

ORKAMBI^{MC} – Fibrose kystique

Avis transmis au ministre en septembre 2018

Marque de commerce : Orkambi

Dénomination commune : Lumacaftor/ivacaftor

Fabricant : Vertex

Forme : Comprimé

Teneurs : 100 mg – 125 mg et 200 mg – 125mg

Refus d'inscription

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 (FK) chez les patients âgés de 6 ans ou plus qui sont homozygotes pour la mutation *F508del* du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la FK.

À l'intention du public

La fibrose kystique (FK) est une maladie héréditaire chronique causée par une anomalie du gène CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). La protéine CFTR, qui a pour rôle de réguler l'hydratation du mucus des organes dans laquelle elle est présente, est donc dysfonctionnelle. Le mucus sécrété au niveau respiratoire (bronches, sinus), digestif (pancréas, intestin, foie) et du système reproducteur est anormalement épais et visqueux. Les traitements médicamenteux usuels reposent sur la prise en charge des 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 de lumacaftor et d'ivacaftor, deux médicaments qui agissent de façon complémentaire sur l'anomalie de la protéine CFTR. Il est indiqué pour les patients âgés de 6 ans ou plus qui sont homozygotes pour la mutation *F508del*. Lors des précédentes évaluations, l'INESSS avait recommandé de ne pas inscrire Orkambi^{MC} sur les listes des médicaments. En effet, l'analyse des résultats des études a montré des bénéfices de faible ampleur sur la fonction respiratoire, le poids et la qualité de vie des patients âgés de 12 ans ou plus. De plus, l'effet d'Orkambi^{MC} sur le taux d'exacerbations pulmonaires, sur le nombre d'années gagnées avant le recours à la greffe pulmonaire et sur la survie des patients n'avait pas pu être apprécié.

Les nouvelles données portent sur les patients âgés de 6 ans à 11 ans. Elles montrent notamment que l'association médicamenteuse améliore une mesure de la fonction respiratoire non utilisée en pratique clinique, dont la signification est inconnue. L'amélioration du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) observée chez les jeunes enfants est également faible. Par ailleurs, la prise de poids, un indicateur important de la santé à long terme, ne se différencie pas de celle observée dans le groupe placebo. De plus, l'amélioration de la qualité de vie ne semble pas significative. Enfin, les

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

données analysées ne permettent pas d'évaluer les bénéfices d'Orkambi^{MC} à long terme sur les facteurs qui influencent la mortalité.

L'INESSS est conscient de l'importance pour les patients et leurs proches de prolonger la vie et de conserver une bonne qualité de vie le plus longtemps possible. Les données analysées ne permettent pas de reconnaître de bénéfices concrets d'Orkambi^{MC} pour ces patients. Parce qu'il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Orkambi^{MC} sur les listes des médicaments.

La valeur thérapeutique d'Orkambi^{MC} n'étant pas reconnue, les quatre autres aspects prévus par la loi (justesse du prix, rapport entre le coût et l'efficacité du traitement, conséquences de l'inscription du médicament à la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et opportunité de l'inscription du médicament à la liste en regard de l'objet du régime général) n'ont pas été évalués.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Orkambi^{MC} est une association médicamenteuse à doses fixes regroupant le lumacaftor et l'ivacaftor, qui agissent de façon synergique sur la protéine *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR). Cette dernière est responsable du transport du chlore et de l'hydratation des sécrétions dans plusieurs organes, dont les poumons. Le lumacaftor, un correcteur du CFTR, favorise la maturation et le déplacement de la protéine 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 du chlore. Ces mécanismes d'action complémentaires ont pour but d'augmenter le nombre de protéines CFTR et d'améliorer leur fonctionnalité. Cette association est indiquée « dans le traitement de la fibrose kystique (FK) chez les patients de 6 ans et 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 troisième évaluation d'Orkambi^{MC} par l'INESSS pour le traitement des patients de 12 ans ou plus, et de la première évaluation pour celui des patients de 6 à 11 ans.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2016 et [Avis de refus - Valeur thérapeutique](#)
Juin 2017

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La FK est une maladie héréditaire chronique et évolutive résultant d'une anomalie du gène codant pour la protéine CFTR. La gravité de l'atteinte clinique varie d'un individu à l'autre, selon la mutation en cause et 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 causer des complications, le pronostic est principalement lié à l'atteinte respiratoire. La mutation

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

F508del entraîne un défaut au niveau de la maturation de la protéine CFTR, en plus d'affecter son fonctionnement. Les patients qui en sont porteurs 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 rapport annuel de 2016 du *Registre canadien sur la fibrose kystique*, près de 90 % des patients pour lesquels de l'information génétique est disponible sont porteurs d'au moins une mutation *F508del* et près de la moitié sont des porteurs homozygotes.

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

Évaluations antérieures

La valeur thérapeutique d'Orkambi^{MC} pour le traitement de la FK chez les patients âgés de 12 ans ou plus n'a pas été reconnue par le passé. L'évaluation se basait principalement sur les études TRAFFIC et TRANSPORT (Wainwright 2015), ainsi que leur étude de prolongation PROGRESS (Konstan 2017).

L'INESSS n'a pas pu reconnaître les bénéfices cliniques de l'association lumacaftor/ivacaftor, car il était préoccupé par l'effet modeste du médicament sur la fonction respiratoire, dont l'ampleur apparaît peu susceptible de procurer des bénéfices tangibles sur la capacité fonctionnelle des patients. Son effet sur le poids et la qualité de vie liée à la fonction respiratoire a été jugé peu significatif. Par ailleurs, les données fournies pour évaluer les bénéfices de l'association lumacaftor/ivacaftor sur le taux d'exacerbations pulmonaires comportent une grande incertitude. Les résultats de l'étude de prolongation n'ont pas permis de tirer de conclusion formelle quant à son effet sur l'évolution de la fonction respiratoire, ainsi que sur le taux de survenue d'exacerbations pulmonaires à long terme. Il n'a donc pas été possible de conclure que l'association lumacaftor/ivacaftor pourrait combler le grand besoin de santé des patients souffrant de FK qui sont homozygotes pour la mutation *F508del*.

Analyse des nouvelles données

Parmi les publications analysées, l'étude de Ratjen (2017) ainsi que celle de Milla (2017) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique chez les sujets âgés de 6 à 11 ans. La publication de Taylor-Cousar (2017), qui porte sur une population de patients âgés de 12 ans ou plus, a également été analysée.

Population de patients âgés de 6 à 11 ans

L'étude de Ratjen est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire, réalisé à double insu chez 206 patients âgés de 6 ans à 11 ans souffrant de FK, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association lumacaftor/ivacaftor par rapport à celles d'un placebo lorsqu'ils sont administrés pendant 24 semaines. À la sélection, les sujets devaient avoir un poids d'au moins 15 kg, un VEMS d'au moins 70 % de la valeur prédite, un indice de clairance pulmonaire (ICP) d'au moins 7,5 et un état clinique stable. Tous poursuivaient leur traitement usuel pour la FK. Les patients recevaient deux fois par jour soit l'association lumacaftor/ivacaftor aux doses respectives de 200 mg et 250 mg, soit un placebo. Une stratification selon le poids initial des

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

patients ainsi que leur pourcentage de la valeur prédite du VEMS a été effectuée. Le paramètre principal évalué est la variation moyenne de l'ICP_{2,5} pendant 24 semaines. L'ICP_{2,5} représente le nombre de cycles respiratoires que le sujet doit effectuer pour atteindre une concentration d'azote (gaz traceur) dans l'air expiré correspondant à 2,5 % de celle de départ. Les principaux résultats, selon une analyse en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude de Ratjen (2017)

Paramètre d'évaluation	Lumacaftor/ Ivacaftor (n = 103)	Placebo (n = 101)	Différence ^a (IC95 %) Valeur p
Variation absolue de l'ICP _{2,5} ^b jusqu'à la semaine 24 (cycle respiratoire)	-1,0	0,1	-1,1 (-1,4 à -0,8) p < 0,0001
Variation absolue du pourcentage de la valeur prédite du VEMS jusqu'à la semaine 24	1,1	-1,3	2,4 (0,4 à 4,4) p = 0,0182
Variation absolue de l'IMC jusqu'à la semaine 24 (en kg/m ²)	0,4	0,3	0,1 (-0,1 à 0,3) p = 0,2522
Variation moyenne de l'excrétion de chlore dans la sueur jusqu'à la semaine 24 (en mmol/l) ^c	-20,0	0,8	-20,8 (-23,4 à -18,2) p < 0,0001
Variation absolue du score du domaine respiratoire du CFQ-R jusqu'à la semaine 24 ^d (en points)	5,5	3,0	2,5 (-0,1 à 5,1) p = 0,0628

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; ICP : Indice de clairance pulmonaire; IMC : Indice de masse corporelle; VEMS : Volume expiratoire maximal en une seconde.

a Différence de la moyenne des moindres carrés.

b Représente le nombre de cycles respiratoires nécessaires pour atteindre une concentration d'azote (gaz traceur) dans l'air expiré correspondant à 2,5 % de celle de départ. Le nombre de cycles respiratoires est d'autant plus long que le patient présente une obstruction grave des voies respiratoires. Aucune différence minimale cliniquement significative n'a été établie pour ce paramètre.

c Variation absolue moyenne des mesures faites au jour 15 et à la semaine 4.

d Le *Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised* (CFQ-R) est un outil validé de mesure de la qualité de vie. Un de ses domaines évalue les symptômes respiratoires sur une échelle de 100. L'augmentation du score indique une amélioration de la qualité de vie; une amélioration de 4 points est considérée comme la différence minimale cliniquement significative.

Les éléments clés relevés durant l'analyse de cette étude sont les suivants :

- Son devis correspond à un niveau de preuve élevé et sa qualité méthodologique est jugée acceptable.
- Les caractéristiques de base des patients sont relativement équilibrées entre les groupes. Certaines disparités sont observées, notamment quant au pourcentage moyen de la valeur prédite du VEMS. En effet, celui des patients du groupe recevant le traitement actif était inférieur à celui des patients assignés pour recevoir le placebo (différence de 1,9 %). En outre, 10 % des sujets recevant l'association lumacaftor/ivacaftor avaient un VEMS inférieur à 70 % de la valeur prédite au début de l'étude, contre seulement 1 % de ceux du groupe placebo.
- Les sujets inclus semblent avoir une fonction pulmonaire plus altérée que celle des patients québécois âgés de 6 ans à 11 ans souffrant de FK qui sont homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. Près de la moitié des sujets de l'étude ont un VEMS inférieur à 90 % de la valeur prédite, alors que les patients de cette tranche d'âge présentant de tels résultats de spirométrie ne représenteraient, de l'avis d'experts, guère plus de 5 % au Québec.
- L'ICP_{2,5} mesure l'inhomogénéité respiratoire; considérant l'obstruction bronchique et alvéolaire qui caractérise la FK, l'amélioration de ce paramètre est pertinente sur le plan clinique. Il est plus

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

sensible que le VEMS pour détecter des anomalies structurelles pulmonaires, particulièrement aux stades précoces de la maladie, et pourrait le faire de façon au moins aussi fiable que la tomographie (Belessis 2012, Gustaffson 2008, Owens 2011). Toutefois, aucun seuil n'a été établi en termes de différence minimale cliniquement significative; l'interprétation de ces résultats est donc difficile. La corrélation de l'ICP_{2,5} avec l'évolution de la fonction respiratoire ou la mortalité n'a, par ailleurs, pas été établie.

Sur une période de traitement de 24 semaines, l'ICP_{2,5} des patients ayant reçu l'association lumacaftor/ivacaftor a diminué de façon statistiquement significative par rapport au placebo. Toutefois, l'ampleur du bénéfice observée, soit une réduction de 1,1 cycle respiratoire pour atteindre 2,5 % de la concentration de départ en azote, est difficilement appréciable en l'absence d'un seuil de signification clinique. La réduction ne permet pas d'atteindre la limite supérieure des valeurs normales pour ce groupe d'âge, qui est de 7,5. De plus, la différence quant à la variation de la valeur prédite du VEMS est de faible ampleur et l'hétérogénéité de départ pour cette variable accroît les doutes quant à la signification de cet écart. Aucune différence n'a été observée par rapport au placebo en ce qui concerne la variation de l'IMC ou de son score Z pour la taille et l'âge, un facteur prédictif important de la santé à long terme des patients souffrant de FK. L'amélioration du score du domaine respiratoire du questionnaire de qualité de vie *Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised* n'a pas atteint le seuil de signification clinique de 4 points par rapport au placebo (Quittner 2009). La variation de la concentration de chlore dans la sueur reflète l'activité biologique du médicament; une diminution de cette concentration témoigne de l'augmentation de l'activité de la protéine CFTR. Bien que l'amélioration de cet indicateur ne soit pas corrélée à des paramètres cliniques, l'atteinte d'une concentration inférieure ou égale à 60 mmol/l de chlore dans la sueur, qui correspond au seuil diagnostique de la FK, est habituellement recherchée en pratique clinique. La réduction observée ne permet pas aux patients d'atteindre ce seuil. Par ailleurs, ces données ne permettent pas d'apprécier les effets de l'association lumacaftor/ivacaftor sur les exacerbations pulmonaires, ainsi que ceux à long terme sur les principaux facteurs prédictifs de mortalité (VEMS, poids, exacerbations pulmonaires) chez une population de patients âgés de 6 ans à 11 ans.

Innocuité

La proportion de patients ayant subi au moins un effet indésirable dans l'étude de Ratjen est très importante, mais semblable entre les groupes. Elle est également similaire à ce qui avait été constaté chez la population de patients de 12 ans ou plus dans les dernières évaluations. Ceux rapportés plus fréquemment dans le groupe recevant le traitement actif comparativement au placebo sont la toux productive, la congestion nasale, la douleur oropharyngée, les infections des voies aériennes et l'augmentation des expectorations. Une altération des résultats de spirométrie est observée en début de traitement, particulièrement au cours des premières 24 heures dans le groupe recevant l'association lumacaftor/ivacaftor. Selon les auteurs de l'étude, la réduction transitoire du VEMS, pouvant atteindre 7,7 % au cours de cette période, était asymptomatique pour la plupart des patients. Le pourcentage d'abandons en raison des effets indésirables était très faible et comparable dans les deux groupes. Bien que les fluctuations de ce paramètre biochimique soient communes chez les jeunes enfants, l'élévation des enzymes hépatiques était plus fréquente dans le groupe ayant reçu l'association lumacaftor/ivacaftor (13 %) que dans le groupe placebo (8 %).

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

L'étude de Milla est un essai de phase III non comparatif, multicentrique et à devis ouvert d'une durée de 24 semaines. Elle a pour objectif d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité de l'association lumacaftor/ivacaftor chez 56 patients âgés de 6 ans à 11 ans souffrant de FK et homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. Ses résultats montrent que les effets indésirables les plus fréquents sont notamment la toux, la congestion nasale, les exacerbations pulmonaires infectieuses, les céphalées, des expectorations accrues et la douleur abdominale. Ils sont essentiellement d'intensité faible à modérée; 7 % ont été considérés comme graves. Une élévation des enzymes hépatiques a été rapportée chez 12 % des patients. Des mesures d'efficacité ont été évaluées comme paramètres secondaires et exploratoires; l'ampleur de l'effet apparaît semblable à celle observée dans l'étude de Ratjen, mais l'absence de groupe contrôle ne permet pas de tirer de conclusion quant à l'efficacité de l'association lumacaftor/ivacaftor.

Population de patients âgés de 12 ans ou plus

L'étude de Taylor-Cousar est un essai prospectif de phase III d'une durée de 24 semaines, multicentrique et réalisé à devis ouvert. Elle a pour objectif d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'association lumacaftor/ivacaftor chez 46 patients âgés de 12 ans ou plus souffrant de FK, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et dont le VEMS est inférieur à 40 % de la valeur prédite. Les effets indésirables rapportés et leur fréquence sont ceux de patients dont la fonction pulmonaire est très altérée, parmi lesquels on trouve notamment des exacerbations pulmonaires (59 %), une respiration anormale (57 %), de la toux (46 %) et de la dyspnée (43 %). Les résultats de cette étude indiquent qu'une réduction de la dose de départ pourrait atténuer l'impact de l'altération transitoire de la fonction respiratoire pouvant survenir au cours des premières heures suivant le début du traitement chez les patients présentant une importante détérioration de la fonction pulmonaire. Durant l'étude, un nombre moins élevé de traitements antibiotiques intraveineux pour traiter des exacerbations pulmonaires ainsi qu'un nombre moindre d'hospitalisations de toutes causes ont été constatés comparativement à la période d'observation précédant le début de l'étude. Toutefois, les biais potentiels d'une telle comparaison temporelle, le devis ouvert de l'étude, son objectif principal d'évaluation de l'innocuité ainsi que le faible nombre de patients limitent la portée de ces résultats.

Besoin de santé

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu de nombreuses lettres de patients et de groupes de patients. Ceux-ci témoignent du lourd fardeau qui leur est imposé, ainsi qu'à leur entourage, par les thérapies physiques et les nombreux médicaments utilisés pour prendre en charge les symptômes de la FK. En plus du temps important consacré à ces traitements, la physiothérapie est éprouvante physiquement et émotionnellement, tant pour le patient que pour ses proches. Les activités sociales de la famille sont rythmées par la condition médicale du membre de la fratrie souffrant de la FK; celles-ci sont la plupart du temps limitées, afin, notamment, de réduire le risque d'infection du patient. Les familles sont également soumises à un horaire contraignant qui, faute de répit, peut se révéler épuisant et a des répercussions importantes sur la qualité de vie de l'ensemble des membres de la famille. Il n'est pas rare que les patients atteints de FK et leurs proches souffrent de troubles anxieux et dépressifs. L'isolement durant les hospitalisations causées par des exacerbations pulmonaires peut également accroître ces problèmes, particulièrement chez les jeunes enfants. Le décès prématuré d'autres personnes souffrant de FK dans l'entourage social du patient peut mener à de la détresse face à l'évolution de la maladie. L'injustice perçue dans le manque d'accès à un médicament ayant, de leur point de vue, le potentiel de ralentir l'évolution de leur maladie est un facteur de stress important pour les patients et leur famille.

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

Dans leurs lettres, les patients expriment un grand besoin de réduire le fardeau associé à la multiplicité et la complexité des traitements de la maladie, ainsi qu'au nombre d'heures important leur étant consacrées quotidiennement. Les patients ont l'espoir que les médicaments agissant sur la cause de la maladie prolongent leur vie et améliorent leur qualité de vie en leur permettant, notamment, de travailler et d'avoir une vie sociale moins contraignante sans craindre la survenue d'hospitalisations. Pour plusieurs, l'administration orale est plus attrayante que les médicaments inhalés ou administrés par voie intraveineuse qui nécessitent un environnement contrôlé, des manipulations et beaucoup de temps.

Orkambi^{MC} n'a pas pour but de se substituer à la prise en charge respiratoire habituelle ou aux autres traitements de la FK. De l'avis de l'INESSS, il n'existe pas de données conduisant à la conclusion que cette association médicamenteuse permet de réduire le fardeau lié à l'utilisation des médicaments pour le traitement des symptômes de la FK. En réduisant le risque de survenue des exacerbations, elle pourrait réduire la fréquence du recours aux antibiotiques intraveineux ou aux corticostéroïdes systémiques, notamment. Toutefois, l'incertitude quant à l'effet sur ce paramètre est telle qu'il est impossible de dire dans quelle mesure l'association lumacaftor/ivacaftor réduirait le fardeau lié à la prise en charge des exacerbations pulmonaires.

Aucune donnée ne permet actuellement d'évaluer l'effet de l'association lumacaftor/ivacaftor sur la progression de la maladie, la mortalité, le recours aux greffes pulmonaires ou la possibilité d'interrompre certains traitements chez les patients homozygotes pour la mutation *F508del*. De plus, bien que la protéine CFTR soit présente dans plusieurs organes, l'association lumacaftor/ivacaftor n'a pas démontré de bénéfices sur la symptomatologie extrapulmonaire associée à la FK. L'amélioration du VEMS, l'augmentation du poids et la réduction du nombre d'exacerbations pourraient être des facteurs prédictifs de survie (Liou 2001). Cependant, les données évaluées ne permettent pas de reconnaître que l'association lumacaftor/ivacaftor pourrait combler l'important besoin de santé des patients homozygotes pour 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 lumacaftor/ivacaftor ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la FK chez les patients âgés de 6 ans ou plus 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 lumacaftor/ivacaftor procure une amélioration statistiquement significative de l'ICP_{2,5}, un paramètre plus sensible que le VEMS pour détecter des modifications précoces de l'architecture pulmonaire. Toutefois, la signification clinique de ce résultat est inconnue.
- L'ampleur de la différence quant au pourcentage de la valeur prédite du VEMS après 24 semaines de traitement, qui est de 2,4 %, est jugée très modeste.

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 par 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 bénéfices de l'association médicamenteuse sur la prise de poids mesurée par l'IMC et son score Z pour la taille et l'âge ne se distinguent pas de ceux observés dans le groupe placebo à 24 semaines.
- L'amélioration de la qualité de vie procurée par l'association lumacaftor/ivacaftor par rapport au placebo n'atteint pas le seuil de signification clinique.
- Les données ne permettent pas d'apprécier les effets de l'association lumacaftor/ivacaftor sur les exacerbations pulmonaires ni ceux à long terme sur l'ensemble des facteurs prédictifs de mortalité chez une population de patients âgés de 6 à 11 ans.
- Les données fournies portant sur les patients âgés de 12 ans ou plus n'ont pas permis de modifier l'appréciation de la valeur thérapeutique chez cette population.
- Malgré l'absence d'autre traitement agissant sur la cause sous-jacente de la FK, la faible ampleur des bénéfices observés ainsi que l'incertitude dont ils sont empreints ne permettent pas de conclure que l'association lumacaftor/ivacaftor comblerait le besoin de santé important des patients souffrant de FK homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Belessis Y, Dixon B, Hawkins G, et coll.** Early cystic fibrosis lung disease detected by bronchoalveolar lavage and lung clearance index. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(8):862-73.
- **Gustafsson PM, De Jong PA, Tiddens H, et coll.** Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. *Thorax* 2008;63(2):129-34.
- **Konstan MW, McKone E, Moss RB, et coll.** Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the *F508del*-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med* 2017;5(2):107-18.
- **Liou TG, Adler FR, FitzSimmons SC, et coll.** Predictive 5-Year Survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001;153:345-52.
- **Milla CE, Ratjen F, Marigowda G, et coll.** Lumacaftor/ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis and homozygous for *F508del*-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(7):912-20.
- **Owens CM, Aurora P, Stanojevic S, et coll.** Lung clearance index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. *Thorax* 2011;66(6):481-8.
- **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.
- **Ratjen F, Hug C, Marigowda G, et coll.** Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for *F508del*-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2017;5(7):557-67.
- **Registre Canadien de la fibrose kystique.** Rapport annuel 2016. Publié en 2017. 40 p. [En ligne. Page consultée le 14 juin 2018] http://www.fibrosekystique.ca/uploads/2016%20Registry%20Annual%20Data%20Report_2.pdf.
- **Taylor-Cousar JL, Jain M, Baro TL, et coll.** Lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease homozygous for *F508del*-CFTR. *J Cyst Fibros* 2018;17(2):228-35.
- **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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).