu'il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la FK, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Orkambi^{MC} à la liste des médicaments.

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).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Orkambi^{MC} est une association à doses fixes regroupant de l'ivacaftor et du lumacaftor. 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, dont les poumons. Le lumacaftor est un correcteur de cette protéine qui a pour effet d'en augmenter le nombre qui arrive à maturité en plus de faciliter leur déplacement jusqu'à la surface des cellules. Ces mécanismes d'action sont complémentaires puisqu'ils augmentent le nombre de protéines CFTR et améliorent leur fonctionnalité. Cette association est indiquée « dans le traitement de la fibrose kystique (FK) chez les patients de 12 ans ou plus qui sont homozygotes pour la mutation *F508del* du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la FK (gène *CFTR*) ». Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de l'association ivacaftor/lumacaftor.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La fibrose kystique est une maladie héréditaire chronique et évolutive résultant d'une anomalie de la protéine transmembranaire CFTR. La gravité de l'atteinte clinique varie selon la mutation en cause ainsi que selon certains facteurs mal connus. Les mutations sont classées en cinq groupes en fonction de la nature de l'altération de la structure ou du fonctionnement de la protéine CFTR qu'elles entraînent. Les formes classiques, les plus graves, sont le plus souvent caractérisées par une atteinte pulmonaire et une insuffisance pancréatique qui se manifestent tôt durant l'enfance. Bien que l'atteinte d'autres organes puisse entraîner des complications, le pronostic est principalement lié à l'atteinte respiratoire. La mutation *F508del* entraîne un défaut au niveau de la maturation de la protéine transmembranaire CFTR en plus d'une anomalie de fonctionnement. Les patients porteurs de cette mutation présentent une maladie qui progresse rapidement. La prévalence des diverses mutations causant la FK, tout comme la maladie elle-même, présente des disparités régionales. Selon le registre canadien de la fibrose kystique de 2013, près de 90 % des patients pour lesquels de l'information génétique est disponible sont porteurs d'au moins une copie de la mutation *F508del* et près de la moitié sont des porteurs homozygotes.

Le traitement usuel de ces patients repose sur la prise en charge des symptômes dont notamment, les infections pulmonaires, une déficience en enzymes pancréatiques, des difficultés respiratoires incluant de la toux et la présence de sécrétions épaisses et visqueuses. Plusieurs traitements médicamenteux utilisés pour soulager ces symptômes sont inscrits sur les listes des médicaments, parfois selon certaines conditions. Parmi ceux-ci, on compte des antibiotiques, des préparations d'enzymes pancréatiques, des bronchodilatateurs, des anti-inflammatoires ainsi que des agents favorisant l'élimination des sécrétions bronchiques.

Analyse des données

Parmi les données analysées pour l'évaluation de la valeur thérapeutique, la publication de Wainwright (2015) rapportant les résultats individuels et regroupés des études TRAFFIC et TRANSPORT est retenue. De plus, l'abrégé de Konstan (2015) portant sur leur phase de prolongation (étude PROGRESS) a été considéré.

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).

TRAFFIC et TRANSPORT sont deux études de phase III, multicentriques, internationales à répartition aléatoire et à double insu effectuées en groupes parallèles. Elles avaient pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ivacaftor administré en association avec le lumacaftor pendant 24 semaines chez des patients atteints de FK âgés de 12 ans ou plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. Au total 1 122 patients ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport 1 :1 :1 dans les 3 groupes suivants :

- Lumacaftor 400 mg et ivacaftor 250 mg 2 fois par jour aux 12 heures;
- Lumacaftor 600 mg 1 fois par jour et ivacaftor 250 mg 2 fois par jour aux 12 heures;
- Placebo.

Les sujets devaient avoir un état clinique stable et un volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) qui variait de 40 % à 90 % de la valeur prédite. Tous poursuivaient leur traitement usuel pour la FK. Le paramètre d'évaluation principal est l'amélioration de la fonction pulmonaire, déterminée par la variation absolue du pourcentage des valeurs prédites du VEMS, depuis le départ jusqu'à la semaine 24. Une analyse statistique hiérarchique est appliquée pour les paramètres d'évaluation principal et secondaire. Cette analyse ne s'applique pas aux résultats regroupés. Les principaux résultats obtenus selon une analyse sur la population en intention de traiter, sont présentés au tableau suivant. Il est à noter que seuls ceux relatifs à la posologie approuvée par Santé Canada (400 mg-250 mg à raison de 2 fois par jour) sont retenus.

<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 Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

Principaux résultats des études TRAFFIC et TRANSPORT (Wainwright 2015)

Paramètres d'évaluation ^a :	TRAFFIC		TRANSPORT		Résultats regroupés	
	Ivacaftor/ lumacaftor n = 182	Placebo n = 184	Ivacaftor/ lumacaftor n = 187	Placebo n = 187	Ivacaftor/ lumacaftor n = 369	Placebo n = 371
Différence de la variation du % de la valeur prédite du VEMS ^{b,c} (IC 95 %) Valeur p	2,6 (1,2 à 4,0) p < 0,001	s.o.	3,0 (1,6 à 4,4) p < 0,001	s.o.	2,8 (1,8 à 3,8) p < 0,001	s.o.
Différence de la variation de l'IMC ^{b,d} (IC 95 %) Valeur p	0,13 (-0,07 à 0,32) p = 0,19	s.o.	0,36 (0,17 à 0,54) p < 0,001	s.o.	0,24 (0,11 à 0,37) p < 0,001	s.o.
Différence de la variation du score du domaine respiratoire du CFQ-R ^{b,e} (en points) (IC 95 %) Valeur p	1,5 n.s.	s.o.	2,9 (-0,3 à 6,0) p = 0,07	s.o.	2,2 (0,0 à 4,5) p = 0,05	s.o.
Taux d'exacerbations pulmonaires ^f RR ^g (IC 95 %) Valeur p	0,71 n.s.	1,07	0,67 n.s.	1,18	0,70 0,61 (0,49 à 0,76) p < 0,001	1,14

a Résultats à 24 semaines par rapport à la valeur initiale

b Différence de la moyenne des moindres carrés des variations absolues par rapport aux valeurs de base contre placebo

c Volume expiratoire maximal en une seconde

d Indice de masse corporelle en kg/m²

e 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.

f Taux d'exacerbations mesuré à 24 semaines et extrapolé sur 48 semaines

g Rapport des taux d'incidence (*rate ratio*) extrapolé à 48 semaines

s.o. sans objet

n.s. non significatif en raison de l'analyse statistique hiérarchique appliquée

Le devis de cette étude est adéquat. Le nombre de sujets est jugé suffisant et la population est comparable entre les groupes. Les sujets choisis sont représentatifs de la population québécoise atteinte de FK et les traitements utilisés comparables à ceux administrés en pratique clinique, exception faite d'une plus grande utilisation d'antibiotiques et de dornase alpha au Québec. Au total, plus de 93 % des patients ont complété l'étude dans les groupes recevant le médicament à la posologie d'intérêt. L'observance au traitement est semblable entre les groupes et se chiffre autour de 99 %. L'INESSS a toutefois identifié plusieurs limites :

- La durée de 24 semaines est jugée trop courte pour évaluer adéquatement les bénéfices du médicament sur les exacerbations pulmonaires, les effets à long terme sur la fonction pulmonaire et le poids des patients.

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).

- La stabilité de la maladie à l'entrée de l'étude n'est pas définie et était déterminée selon le jugement de l'investigateur. Ceci pourrait avoir entraîné de la variabilité au niveau de l'état de santé des patients sélectionnés.
- Le taux d'observance obtenu est élevé. Cela entache la validité externe des résultats puisque l'observance est généralement plus faible dans un contexte réel.
- Chez les patients atteints de la FK, il existe une variabilité interindividuelle importante au niveau du nombre d'exacerbations observées sur une période donnée. Par conséquent, à des fins comparatives et afin de pouvoir mieux attester de l'évolution individuelle de ceux-ci, un recul d'au moins un an sur le nombre d'exacerbations par patient aurait été souhaitable.
- La concentration de chlore dans la sueur n'a pas été mesurée. Bien qu'elle ne renseigne pas sur l'efficacité du médicament sur les paramètres respiratoires, elle aurait permis d'évaluer l'activité des canaux CFTR.
- Ces études ne permettent pas d'évaluer l'effet de cette association sur la progression de la maladie, le recours aux greffes pulmonaires, la possibilité d'interrompre certains traitements ou la mortalité.

Dans chacune des études, les résultats montrent que l'association ivacaftor/lumacaftor procure une amélioration du VEMS après 15 jours de traitement et qu'elle se maintient durant 24 semaines. L'ampleur de cette amélioration est très modeste (moins de 3 %) et de l'avis des experts consultés, une amélioration de plus grande ampleur serait nécessaire afin de pouvoir constater des bénéfices cliniques tangibles sur la capacité fonctionnelle des patients. Bien que ces résultats doivent être interprétés dans le contexte d'une maladie dégénérative où une détérioration du VEMS est plutôt attendue, une incertitude demeure au niveau de l'ampleur du bénéfice observé. Ainsi, la répercussion clinique de l'association ivacaftor/lumacaftor sur la fonction pulmonaire est peu concluante.

En ce qui a trait aux effets sur le poids, la qualité de vie et les exacerbations, paramètres d'évaluation secondaires jugés importants, ceux-ci sont difficilement interprétables et de l'incertitude subsiste quant aux résultats obtenus. En effet, malgré des devis plutôt semblables, les différences de variations obtenues sur l'IMC ne sont pas constantes d'une étude à l'autre puisque cette différence est statistiquement significative dans l'étude TRANSPORT, mais ne l'est pas dans l'étude TRAFFIC. Bien que ces résultats laissent croire à une prise de poids chez les patients, celle-ci est d'ampleur très modeste, voire négligeable. Par ailleurs, la différence de la variation du domaine respiratoire du *Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised* (CFQ-R), un questionnaire de qualité de vie validé adapté à la population à l'étude, ne peut être considérée dans l'étude TRAFFIC en raison de l'analyse statistique hiérarchique utilisée. Pour ce qui est des résultats de l'étude TRANSPORT, les résultats ne se démarquent pas du placebo. Par conséquent, une incertitude importante persiste quant à l'effet de l'association ivacaftor/lumacaftor sur la qualité de vie des patients. Concernant les résultats sur le taux d'exacerbation pulmonaire, ils sont en faveur de l'association ivacaftor/lumacaftor dans les deux études ainsi que dans l'analyse groupée. Par contre, en raison de l'analyse statistique hiérarchique utilisée, seul le résultat obtenu dans l'analyse groupée peut être retenu par l'INESSS. Ce taux est cependant une extrapolation à 48 semaines des données disponibles à 24 semaines. Cette dernière est trop courte pour tirer des conclusions puisqu'un biais saisonnier pourrait affecter les résultats. En conséquence, un doute demeure quant à la validité de ce résultat.

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).

Innocuité

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un effet indésirable est très élevé, mais similaire entre les groupes. Il est de 95 % dans les groupes traités avec l'association et de 96 % dans les groupes recevant le placebo. Cela peut s'expliquer par le fait que certains effets indésirables, en particulier ceux liés à la condition respiratoire des patients, sont confondus avec les symptômes de la maladie. Le pourcentage d'abandons liés aux effets indésirables est de 5 % dans le groupe recevant l'association contre 2 % dans le groupe recevant le placebo. En ce qui concerne les effets indésirables sérieux, ceux-ci sont survenus chez 29 % des patients recevant le placebo contre 17 % des patients recevant l'association à l'étude. Les exacerbations pulmonaires ont été les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, tous groupes confondus. D'autres effets indésirables observés à un pourcentage plus élevé avec la prise du médicament sont notamment, la dyspnée, les nasopharyngites, les nausées, les diarrhées, les infections des voies respiratoires supérieures, une sensation d'oppression dans la poitrine et une élévation des enzymes hépatiques.

Efficacité à long terme

L'étude PROGRESS (Konstan 2015) est une phase de prolongation des études TRAFFIC et TRANSPORT d'une durée allant jusqu'à 96 semaines, réalisée en double insu. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association ivacaftor/lumacaftor chez 1 029 patients ayant participé à l'une ou l'autre de ces deux études. Les sujets poursuivaient le traitement à la dose préalablement attitrée, sauf pour ceux qui recevaient le placebo. Ces derniers ont été répartis de nouveau selon un rapport 1:1 entre les 2 schémas posologiques de traitement susmentionnés. Les résultats retenus proviennent d'une analyse intermédiaire effectuée 24 semaines après le début de cette phase de prolongation, pour un suivi global totalisant 48 semaines des patients ayant été répartis dans les groupes sous traitement actif. Les résultats sur les paramètres d'évaluation principaux dans le groupe traité au cours des études initiales semblent se maintenir jusqu'à un total de 48 semaines. Toutefois, l'ampleur des résultats demeure très modeste et l'absence de groupe comparateur rend difficile leur appréciation. Quant aux patients ayant commencé le traitement avec l'association pendant la phase ouverte, la valeur prédite de leur VEMS semble s'être améliorée, et cela de façon soutenue jusqu'à la semaine 24 de cette phase de prolongation. Cette augmentation est d'ampleur comparable à celle observée dans les groupes des études TRAFFIC et TRANSPORT après la même période de traitement, et est également jugée d'ampleur très modeste. Ces données sont de faible niveau de preuve et cet abrégé contient peu d'information. Pour ces raisons, l'INESSS ne peut tirer de conclusions sur les réels bénéfices de l'association ivacaftor/lumacaftor à long terme pour ces patients.

Besoin de santé

La FK 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 FK est attribuable aux symptômes pulmonaires. Le besoin de santé des patients atteints de FK, quelle que soit leur mutation, 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 extrapulmonaires constitue également un besoin.

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 ce qui concerne les patients porteurs de la mutation *F508del*, aucune donnée ne permet actuellement d'évaluer l'effet de l'association ivacaftor/lumacaftor 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'association ivacaftor/lumacaftor pourrait avoir un effet sur la symptomatologie extrapulmonaire associée à la FK. Bien que l'amélioration du VEMS, l'augmentation du poids et la réduction du nombre d'exacerbations pourraient être des facteurs prédictifs de survie en FK (Liou 2001), l'ampleur des résultats obtenus sur ces paramètres limite les conclusions qui peuvent en être tirées. Ainsi, la faible ampleur des résultats obtenus, l'absence de données comparatives à long terme et l'inconsistance des résultats entraînent trop d'incertitude et ne permettent pas de croire que l'association ivacaftor/lumacaftor pourrait combler l'important besoin de santé. La grande incertitude dont sont empreintes les données actuellement disponibles fait en sorte que l'INESSS ne peut statuer de façon formelle sur l'efficacité de cette association chez les patients porteurs homozygotes de la mutation *F508del*.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'association ivacaftor/lumacaftor ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la fibrose kystique chez les patients qui sont homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR.

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

Motifs de la position unanime

- L'association ivacaftor/lumacaftor améliore de façon très modeste le pourcentage de la valeur prédite du VEMS. Une incertitude demeure quant à la signification clinique de cette amélioration jugée d'ampleur très modeste (moins de 3%). Une amélioration de plus grande ampleur serait nécessaire afin de pouvoir constater des bénéfices cliniques tangibles sur la capacité fonctionnelle des patients.
- Malgré des devis plutôt semblables, les bénéfices sur la prise de poids mesurée à l'aide de l'IMC ne sont pas reproduits de manière constante d'une étude à l'autre, ce qui amène un doute quant à l'interprétation des résultats obtenus.
- Une incertitude importante persiste quant à l'effet de l'association ivacaftor/lumacaftor sur la qualité de vie des patients.
- Le taux d'exacerbation calculé à 48 semaines est une extrapolation des données disponibles à 24 semaines. En raison d'un biais saisonnier qui pourrait fausser les résultats, un doute demeure quant à la validité de ce résultat.
- Les données actuelles ne permettent pas de déterminer le nombre d'années gagnées avant la greffe pulmonaire ni l'effet sur la survie des patients, des paramètres d'intérêt.
- L'efficacité et l'innocuité à long terme restent à déterminer et un horizon de 24 semaines est jugé trop faible pour attester des bénéfices sur la capacité fonctionnelle des patients en plus de leur qualité de vie.
- Malgré l'absence de traitement qui cible directement la pathogenèse de la FK, l'ampleur très modeste des bénéfices observés ne permet pas de conclure que l'association ivacaftor/lumacaftor comblerait ce besoin de santé important.

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).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Konstan MW, Ramsey BW, Elborn JS, et coll.** Safety and efficacy of treatment with lumacaftor in combination with ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for the *F508del-CFTR*. 29th Annual North American Cystic Fibrosis Conference. October, 2015. Poster 211. Arizona, USA.
- **Liou TG, Adler FR, FitzSimmons SC, et coll.** Predictive 5-Year Survivorship Model of Cystic Fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001;153:345–52.
- **Registre Canadien de la fibrose kystique.** Rapport annuel 2013. Publié en janvier 2015. 36 p.[En ligne. Page consultée le 15 mai 2016] <http://www.cysticfibrosis.ca/uploads/cf%20care/Canadian-CF-Registry-2013-FR-FINAL.pdf>
- **Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et coll.** Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015;373(3): 220-31.

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).