

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Élexacaftor-tézacaftor- ivacaftor et ivacaftor (Trikafta)

Indication : Dans le traitement de la fibrose kystique chez le patient de 6 ans ou plus porteur d'au moins une mutation delta-F508 du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (gène *CFTR*).

Promoteur : Vertex Pharmaceuticals (Canada)

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

La présente recommandation remplace la recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS au sujet de ce médicament parue le 16 septembre 2021.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux Lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Trikafta?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Trikafta dans le traitement de la fibrose kystique (FK) chez le patient de 6 ans ou plus porteur d'au moins une mutation delta-F508 du gène *CFTR*, sous réserve de certaines conditions.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Au moins l'un des bénéfices suivants doit être observé après six mois de traitement par Trikafta : une augmentation d'au moins 5 % du pourcentage prévu du volume expiratoire maximal par seconde, une diminution du nombre d'exacerbations pulmonaires ou du nombre de jours pendant lesquels des antibiotiques sont nécessaires pour traiter ces exacerbations, une diminution des hospitalisations liées à la FK, aucune diminution de l'indice de masse corporelle, ou une amélioration d'au moins 4 points à l'échelle des symptômes respiratoires du questionnaire sur la fibrose kystique révisé (CFQ-R, pour *Cystic Fibrosis Questionnaire Revised*). Le prix de Trikafta doit être réduit pour que le médicament soit rentable et abordable.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

Trikafta est associé à une amélioration significative de la fonction pulmonaire, de l'état nutritionnel et de la qualité de vie, et à une réduction de la fréquence des exacerbations pulmonaires chez les patients porteurs d'au moins une mutation delta-F508 du gène *CFTR*.

Le prix de Trikafta indiqué à l'ACMTS doit être réduit d'au moins 90 % afin que le traitement soit considéré comme rentable à un seuil de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la fibrose kystique?

La FK est une maladie génétique progressive et fatale qui touche principalement les poumons et le système digestif. Les personnes vivant avec la FK deviennent incapables de respirer en raison d'une accumulation de lésions pulmonaires causées par l'inflammation et les infections pulmonaires chroniques. Delta-F508 est la mutation la plus courante du gène *CFTR* qui cause la FK.

Besoins non comblés en contexte de fibrose kystique

Il existe des besoins thérapeutiques importants non comblés pour les personnes vivant avec la FK. Il n'y a pas de traitement actuellement disponible qui réponde efficacement aux objectifs thérapeutiques les plus importants, soit prolonger la survie, éviter le besoin de transplantation pulmonaire, ralentir le déclin de la fonction pulmonaire au fil du temps et renverser le cours de la maladie.

Combien coûte Trikafta?

Le traitement par Trikafta devrait coûter 306 810 \$ par patient, annuellement (ou 840 \$ par jour).

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande que le traitement par l'élexacaftor-tézacaftor-ivacaftor et l'ivacaftor (ELX-TEZ-IVA) soit remboursé chez le patient de 6 ans ou plus atteint de FK et porteur d'au moins une mutation delta-F508 du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (gène *CFTR*), seulement si les conditions énumérées au tableau 1 sont respectées.

Justification

Chez les patients de 12 ans et plus, quatre essais contrôlés randomisés (ECR) à double insu montrent que le traitement par l'ELX-TEZ-IVA procure un bénéfice clinique additionnel aux patients hétérozygotes pour la mutation delta-F508 du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation à fonction minimale (F/FM) (étude 102; N = 405), homozygotes pour la mutation delta-F508 (F/F) (étude 103; N = 107 et étude 109; N = 107), et hétérozygotes pour la mutation delta-F508 et porteurs d'une mutation à fonction résiduelle (F/FR) ou d'une mutation d'activation (F/A) (étude 104; N = 259). L'étude 102 montre que, comparativement au placebo, le traitement par l'ELX-TEZ-IVA pendant 24 semaines est associé à une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de la fonction pulmonaire (augmentation du pourcentage prévu du volume expiratoire maximal par seconde [ppVEMS]), de l'état nutritionnel (augmentation de l'indice de masse corporelle [IMC]) et de la qualité de vie liée à la santé (augmentation du score des symptômes respiratoires du questionnaire sur la fibrose kystique révisé [CFQ-R pour *Cystic Fibrosis Questionnaire Revised*]) et à une diminution de la fréquence des exacerbations pulmonaires, y compris des événements nécessitant des antibiotiques intraveineux (IV) ou une hospitalisation. Les études 103, 104 et 109 montrent que le passage à l'ELX-TEZ-IVA après quatre semaines de traitement par le tézacaftor et l'ivacaftor (TEZ-IVA) ou l'IVA seul est associé à une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante du ppVEMS et du score au CFQ-R comparativement aux autres modulateurs de *CFTR*, la protéine encodée par le gène *CFTR*.

Chez les patients de 6 à 11 ans, un ECR contrôlé par placebo et mené à double insu de 24 semaines (étude 116; N = 121) et un essai pivot en mode ouvert et à groupe unique (étude 106B; N = 66) montrent que le traitement par l'ELX-TEZ-IVA procure une amélioration cliniquement importante de la fonction pulmonaire (augmentation du ppVEMS), de l'état nutritionnel (augmentation du score z de l'IMC) et de la qualité de vie liée à la santé (augmentation du score des symptômes respiratoires du CFQ-R). De plus, les données sur les événements indésirables (EI) laissent croire que l'ELX-TEZ-IVA réduit le nombre d'exacerbations pulmonaires chez les enfants. Le CCEM conclut que l'ELX-TEZ-IVA répond à certains des besoins ciblés par les patients, comme la réduction des exacerbations de la FK, l'amélioration de la qualité de vie liée à la santé et de la fonction pulmonaire ainsi que l'amélioration de la santé digestive, laquelle permet de maintenir un poids sain.

Les patients et les cliniciens soulignent l'importance d'amorcer le traitement par l'ELX-TEZ-IVA au début de la maladie afin de prévenir les dommages irréversibles causés par la FK. Les patients ayant un ppVEMS supérieur à 90 % sont considérés comme un sous-groupe important pour le présent examen de l'ELX-TEZ-IVA. Les commentaires de spécialistes cliniques, les analyses par sous-groupes de l'étude 116 et les données de trois études observationnelles donnent à penser que l'ELX-TEZ-IVA pourrait procurer des améliorations significatives sur le plan clinique aux patients ayant un ppVEMS supérieur à 90 %. Dans l'ensemble, le CCEM

conclut que les données probantes sont suffisantes pour recommander le remboursement de l'ELX-TEZ-IVA chez ces patients.

D'après le prix indiqué par le promoteur pour l'ELX-TEZ-IVA et les prix courants accessibles au public pour tous les autres coûts des médicaments, le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) de l'ELX-TEZ-IVA comparativement au traitement symptomatique optimal (TSO) chez les patients âgés de 6 à 11 ans est de 1 434 435 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) pour le génotype F/F, de 1 653 605 \$ pour le génotype F/FM, de 2 437 481 \$ pour le génotype F/FR, et de 1 531 443 \$ pour le génotype F/A. Pour le génotype F/F, l'ELX-TEZ-IVA est associé à un RCED de 680 560 \$ l'AVAQ comparativement au lumacaftor associé à l'IVA (LUM-IVA). Pour le génotype F/A, l'ELX-TEZ-IVA est associé à un RCED de 622 381 \$ l'AVAQ comparativement à l'IVA en monothérapie. Dans une analyse de cas évaluant le rapport coût/efficacité de l'ELX-TEZ-IVA chez les patients de 6 ans ou plus, les RCED varient de 1 129 990 \$ à 1 868 095 \$ l'AVAQ comparativement au TSO. À ces RCED, l'ELX-TEZ-IVA n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ chez les patients de 6 ans et plus atteints de FK et porteurs d'au moins une mutation delta-F508 du gène *CFTR*. Une réduction du prix est nécessaire afin que le traitement soit considéré comme rentable à ce seuil.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le patient a un diagnostic confirmé de FK avec au moins une mutation delta-F508 du gène <i>CFTR</i> .	D'après cinq ECR et une étude pivot à un seul groupe menés auprès de patients ayant les génotypes F/F, F/FM, F/A ou F/FR, le traitement par l'ELX-TEZ-IVA procure un bénéfice clinique additionnel aux patients ayant au moins une mutation delta-F508 du gène <i>CFTR</i> .	—
2. Le patient est âgé de 6 ans ou plus.	L'indication approuvée de Santé Canada concernant l'ELX-TEZ-IVA est limitée aux patients âgés de 6 ans et plus.	—
3. Les mesures suivantes sont recueillies avant l'amorce du traitement par l'ELX-TEZ-IVA : <ul style="list-style-type: none"> • les mesures de départ à la spirométrie du VEMS en litres et en pourcentage prévu (dans les 30 derniers jours); • le nombre de jours de traitement par des antibiotiques IV pour les exacerbations pulmonaires dans les six derniers mois OU le nombre d'exacerbations nécessitant des antibiotiques oraux ou IV dans les six derniers mois; • le nombre d'hospitalisations liées à la FK dans les six derniers mois; • le poids, la taille et l'IMC; • le score des symptômes respiratoires du CFQ-R. 	<p>Ces mesures servent à établir les valeurs de départ à utiliser pour le renouvellement du remboursement du traitement par l'ELX-TEZ-IVA.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Le poids, la taille et l'IMC des patients pédiatriques sont notés et déclarés sous forme de score z ou de percentile dans la pratique clinique au Canada. 2. Le questionnaire CFQ-R comprend des versions adaptées à l'âge pour les enfants de 6 à 13 ans (CFQ-C), leurs parents (qui agissent à titre de personne interposée pour leur enfant; CFQ-P) et les personnes de 14 ans et plus (CFQ-R adolescent/adulte). 	

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
4. Les patients suivent un traitement symptomatique optimisé pour la FK au moment d'amorcer le traitement.	Conformément aux ECR menés sur l'ELX-TEZ-IVA, il faut évaluer le ppVEMS des patients lorsque leurs autres traitements pour la FK ont été optimisés.	—
5. La durée maximale du remboursement initial est de six mois.	Dans les études, les effets de l'ELX-TEZ-IVA sont habituellement évalués après 24 semaines (environ six mois).	—
Renouvellement		
<p>7. Pour le premier renouvellement, le médecin observe au moins l'un des éléments suivants pour montrer le bénéfice après six mois de traitement par l'ELX-TEZ-IVA :</p> <p>7.1. une amélioration de la fonction pulmonaire d'au moins 5 % du pourcentage prévu comparativement à la valeur de départ (la fonction pulmonaire de départ doit être mesurée dans les trois mois précédant le début du traitement par l'ELX-TEZ-IVA);</p> <p>7.2. une diminution du nombre total de jours pendant lesquels le patient a reçu des antibiotiques oraux ou IV pour traiter les exacerbations pulmonaires comparativement à la période de six mois précédant le début du traitement OU une diminution du nombre total d'exacerbations nécessitant des antibiotiques oraux ou IV comparativement à la période de six mois précédant le début du traitement;</p> <p>7.3. une diminution du nombre d'hospitalisations liées à la FK après six mois comparativement à la période de six mois précédant le début du traitement par l'ELX-TEZ-IVA;</p> <p>7.4. l'absence de diminution de l'IMC (score z de l'IMC chez les enfants) après six mois comparativement à l'IMC de départ;</p> <p>7.5. une amélioration d'au moins quatre points à l'échelle de symptômes respiratoires du CFQ-R.</p>	<p>Les études montrent que le traitement par l'ELX-TEZ-IVA est associé à une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de la fonction pulmonaire (amélioration du ppVEMS), de l'état nutritionnel (augmentation de l'IMC ou du score z de l'IMC) et de la qualité de vie liée à la santé (augmentation du score des symptômes respiratoires du CFQ-R), et à une diminution de la fréquence des exacerbations pulmonaires, y compris des événements nécessitant des antibiotiques IV ou une hospitalisation.</p>	<p>On considère habituellement que les améliorations cliniquement importantes à la fonction pulmonaire (ppVEMS) et à la qualité de vie liée à la santé (mesurée par le CFQ-R) sont respectivement d'au moins 5 % et d'au moins 4 points. Il n'y a pas de seuils validés établis pour les améliorations cliniquement importantes à la fréquence des exacerbations, au nombre total de jours d'hospitalisation liée à la FK, au nombre total de jours d'antibiotiques oraux ou IV pour traiter les exacerbations pulmonaires et à l'état nutritionnel. Les cliniciens experts indiquent que l'objectif du traitement est d'améliorer l'état nutritionnel (c.-à-d. augmenter l'IMC jusqu'à ce que le patient atteigne son poids santé pour l'âge et le sexe) et de réduire la fréquence des exacerbations et l'utilisation des soins de santé connexe (c.-à-d. utilisation d'antibiotiques et hospitalisation).</p>

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
8. Le médecin montre que le traitement par l'ELX-TEZ-IVA procure un bénéfice continu pour le renouvellement subséquent du remboursement, lequel est évalué annuellement.	L'ELX-TEZ-IVA est un traitement dispendieux ayant un impact budgétaire important sur le système public de soins de santé. Les évaluations annuelles aideront à veiller à ce que le traitement soit utilisé chez les patients qui tirent profit du traitement.	—
Arrêt		
9. Le patient a subi une transplantation pulmonaire.	Les patients ayant subi une greffe d'organe plein sont exclus des principales études portant sur l'ELX-TEZ-IVA, et les cliniciens experts canadiens indiquent que le traitement doit être arrêté chez les patients recevant une transplantation pulmonaire.	—
Prescription		
10. La prescription de l'ELX-TEZ-IVA et la surveillance de la réponse au traitement sont réservées aux spécialistes de la FK.	Les soins aux patients atteints de FK sont complexes et gérés par des cliniques spécialisées au Canada.	—
11. L'ELX-TEZ-IVA n'est pas remboursé en combinaison avec d'autres modulateurs de CFTR.	Il n'y a pas de données probantes appuyant l'utilisation de l'ELX-TEZ-IVA en combinaison avec les autres modulateurs de CFTR disponibles. 1. L'ELX-TEZ-IVA est une association thérapeutique comprenant les mêmes composantes actives que Symdeco (TEZ-IVA) et Kalydeco (IVA). 2. L'IVA est aussi une composante d'Orkambi (LUM-IVA).	—
Prix		
12. Le prix est réduit.	Le RCED de l'ELX-TEZ-IVA comparativement au TSO varie de 1 434 435 \$ à 2 437 481 \$ l'AVAQ, selon le génotype du patient, chez les patients de 6 à 11 ans, et de 1 129 990 \$ à 1 868 095 \$ l'AVAQ chez les patients de 6 ans et plus. Une réduction du prix d'au moins 90 % est nécessaire pour les quatre génotypes afin que le traitement soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ comparativement au TSO.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Faisabilité de l'adoption		
13. La faisabilité de l'adoption de l'ELX-TEX-IVA est abordée.	Au prix soumis, on s'attend à ce que l'impact budgétaire du traitement soit supérieur à 40 millions de dollars les trois années.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CFQ-R = questionnaire sur la fibrose kystique révisé; CFTR = protéine encodée par le gène *CFTR*; ECR = essai clinique randomisé; ELX = élexacaftor; F/A = hétérozygote pour la mutation delta-F508 et porteur d'une mutation d'activation; F/F = homozygote pour la mutation delta-F508; F/FM = hétérozygote pour la mutation delta-F508 et porteur d'une mutation à fonction minimale; F/FR = hétérozygote pour la mutation delta-F508 et porteur d'une mutation à fonction résiduelle; FK = fibrose kystique; gène *CFTR* = gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*); IMC = indice de masse corporelle; IVA = ivacaftor; LUM = lumacaftor; ppVEMS = pourcentage prévu du volume expiratoire maximal par seconde; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; TEZ = tézacaftor; TSO = traitement symptomatique optimal

Points de discussion

- Dans la recommandation précédente de l'ACMTS, le test de chlorure dans la sueur ne fait pas partie des conditions d'amorce ou de renouvellement de l'ELX-TEZ-IVA. Le CCEM évalue la demande du promoteur d'inclure une réduction du chlorure dans la sueur dans les conditions de remboursement de l'ELX-TEZ-IVA. Les cliniciens experts s'entendent pour dire que le test de chlorure dans la sueur ne devrait pas être utilisé pour évaluer la réponse à l'ELX-TEZ-IVA dans un objectif de remboursement du médicament puisqu'il ne s'agit pas d'un facteur prédictif clair d'un résultat cliniquement important et que le test ne reflète que le mode d'action des modulateurs de CFTR comme l'ELX-TEZ-IVA. La mauvaise observance du traitement sur une courte période pourrait influencer grandement sur les résultats du test et ce test n'est pas systématiquement offert outre pour le diagnostic initial de la FK.
- L'utilisation du questionnaire CFQ-R dans la pratique clinique pédiatrique pourrait nécessiter des ressources additionnelles de la part des cliniques de FK pour l'administration du questionnaire, la consignation des réponses et le suivi des changements des scores au fil du temps. Le CCEM reconnaît ces préoccupations et décide d'inclure ce test comme critère potentiel à considérer par les programmes publics de médicaments. Il note d'ailleurs que certaines autorités de la santé n'ont pas adopté ce critère à la suite de la recommandation précédente de l'ACMTS sur l'ELX-TEZ-IVA. Puisque l'ELX-TEZ-IVA améliore les scores au CFQ-R chez les enfants, les adolescents et les adultes, cet instrument pourrait être utile pour l'évaluation de la réponse à l'ELX-TEZ-IVA.
- La FK est une maladie grave et rare qui limite l'espérance de vie. La mutation delta-F508 du gène *CFTR* est la mutation la plus couramment observée, et peut causer une forme plus grave de FK.
- Quant à l'impact de la FK sur les patients et leurs aidants, les répercussions sur la qualité de vie liée à la santé sont particulièrement importantes; en effet, à mesure que la maladie progresse, les limitations dans les activités quotidiennes croissent et davantage de temps et d'efforts sont nécessaires pour gérer les symptômes progressifs et invalidants. En plus de voir leur forme physique décliner, les personnes atteintes de FK peuvent aussi souffrir de troubles psychologiques, comme la dépression, l'anxiété et le désespoir. Les patients soulignent les attentes suivantes à l'égard des nouveaux traitements de la FK : l'arrêt ou le ralentissement de la progression de la maladie, la réduction de la fréquence des exacerbations, la réduction ou l'évitement des affections comorbides et des complications

de la maladie, l'amélioration de la santé digestive (atteinte et maintien d'un poids santé), la prolongation de l'espérance de vie, l'évitement des hospitalisations et la réduction du besoin d'interventions effractives, la réduction du fardeau des traitements quotidiens, l'amélioration de la qualité de vie (particulièrement le bien-être et la capacité à contribuer à la société) et la réduction des effets secondaires. À la lumière de ces commentaires et des données probantes disponibles, le CCEM conclut que l'ELX-TEZ-IVA pourrait répondre à certains besoins non comblés très importants mentionnés par les patients.

- Les données probantes concernant les patients atteints d'une maladie pulmonaire avancée (c.-à-d. ppVEMS < 40 %) ne proviennent que d'analyses par sous-groupes menées à posteriori et d'études observationnelles. Cependant, l'ampleur de l'effet du traitement par l'ELX-TEZ-IVA est cliniquement importante dans l'ensemble des diverses analyses (l'amélioration absolue moyenne du ppVEMS varie de 9 % à environ 19 %).
- Outre l'IVA, les comparateurs utilisés dans les études à comparateur actif et dans les comparaisons indirectes ne sont pas actuellement remboursés (TEZ-IVA) ou le sont rarement (LUM-IVA) par les régimes d'assurance médicaments participant à l'examen de l'ACMTS.
- Dans les études incluses, les patients doivent être âgés d'au moins 6 ans lors de la visite de sélection, ce qui est reflété dans l'indication approuvée de Santé Canada. Des études portant sur l'efficacité et l'innocuité de l'ELX-TEZ-IVA chez les enfants de moins de 6 ans sont en cours.
- Le CCEM discute de la variabilité de la réponse aux traitements avec les cliniciens experts. On note que les personnes atteintes d'une maladie plus avancée pourraient montrer une variation par rapport au départ plus faible aux critères d'évaluation couramment mesurés (p. ex. le ppVEMS), mais tout de même présenter des améliorations cliniquement pertinentes à d'autres critères d'évaluation (p. ex. la qualité de vie liée à la santé, la fréquence des exacerbations, le nombre total de jours d'hospitalisation liée à la FK, le nombre total de jours d'antibiotiques oraux ou IV pour les exacerbations pulmonaires, et l'état nutritionnel).
- Pour être admissibles aux essais, les patients devaient avoir une maladie stable, bien qu'on ait observé des variations dans les mesures du ppVEMS entre la visite de sélection et la répartition aléatoire. Bien que le ppVEMS varie habituellement peu chez un patient sur une courte période, il serait prudent de prendre au moins deux mesures pour avoir une valeur plus stable avant de commencer le traitement par l'ELX-TEZ-IVA et au moment de l'évaluation du renouvellement du remboursement.
- Dans les études examinées, la durée relativement courte du traitement et du suivi est une limite importante dans le contexte d'une maladie présente pour la vie. Quatre des essais cliniques sont d'une durée de 24 semaines (études 102, 106B, 109 et 116), mais les deux autres ne sont que de 4 semaines (étude 103) et de 8 semaines (étude 104). Par conséquent, la durabilité de l'effet du traitement ainsi que l'équilibre à long terme entre les avantages et les effets néfastes de l'ELX-TEZ-IVA sont incertains.
- La principale préoccupation en matière d'innocuité observée avec l'ELX-TEZ-IVA dans les études est la toxicité hépatique. La monographie stipule que le traitement des patients ayant une insuffisance hépatique modérée (stade Child-Pugh B) n'est pas recommandé, mais peut être envisagé s'il existe un besoin médical manifeste et qu'on s'attend à ce que les avantages surpassent les risques. Dans ces situations, la dose de l'ELX-TEZ-IVA devrait être réduite (régime détaillé dans la monographie). Les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (stade Child-Pugh C) ne devraient pas être traités par l'ELX-TEZ-IVA.

- Le promoteur fournit des comparaisons de traitements indirectes entre l'ELX-TEZ-IVA et le LUM-IVA chez les patients ayant un génotype F/F, et entre l'ELX-TEZ-IVA et le placebo chez les patients ayant un génotype F/F, F/A ou F/FR. Outre les études 104 et 109, aucun des essais utilisés dans les comparaisons indirectes n'a de période de rodage, et il n'est pas possible de déterminer la direction de tout biais potentiel associé à cette période. Également, dans l'étude 104, la répartition aléatoire est stratifiée selon le génotype F/A ou F/FR; cependant, dans les autres études incluses comparant l'ELX-TEZ-IVA et l'IVA, la répartition aléatoire n'est pas stratifiée en fonction de la présence de la mutation delta-F508. Par conséquent, la sélection du sous-groupe de patients présentant la mutation delta-F508 dans les essais sur l'IVA contrôlés par placebo entraîne la perte du caractère aléatoire de la répartition. Les limites des données probantes indirectes empêchent de tirer des conclusions concrètes des résultats.

Contexte

Trikafta comprend un comprimé à dose fixe associant l'ELX, le TEZ et l'IVA et un comprimé d'IVA (ELX-TEZ-IVA). L'ELX-TEZ-IVA est offert en deux concentrations :

- l'ELX à 50 mg, le TEZ à 25 mg et l'IVA à 37,5 mg, et un comprimé d'IVA à 75 mg;
- l'ELX à 100 mg, le TEZ à 50 mg et l'IVA à 75 mg, et un comprimé d'IVA à 150 mg.

L'ELX-TEZ-IVA est indiqué dans le traitement du patient de 6 ans ou plus atteint de FK et porteur d'au moins une mutation delta-F508 du gène *CFTR*. Une délétion de la phénylalanine 508 dans le premier domaine de liaison au nucléotide (delta-F508) est la mutation la plus courante du gène *CFTR* qui cause la FK. Selon le registre canadien de la fibrose kystique, 4 344 personnes au Canada vivaient avec la FK en 2019. De celles-ci, 87,8 % sont porteuses d'au moins une mutation delta-F508 (47,1 % sont homozygotes et 40,7 % sont hétérozygotes).

Historique de l'examen du médicament

Il s'agit de la deuxième demande de remboursement présentée à l'ACMTS pour l'ELX-TEZ-IVA. L'ACMTS avait examiné l'ELX-TEZ-IVA dans le traitement de la FK chez le patient de 12 ans ou plus porteur d'au moins une mutation delta-F508 du gène *CFTR*; le CCEM avait recommandé le remboursement de l'ELX-TEZ-IVA sous réserve de conditions.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- un examen de quatre ECR menés auprès d'adolescents et d'adultes (études 102, 103, 104 et 109), d'un ECR et d'un essai pivot à groupe unique menés auprès d'enfants (études 116 et 106B); deux études de prolongation à long terme (études 105 et 107); des comparaisons indirectes soumises par le promoteur; deux études observationnelles évaluant l'utilisation

de l'ELX-TEZ-IVA chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire avancée; une étude modélisant l'effet potentiel de l'ELX-TEZ-IVA sur la morbidité et la mortalité associées à la FK; et trois analyses descriptives observationnelles de patients ayant un ppVEMS supérieur à 90 % dans un contexte réel;

- la perspective de patients recueillie par des groupes de défense des intérêts des patients : Fibrose kystique Canada, la Canadian Cystic Fibrosis Treatment Society et CF Get Loud;
- les observations de cinq spécialistes cliniques ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement de la FK, y compris les observations de groupes de spécialistes cliniques ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement de patients vivant avec la FK (cinq cliniciens pour l'examen précédent et quatre cliniciens pour le présent examen);
- les observations de trois groupes de cliniciens issues de l'examen précédent sur l'ELX-TEZ-IVA pour les adolescents et les adultes (les directeurs de cliniques de fibrose kystique au Canada, le réseau Fibrose kystique Canada : études cliniques accélérées et la Toronto Adult CF Clinic) et de deux groupes de cliniciens pour le présent examen (le réseau Fibrose kystique Canada : études cliniques accélérées et les directeurs de cliniques de fibrose kystique au Canada/Conseil consultatif des soins de santé de Fibrose kystique Canada);
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations de patients

Trois groupes de patients, soit Fibrose kystique Canada, la Canadian Cystic Fibrosis Treatment Society et CF Get Loud, ont répondu à l'appel d'observations des patients de l'ACMTS pour l'examen initial de l'ELX-TEZ-IVA (portant sur les patients de 12 ans ou plus) de même que pour l'examen subséquent de l'ELX-TEZ-IVA (portant sur les patients de 6 ans ou plus).

Les groupes soulignent que la FK a des répercussions immenses sur les personnes vivant avec la maladie, leurs proches et la société. L'effet clinique le plus important se situe dans les poumons, où l'on constate une cicatrisation progressive des voies respiratoires et un déclin progressif de la fonction pulmonaire. Les patients peuvent souffrir d'exacerbations pulmonaires nécessitant des semaines d'hospitalisation et d'antibiotiques IV. La malnutrition est une autre conséquence de la FK, et ceux qui vivent avec cette maladie ont souvent un poids insuffisant et peuvent avoir besoin d'une sonde d'alimentation pour compléter leur régime alimentaire. Les patients peuvent aussi souffrir d'affections comorbides liées à la FK, comme le diabète et une maladie hépatique. En plus de voir leur santé physique décliner, plusieurs patients souffrent d'effets invisibles de la FK, comme la dépression, l'anxiété et le désespoir. Il est impossible de mettre en mot ou de quantifier l'angoisse causée par la conscience omniprésente de sa propre mortalité. Les parents et les aidants ont une volonté inexorable de faire quelque chose pour aider leur proche.

La prise en charge de la FK requiert une routine de traitement exigeante et des visites régulières aux cliniques spécialisées. À mesure que la maladie progresse, il faut davantage de temps et d'efforts pour gérer les symptômes progressifs et invalidants. La FK a des répercussions importantes sur la qualité de vie quotidienne des personnes et sur les

décisions de vie touchant notamment l'éducation, la carrière, les voyages, les relations et la planification familiale.

Les patients atteints de FK et leurs proches souhaitent avoir accès à des traitements qui peuvent changer la trajectoire de la maladie et améliorer à la fois l'espérance et la qualité de vie. Les patients souhaitent l'amélioration de leur état de santé, notamment le maintien ou l'amélioration de leur fonction pulmonaire, l'amélioration de leur santé digestive, l'augmentation de leur niveau d'énergie et la réduction des symptômes de la FK. Ils veulent éviter les admissions à l'hôpital et réduire le recours aux interventions médicales effractives et le fardeau thérapeutique des traitements quotidiens. Ils souhaitent aussi éviter les effets secondaires des traitements, comme l'ostéoporose, la résistance aux antimicrobiens, et le diabète ou l'insuffisance hépatique liés à la FK.

Les groupes de défense des intérêts des patients mettent l'accent sur l'importance d'un traitement précoce et vigoureux de la FK qui vise le maintien de la santé et le ralentissement ou la prévention de la progression de la maladie. Ils notent que même les enfants atteints de FK qui paraissent en santé (p. ex. ppVEMS de 100 %) sont soumis à un régime thérapeutique vigoureux alliant physiothérapie, traitements antibiotiques, alimentation particulière et visites fréquentes à la clinique. Tous les groupes de défense des intérêts des patients soulignent qu'il est important d'amorcer le traitement par l'ELX-TEZ-IVA le plus tôt possible afin de prévenir les dommages irréversibles causés par la FK. Les groupes de patients font référence à la recommandation initiale de l'ACMTS sur l'ELX-TEZ-IVA et mentionnent que les conditions de remboursement sont trop restrictives, particulièrement l'exigence que le patient ait un ppVEMS de moins de 90 % pour être admissible au traitement. Les groupes de patients sont d'avis que tous les patients porteurs d'au moins une mutation delta-F508 peuvent tirer profit du traitement par l'ELX-TEZ-IVA.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

À l'instar des groupes de patients, les cliniciens experts indiquent qu'il existe des besoins thérapeutiques importants non comblés chez les personnes vivant avec la FK. Il n'y a pas de traitement actuellement disponible qui peut répondre aux objectifs thérapeutiques les plus importants, soit prolonger la survie, éviter le besoin de transplantation pulmonaire, ralentir le déclin de la fonction pulmonaire au fil du temps et renverser le cours de la maladie. De plus, les traitements de référence actuels sont lourds pour les patients et leurs aidants.

Les cliniciens experts s'attendent à ce que l'ELX-TEZ-IVA soit utilisé en traitement préventif dans le but d'amorcer un traitement avant que le patient ne développe une maladie pulmonaire importante. L'ELX-TEZ-IVA pourrait être utilisé chez tous les patients qui répondent aux critères de l'indication approuvée de Santé Canada, sans égard à leurs traitements actuels ou antérieurs. Dans la pratique clinique, l'admissibilité des patients serait déterminée par le génotype de *CFTR*; cependant, il n'y a pas de méthode pratique qui pourrait être utilisée pour prévoir quels seraient les patients les plus susceptibles de répondre à l'ELX-TEZ-IVA. Les patients qui ont le plus besoin du traitement par l'ELX-TEZ-IVA sont ceux ayant une maladie pulmonaire modérée à grave (p. ex. ppVEMS \leq 60 %), ceux dont l'IMC est inférieur ou égal à 20 kg/m², ceux présentant des exacerbations pulmonaires fréquentes, et ceux présentant un déclin rapide du VEMS. Cependant, lorsqu'on tient compte des résultats à long terme et de l'objectif de prévention de la maladie grave, possiblement tous les patients,

y compris ceux qui ont une maladie pulmonaire légère ou qui sont présymptomatiques, pourraient tirer profit du traitement.

L'ampleur de l'amélioration procurée par l'ELX-TEZ-IVA est bien plus importante que celle de tout autre traitement actuellement disponible (y compris tous les autres modulateurs de CFTR). L'ELX-TEZ-IVA remplacerait les modulateurs de CFTR antérieurs, qui sont beaucoup moins efficaces (p. ex. le LUM-IVA [Orkambi] et le TEZ-IVA avec l'IVA [Symdeko]); les patients qui reçoivent présentement ces médicaments passeraient probablement à l'ELX-TEZ-IVA.

Les critères d'évaluation suivants sont régulièrement mesurés dans la pratique clinique canadienne : la fonction pulmonaire (p. ex. les mesures spirométriques comme le VEMS), l'état nutritionnel et la croissance (p. ex. l'IMC, le score z de l'IMC et le percentile de l'IMC), les admissions à l'hôpital et les traitements en consultation externe pour les exacerbations pulmonaires, et la fréquence annuelle d'exacerbations pulmonaires. L'ampleur de l'amélioration des résultats liés à la FK qui serait considérée comme significative sur le plan clinique dépend de l'état initial du patient. Après l'initiation du traitement par l'ELX-TEZ-IVA, les patients ayant une maladie moins grave ou une maladie plus avancée peuvent montrer des variations aux critères couramment mesurés plus faibles par rapport au départ, mais tout de même présenter des améliorations cliniquement pertinentes (p. ex. stabilisation de la maladie). Dans la pratique clinique canadienne, une amélioration d'au moins 5 % du ppVEMS serait typiquement considérée comme cliniquement importante pour la plupart des patients. Les experts notent qu'une augmentation de l'IMC ne devrait être perçue comme un objectif du traitement que si le patient est malnutri au moment d'amorcer le traitement. L'augmentation de l'IMC d'un patient qui se trouve dans la fourchette normale ou qui est en surpoids peut poser problème et ne devrait pas être perçue comme un résultat désirable pour l'évaluation de la réponse à un traitement comme l'ELX-TEZ-IVA.

Le traitement par l'ELX-TEZ-IVA serait fort probablement interrompu ou arrêté en raison d'EI ou de la progression vers la transplantation pulmonaire. L'EI connu le plus susceptible de mener à l'arrêt du traitement serait l'apparition de taux d'enzymes hépatiques anormaux persistants.

L'ELX-TEZ-IVA devrait être prescrit et surveillé dans une clinique pour les enfants ou les adultes atteints de FK.

Groupes de cliniciens

Trois groupes de cliniciens ont fourni des observations pour l'examen initial de l'ELX-TEZ-IVA (les directeurs de cliniques de fibrose kystique au Canada, le réseau Fibrose kystique Canada : études cliniques accélérées et la Toronto Adult CF Clinic) et deux groupes pour le présent examen (le réseau Fibrose kystique Canada : études cliniques accélérées et les directeurs de cliniques de fibrose kystique au Canada/Conseil consultatif des soins de santé de Fibrose kystique Canada). Les groupes de cliniciens ont relevé les mêmes besoins médicaux non comblés chez les patients atteints de FK et le même rôle potentiel de l'ELX-TEZ-IVA dans le traitement que les cliniciens experts consultés par l'ACMTS. Comme ces derniers, les groupes de cliniciens indiquent que l'effet de l'ELX-TEZ-IVA est spectaculaire et que le traitement a changé la vie des patients qui l'ont reçu dans le cadre du Programme d'accès spécial de Santé Canada, de mécanismes d'accès humanitaire, ou d'essais cliniques (y compris les patients atteints d'une maladie pulmonaire avancée).

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les facteurs suivants sont considérés comme pouvant avoir une incidence majeure sur la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'ACMTS pour l'ELX-TEZ-IVA :

- amorce du traitement;
- poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement;
- prescription.

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions potentielles de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Questions de mise en œuvre des régimes d'assurance médicaments	Réponses des cliniciens experts
Questions posées dans le cadre de l'examen de l'ELX-TEZ-IVA chez les patients de 6 ans et plus	
Amorce du traitement	
Contrairement aux essais pivots menés auprès des enfants de 12 ans ou plus, les essais menés chez les patients âgés de 6 à 11 ans admettent les patients ayant un ppVEMS de 90 % ou plus. Les régimes d'assurance médicaments notent qu'une divergence dans les critères de remboursement recommandés entre les deux populations de patients (c.-à-d. ceux âgés de 6 à 11 ans et ceux âgés de 12 ans et plus) serait difficile à gérer pour eux. Y a-t-il des données probantes selon lesquelles ces patients tireraient profit du traitement par l'ELX-TEZ-IVA?	Les essais pédiatriques admettent les patients ayant un ppVEMS supérieur à 70 % (respectivement ■ et 46 % des patients ont un ppVEMS supérieur à 90 % dans les études 116 et 106B). Ces essais montrent des améliorations significatives à l'indice de clairance pulmonaire, au VEMS, au score z de l'IMC et au CFQ-R. Par conséquent, on observe que l'ELX-TEZ-IVA procure un bénéfice clinique chez les patients pédiatriques ayant un ppVEMS supérieur à 90 %. Pour les patients âgés de 12 ans ou plus, l'étude PROMISE laisse croire que les patients ayant un ppVEMS supérieur à 90 % au moment de l'amorce du traitement par l'ELX-TEZ-IVA obtiennent une amélioration au ppVEMS (variation absolue de 6,52 %; IC à 95 % de 5,18 % à 7,86 %), à l'IMC (variation absolue de 0,82 kg/m ² ; IC à 95 % de 0,50 à 1,13) et au CFQ-R (variation absolue de 15,66; IC à 95 % de 12,80 à 18,52).
Poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement	
Les cliniciens experts peuvent-ils confirmer que les tests de rinçage de l'azote en cycles multiples sont offerts seulement dans les cliniques spécialisées des hôpitaux pour enfants et qu'ils ne sont pas offerts dans toutes les cliniques d'évaluation de la fonction pulmonaire?	À l'heure actuelle, cette mesure n'est pas couramment utilisée dans la pratique clinique canadienne.
Questions posées dans le cadre de l'examen antérieur de l'ELX-TEZ-IVA chez les patients âgés de 12 ans et plus	
Amorce du traitement	
Les patients ayant un ppVEMS supérieur à 90 % à la visite de sélection sont exclus des essais pivots et complémentaires de phase III. Y a-t-il des données probantes selon lesquelles ces patients tireraient profit du traitement par l'ELX-TEZ-IVA?	Les cliniciens experts mentionnent que ces patients pourraient tirer profit du traitement par l'ELX-TEZ-IVA. Cependant, il faudrait accorder la priorité aux patients ayant un fardeau de la maladie plus important.

Questions de mise en œuvre des régimes d'assurance médicaments	Réponses des cliniciens experts
<p>Les patients ayant un ppVEMS inférieur à 40 % à la visite de sélection sont exclus des essais pivots et complémentaires de phase III. Y a-t-il des données probantes selon lesquelles ces patients tireraient profit du traitement par l'ELX-TEZ-IVA?</p>	<p>Les sous-groupes de l'étude 102 et de deux études observationnelles comprises dans l'examen de l'ACMTS fournissent des données à court terme sur l'efficacité et l'innocuité de l'ELX-TEZ-IVA chez les patients atteints de FK et ayant une maladie pulmonaire avancée. Ces études donnent à penser que le traitement par l'ELX-TEZ-IVA entraîne une amélioration cliniquement importante du ppVEMS chez les patients ayant un ppVEMS initial de moins de 40 %. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, les groupes de cliniciens qui ont fourni des observations et les groupes de patients qui ont fourni des commentaires ont tous noté des observations empiriques, fondées sur l'expérience clinique, selon lesquelles l'ELX-TEZ-IVA procure un bénéfice aux patients atteints d'une maladie pulmonaire avancée.</p>
<p>Dans la monographie, on indique que les patients ayant une insuffisance hépatique grave ne devraient pas être traités par l'ELX-TEZ-IVA. Ces recommandations seraient-elles suivies dans la pratique clinique?</p>	<p>Les cliniciens experts croient que les cliniciens pourraient essayer de traiter les patients ayant une insuffisance hépatique grave par l'ELX-TEZ-IVA à une posologie réduite, plutôt que d'utiliser la posologie réduite des autres modulateurs de CFTR, qui sont peu susceptibles de procurer un bénéfice clinique de même ampleur. On note que les essais thérapeutiques devraient être envisagés pour tous les patients lorsque les bienfaits potentiels surpassent les risques.</p>
<p>Poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement</p>	
<p>Quelles mesures de résultats cliniques devraient être utilisées pour évaluer la réponse thérapeutique au traitement par l'ELX-TEZ-IVA?</p>	<p>Les critères d'évaluation suivants sont suggérés pour les patients adultes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • amélioration du VEMS ou stabilisation d'un VEMS en déclin; • réduction de la fréquence des exacerbations; • amélioration de l'IMC.
<p>Quelle ampleur d'amélioration serait cliniquement significative pour le ppVEMS? Quels seraient les intervalles appropriés pour l'évaluation de la réponse au traitement?</p>	<p>Pour les patients typiques vus dans la pratique clinique canadienne, une amélioration d'au moins 5 % du ppVEMS serait typiquement considérée comme cliniquement importante. Cependant, l'ampleur de l'amélioration du ppVEMS qui serait considérée comme significative sur le plan clinique dépend de l'état initial du patient. Les patients ayant un ppVEMS très faible pourraient voir des améliorations plus petites par rapport au départ, mais même une stabilisation chez ces patients peut être cliniquement importante. Le VEMS est couramment évalué dans la population cible et les experts mentionnent que ces évaluations pourraient être effectuées de trois à quatre fois par année.</p>
<p>Quelle ampleur d'amélioration serait cliniquement significative pour l'IMC? Quels seraient les intervalles appropriés pour l'évaluation de la réponse au traitement d'après l'IMC?</p>	<p>Les experts notent qu'une augmentation de l'IMC ne doit être perçue comme un marqueur d'amélioration que chez les patients qui sont malnutris (c.-à-d. IMC < 20). Chez ces patients, l'objectif du traitement est d'augmenter l'IMC pour qu'il atteigne la fourchette normale.</p>

Questions de mise en œuvre des régimes d'assurance médicaments	Réponses des cliniciens experts
La réponse thérapeutique devrait-elle être évaluée au moyen de différents critères pour les patients qui n'ont jamais reçu de modulateur de CFTR comparativement à ceux qui passent d'un modulateur de CFTR différent à l'ELX-TEZ-IVA?	L'ampleur de l'amélioration procurée par l'ELX-TEZ-IVA est bien plus importante que celle de tout autre traitement actuellement disponible (y compris tous les autres modulateurs de CFTR). L'ELX-TEZ-IVA remplacerait les modulateurs de CFTR antérieurs qui sont beaucoup moins efficaces (p. ex. Orkambi et Symdeko), et les patients qui reçoivent présentement ces médicaments passeraient probablement à l'ELX-TEZ-IVA.
Quels critères cliniques pourraient être utilisés pour cibler les patients ayant une maladie à progression rapide?	Les cliniciens experts notent qu'il n'y a actuellement pas de définitions acceptées pour les patients ayant une maladie à progression rapide.
Quels critères cliniques pourraient être utilisés pour déterminer la non-réponse au traitement par l'ELX-TEZ-IVA (c.-à-d. critères d'abandon potentiels)?	D'après les données probantes disponibles, on s'attend à ce qu'il y ait très peu de patients qui ne répondront pas à l'ELX-TEZ-IVA. Les principales raisons de l'abandon du traitement seront probablement liées aux événements indésirables (p. ex. résultats anormaux au test de la fonction hépatique, éruptions cutanées ou gain de poids excessif).
Prescription du traitement	
La prescription du traitement devrait-elle être limitée aux médecins ayant une expertise dans la prise en charge de la FK?	Le seul milieu approprié pour l'évaluation de l'admissibilité des patients, l'amorce du traitement et la surveillance du traitement est une clinique de FK pour adultes ou enfants.

CFTR = protéine encodée par le gène *CFTR* (gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*); ELX = élexacaftor; FK = fibrose kystique; IMC = indice de masse corporelle; IVA = ivacaftor; ppVEMS = pourcentage prévu du volume expiratoire maximal par seconde; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde; TEZ = tézacaftor

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Patients de 6 à 11 ans

Description des études

Les données probantes présentées dans le présent examen de l'ELX-TEZ-IVA qui portent sur la population de patients élargie (c.-à-d. les patients âgés de 6 à 11 ans) proviennent d'un ECR de 24 semaines contrôlé par placebo et mené à double insu auprès de patients hétérozygotes pour la mutation delta-F508 et porteurs d'une mutation à fonction minimale (F/FM) (étude 116 : N = 121) et un essai pivot de 24 semaines à groupe unique mené auprès de patients homozygotes pour la mutation delta-F508 (F/F) et hétérozygotes porteurs de F/FM (étude 106B; N = 66). Les périodes de traitement sont de 24 semaines dans les études 116 et 106B, et les deux études comprennent une phase de sélection (d'une période maximale de 28 jours) et une phase de suivi de l'innocuité (environ 4 semaines ou l'inscription à une étude de prolongation en mode ouvert). L'étude 106B est la seconde phase d'une étude en deux parties (la partie A consiste en une période de sélection de 28 jours; une période de traitement de 15 jours en mode ouvert et à groupe unique; et une période de suivi de l'innocuité de 28 jours). La partie B est amorcée après l'examen interne des données de la partie A qui est utilisé pour confirmer ou ajuster les doses qui doivent être évaluées dans

la partie B. Conformément à la posologie recommandée pour l'ELX-TEZ-IVA au Canada, ce rapport se concentre sur la partie B (c.-à-d. l'étude 106B).

Les critères d'inclusion et d'exclusion des ECR inclus sont semblables, à l'exception des génotypes de *CFTR* (c.-à-d. seulement F/FM dans l'étude 116 et F/F ou F/MF dans l'étude 106B), des seuils du ppVEMS (≥ 70 % dans l'étude 116 et ≥ 40 % dans l'étude 106B) et de l'indice de clairance pulmonaire 2.5 (LCI2.5) ($\geq 7,5$ dans l'étude 116 et non précisé dans l'étude 106). À l'instar des essais menés chez les patients adultes et adolescents, les patients des études 116 et 106B doivent avoir une FK stable selon l'avis du chercheur au moment de la visite de sélection. Les essais excluent les patients ayant des antécédents de colonisation par *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ou *Mycobacterium abscessus*. Les patients sont également considérés comme inadmissibles s'ils rapportent une infection des voies respiratoires inférieures ou supérieures aigüe, une exacerbation pulmonaire, ou des changements au traitement (y compris des antibiotiques) pour la maladie pulmonaire dans les quatre semaines précédant la première dose du médicament à l'étude. Les patients ayant un antécédent de greffe d'organe solide ou de transplantation hématologique sont exclus, tout comme les patients ayant des valeurs de laboratoire anormales (p. ex. hémoglobine < 10 g/dl) ou une fonction hépatique ou rénale anormale.

Le critère d'évaluation principal de l'étude 116 est la variation absolue à partir du début de l'étude du LCI2.5; les critères d'évaluation secondaires sont la variation absolue depuis le début de l'étude du chlorure dans la sueur, du score des symptômes respiratoires du CFQ-R et des scores des symptômes non respiratoires du CFQ-R. Tous les critères d'évaluation de l'efficacité dans l'étude 106B sont considérés comme des objectifs secondaires; les critères d'évaluation principaux sont l'innocuité et la tolérabilité. Les critères d'évaluation incluent la variation absolue par rapport au score initial des paramètres suivants : le ppVEMS, le LCI2.5, le CFQ-R, l'IMC, le score z de l'IMC, le poids, le score z du poids, la taille et le score z de la taille. De plus, dans l'étude 106B, des statistiques descriptives sont fournies pour les exacerbations pulmonaires et les hospitalisations.

Efficacité

Dans l'étude 116, le traitement par l'ELX-TEZ-IVA est associé à une augmentation du ppVEMS entre le début de l'étude et la semaine 24 comparativement au placebo, avec une différence entre les moyennes des moindres carrés (DMMC) de 11,0 % (IC à 95 % de 6,9 % à 15,1 %). Des améliorations au ppVEMS avec l'ELX-TEZ-IVA sont observées au moment de la première évaluation après le début de l'étude (c.-à-d. au jour 15) et les valeurs demeurent supérieures au départ à tous les points temporels tout au long de l'étude. Dans l'étude 106B, le traitement par l'ELX-TEZ-IVA entraîne une augmentation au sein du groupe du ppVEMS à 24 semaines (variation moyenne des moindres carrés [MC] = 10,2 %; IC à 95 % de 7,9 % à 12,6 %; $P < 0,0001$). Des améliorations au ppVEMS avec l'ELX-TEZ-IVA sont observées au moment de la première évaluation après le début de l'étude (c.-à-d. au jour 15) et les valeurs sont supérieures à celles du début de l'étude à tous les points temporels tout au long de la période de traitement de 24 semaines. Le promoteur fournit des analyses par sous-groupes menées à postériori pour les patients ayant un ppVEMS d'au plus 90 % au début de l'étude, et l'augmentation du ppVEMS à partir du début de l'étude est de [REDACTED] pour ceux ayant un ppVEMS d'au plus 90 % au début de l'étude et de [REDACTED] pour ceux ayant un ppVEMS supérieur à 90 % au début de l'étude.

Dans l'étude 116, le traitement par l'ELX-TEZ-IVA est associé à une réduction du LCI2.5 à 24 semaines comparativement au placebo (DMMC = -2,26; IC à 95 % de -2,71 à -1,81;

$P < 0,0001$). Les patients de l'étude 106 montrent une réduction au sein du groupe du LCI2.5 à 24 semaines (variation moyenne des MC = $-1,71$; IC à 95 % de $-2,11$ à $-1,30$; $P < 0,0001$). Des améliorations (réduction) au LCI2.5 avec l'ELX-TEZ-IVA ont été observées au moment de la première évaluation après le début de l'étude (c.-à-d. au jour 15) et les valeurs sont demeurées inférieures à tous les points temporels tout au long des deux études.

Les exacerbations pulmonaires sont signalées à titre d'EI dans l'étude 116 seulement. Le pourcentage de patients présentant au moins une exacerbation pulmonaire est plus élevé dans le groupe du placebo que dans le groupe de l'ELX-TEZ-IVA (26,2 % contre 1,7 %). Dans l'étude 106B, les exacerbations pulmonaires sont évaluées en tant que critère d'évaluation exploratoire. Dans cette même étude, le taux d'événements annuel pour l'ensemble des exacerbations pulmonaires est de 0,12 événement par année. Les taux d'événements pour les exacerbations pulmonaires nécessitant une hospitalisation ou une antibiothérapie IV sont chacun de 0,03 événement par année. Il n'y a pas de comparaisons statistiques pour les taux d'événements avant et après le traitement par l'ELX-TEZ-IVA.

Dans l'étude 116, le traitement par l'ELX-TEZ-IVA est associé à une amélioration de la qualité de vie liée à la santé mesurée par le score des symptômes respiratoires du CFQ-R comparativement au placebo entre le début de l'étude et la semaine 24 (DMMC = 5,5; IC à 95 % de 1,0 à 10,0; $P = 0,0003$). Dans l'étude 106B, les patients présentent une augmentation des scores des symptômes respiratoires du CFQ-R entre le début de l'étude et la semaine 24 (variation absolue moyenne des MC = 7,0; IC à 95 % de 4,7 à 9,2; $P < 0,0001$). La variation du score initial des symptômes non respiratoires du CFQ-R est évaluée à titre de critère d'évaluation exploratoire dans l'étude 106B (mais pas dans l'étude 116). Les scores des symptômes non respiratoires du CFQ-R montrent une augmentation numérique depuis le début de l'étude; cependant, aucune analyse statistique n'a été menée.

La variation absolue du chlorure dans la sueur entre le début de l'étude et la semaine 24 est un critère d'évaluation secondaire dans l'étude 116. Le groupe recevant l'ELX-TEZ-IVA montre des réductions statistiquement significatives du chlorure dans la sueur comparativement au groupe du placebo à la semaine 24 (DMMC = $-51,2$ mmol/l; IC à 95 % de $-55,3$ à $-47,1$). Dans l'étude 106B, le traitement par l'ELX-TEZ-IVA procure une réduction du chlorure dans la sueur au sein du groupe statistiquement significative à la semaine 24. La variation absolue moyenne des MC du chlorure dans la sueur entre le début de l'étude et la semaine 24 est de $-60,9$ mmol/l (IC à 95 % de $-63,7$ à $-58,2$; $P < 0,0001$).

Innocuité

Dans l'étude 116, le pourcentage global de patients ayant présenté au moins un EI est plus élevé dans le groupe du placebo (93,4 %) que dans le groupe de l'ELX-TEZ-IVA (80,0 %). Les EI déclarés par au moins 5 % des patients dans le groupe de l'ELX-TEZ-IVA et survenant à une fréquence d'au moins 5 % supérieure à celle du groupe du placebo sont les céphalées (30,0 % contre 19,7 %), les éruptions cutanées (10,0 % contre 4,9 %) et un résultat positif au test de détection de *Staphylococcus* (6,7 % contre 1,6 %). Les exacerbations pulmonaires infectieuses sont un EI plus courant dans le groupe du placebo que dans le groupe de l'ELX-TEZ-IVA (26,2 % contre 1,7 %). Les EI sont plus courants dans l'étude 106B que dans le groupe de l'ELX-TEZ-IVA de l'étude 116 (p. ex. 98,5 % des patients de l'étude 106B déclarent au moins un EI comparativement à 80,0 % des patients de l'étude 116). Dans l'étude 116, 4 patients (6,7 %) du groupe de l'ELX-TEZ-IVA et 9 patients (14,8 %) du groupe du placebo présentent au moins un EI grave (EIG). Dans l'étude 106B, 1 patient (1,5 %) a présenté 3 EIG (infection au métapneumovirus, pneumonie et infection au rhinovirus). Dans l'étude 116,

1 patient (1,7 %) du groupe de l'ELX-TEZ-IVA a eu une éruption cutanée ayant mené à l'arrêt du médicament à l'étude. Aucun patient du groupe du placebo n'a arrêté le traitement à l'étude. Dans l'étude 106B, un patient a présenté une éruption érythémateuse ayant mené à l'arrêt du traitement.

Évaluation critique

La répartition aléatoire dans l'étude 116 est effectuée au moyen d'une méthodologie appropriée et d'une non-divulgence de l'attribution du traitement adéquate (c.-à-d. un système de réponse en ligne interactif) et d'une stratification fondée sur des facteurs pronostiques pertinents (c.-à-d. la fonction pulmonaire [LCI2.5 < 10 par rapport à ≥ 10] et le poids au départ [< 30 kg par rapport à ≥ 30 kg]). Les caractéristiques de départ et démographiques sont généralement semblables entre les groupes de l'ELX-TEZ-IVA et du placebo dans l'étude 116. Un pourcentage plus élevé de patients du groupe de l'ELX-TEZ-IVA ont un ppVEMS de départ supérieur à 90 % [redacted] et un pourcentage plus faible de patients ont un ppVEMS de départ inférieur à 70 % [redacted]. Puisque les patients ayant une fonction pulmonaire normale (c.-à-d. > 90 %) seraient moins susceptibles de présenter une amélioration à court terme du ppVEMS en raison d'un effet de plafonnement, les résultats de la variation du ppVEMS à la semaine 24 pourraient être faussés au désavantage de l'ELX-TEZ-IVA.

Les traitements à l'étude sont administrés à double insu dans l'étude 116 et en mode ouvert dans l'étude 106. Le profil d'EI de l'ELX-TEZ-IVA et des comparateurs était peu susceptible de compromettre l'insu dans l'étude. L'exception pourrait être l'augmentation du pourcentage de patients qui présentent des éruptions cutanées dans le groupe de l'ELX-TEZ-IVA (13,3 % contre 4,9 % dans le groupe du placebo); cependant, on ne s'attend pas à ce que cela influe grandement sur l'insu du traitement. Comme dans les essais examinés antérieurement chez les adultes et les adolescents, peu de patients pédiatriques ont abandonné l'étude 116 (taux d'achèvement de 99,2 %) ou l'étude 106B (taux d'achèvement de 97,0 %). La durée des études est assez courte, ce qui peut expliquer en partie le pourcentage élevé de patients ayant terminé l'étude. L'observance thérapeutique est de 99 % dans les études 116 et 106B. Conformément aux protocoles des études, l'utilisation de médicaments concomitants demeure stable tout au long de la période de traitement pour tous les groupes. Les exacerbations pulmonaires chez les enfants sont évaluées à titre de critères d'évaluation de l'efficacité seulement dans l'étude de 24 semaines à groupe unique (étude 106B). L'essai contrôlé par placebo (étude 116) fait état des exacerbations pulmonaires à titre d'EI seulement. Comme les critères d'évaluation primaires et secondaires sont analysés sans procédures de tests statistiques pour tenir compte du risque d'erreur de type I, les résultats doivent être interprétés avec prudence en raison du risque d'erreur de type I majorée.

Les critères diagnostiques utilisés pour déterminer l'admissibilité des patients dans les études 116 et 106 sont identiques à ceux utilisés dans les études 102, 103 et 109 pour les patients de 12 ans ou plus. Comme il a été noté dans le précédent examen de l'ELX-TEZ-IVA mené par l'ACMTS, ces critères concordent avec la pratique clinique canadienne pour le diagnostic de patients atteints de FK qui sont homozygotes pour la mutation delta-F508 du gène *CFTR*. Les cliniciens experts indiquent que l'exclusion des patients ayant un ppVEMS inférieur à 70 % n'influe pas sur la généralisabilité de l'étude 116 puisqu'on voit moins souvent ces patients dans la population pédiatrique atteinte de FK au Canada.

L'étude 106B examine des résultats qui sont considérés comme importants pour les patients atteints de FK d'après les commentaires des groupes de patients : la fonction respiratoire (c.-à-d. LCI et ppVEMS), l'état nutritionnel et la croissance (p. ex. le poids, la taille et l'IMC),

la qualité de vie liée à la santé (CFQ-R) et les événements cliniques (p. ex. exacerbations pulmonaires). Le critère d'évaluation primaire de l'efficacité dans l'étude 116 (c.-à-d. le LCI2.5) diffère de celui utilisé dans les essais chez adolescents/adultes (c.-à-d. le ppVEMS). Cela reflète les directives réglementaires, selon lesquelles la spirométrie ne serait pas assez sensible pour détecter les différences du traitement chez les enfants atteints de FK. Les jeunes patients atteints de FK peuvent avoir des valeurs spirométriques conformes à la fourchette normale, tout en ayant des faiblesses structurelles sous-jacentes dans les poumons qui peuvent être détectées au moyen d'autres évaluations (p. ex. le LCI).

L'utilisation du placebo comme comparateur dans l'étude 116 est appropriée puisqu'aucun autre modulateur de CFTR n'est actuellement approuvé au Canada dans le traitement des patients atteints de FK âgés de 6 à 11 ans et ayant un génotype F/FM. L'absence de groupe témoin dans l'étude 106B limite l'interprétabilité des résultats de l'étude. Dans les deux études, l'ELX-TEZ-IVA (ou le placebo correspondant dans l'étude 116) est ajouté aux schémas thérapeutiques utilisés par les patients, ce qui reflète la façon dont l'ELX-TEZ-IVA serait administré dans la pratique clinique. Les cliniciens experts indiquent que les traitements de fond utilisés dans les études 116 et 106B reflètent de manière raisonnable les traitements utilisés chez la population atteinte de FK au Canada.

Patients de 12 ans et plus

Description des études

Quatre ECR de phase III menés à double insu sont compris dans la revue systématique de l'ACMTS : un essai contrôlé par placebo mené auprès de patients hétérozygotes pour la mutation delta-F508 et porteurs d'une mutation à fonction minimale (F/FM) (étude 102; N = 405), deux essais à comparateur actif menés auprès de patients homozygotes pour la mutation delta-F508 (F/F) (étude 103; N = 107 et étude 109; N = 107), et un essai à comparateur actif mené auprès de patients hétérozygotes pour la mutation delta-F508 et porteurs d'une mutation à fonction résiduelle (F/FR) ou d'une mutation d'activation (F/A) (étude 104; N = 259).

Les périodes de traitement à double insu sont de 24 semaines dans les études 102 et 109, de 8 semaines dans l'étude 104 et de 4 semaines dans l'étude 103. Les études 103, 104 et 109 incluent toutes une période de rodage par traitement actif de 28 jours lors de laquelle tous les patients ayant un génotype F/F ou F/FR ont reçu un traitement par le TEZ-IVA avec l'IVA (études 103 et 109 et le sous-groupe de patients F/FR de l'étude 104) et les patients ayant un génotype F/A ont reçu un traitement par l'IVA (sous-groupe de patients F/A dans l'étude 104). Les patients ont par la suite été répartis de manière aléatoire dans deux groupes de traitement, l'un recevant l'ELX-TEZ-IVA et l'autre poursuivant le traitement actif administré durant la période de rodage. Toutes les études comprennent une phase de sélection (d'une période maximale de 28 jours) et une phase de suivi de l'innocuité (environ 4 semaines ou l'inscription à une étude de prolongation en mode ouvert).

Les critères d'inclusion et d'exclusion des ECR inclus sont semblables, à l'exception des génotypes *CFTR* (c.-à-d. F/FM, F/F, F/A ou F/FR). Les patients doivent avoir une maladie stable selon l'avis du chercheur et un ppVEMS d'au moins 40 %, mais d'au plus 90 % au moment de la sélection. Les essais excluent les patients ayant des antécédents de colonisation par *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ou *Mycobacterium abscessus*. Les patients sont également considérés comme inadmissibles s'ils rapportent une infection des voies respiratoires inférieures ou supérieures aiguë, une exacerbation pulmonaire, ou des changements au traitement (y compris des antibiotiques) pour la maladie pulmonaire dans

les quatre semaines précédant la première dose du médicament à l'étude. Les patients ayant un antécédent de greffe d'organe solide ou de transplantation hématologique sont exclus, tout comme les patients ayant des valeurs de laboratoire anormales (p. ex. hémoglobine < 10 g/dl) ou une fonction hépatique ou rénale anormale.

Efficacité

Patients ayant un génotype F/FM (étude 102)

Le traitement par l'ELX-TEZ-IVA est associé à une augmentation absolue statistiquement significative par rapport au départ du ppVEMS comparativement au placebo à 4 semaines (DMMC = 13,8 %; IC à 95 % de 12,1 % à 15,4 %; $P < 0,0001$) et à 24 semaines (DMMC = 14,3 %; IC à 95 % de 12,7 % à 15,8 %; $P < 0,0001$). Des améliorations au ppVEMS avec l'ELX-TEZ-IVA ont été observées au moment de la première évaluation après le début de l'étude (c.-à-d. au jour 15) et les valeurs sont demeurées supérieures au départ à tous les points temporels tout au long de l'étude. Les résultats pour ce qui est de la variation des valeurs initiales du ppVEMS sont semblables dans toutes les analyses par sous-groupes, y compris dans celles fondées sur l'âge (12 à < 18 ans ou ≥ 18 ans) et le ppVEMS au moment de la sélection (< 70 % ou ≥ 70 %). Le promoteur a effectué une analyse par sous-groupes ultérieure additionnelle pour le sous-ensemble de patients ayant un ppVEMS initial inférieur à 40 % (16 sur 203 [7,9 %] dans le groupe du placebo et 18 sur 200 [9,0 %] dans le groupe de l'ELX-TEZ-IVA), dans laquelle la différence absolue du ppVEMS avec l'ELX-TEZ-IVA comparativement au placebo est de 15,2 % (IC à 95 % de 7,3 % à 23,1 %) à 4 semaines et de [redacted] à 24 semaines.

Le traitement par l'ELX-TEZ-IVA est associé à un taux plus faible d'exacerbations pulmonaires comparativement au placebo (rapport de taux = 0,37; IC à 95 % de 0,25 à 0,55). De manière semblable, le traitement par l'ELX-TEZ-IVA est associé à un taux plus faible d'exacerbations pulmonaires exigeant une hospitalisation (rapport de taux = 0,29; IC à 95 % de 0,14 à 0,61) et d'exacerbations exigeant des antibiotiques IV (rapport de taux = 0,22; IC à 95 % de 0,11 à 0,43). Selon le rapport des risques instantanés (RRI), le traitement par l'ELX-TEZ-IVA, comparativement au placebo, est associé à des délais plus longs avant la première exacerbation pulmonaire (RRI = 0,34; IC à 95 % de 0,22 à 0,52), avant la première exacerbation pulmonaire nécessitant une hospitalisation (RRI = 0,25; IC à 95 % de 0,11 à 0,58) et avant la première exacerbation pulmonaire nécessitant des antibiotiques IV (RRI = 0,19; IC à 95 % de 0,09 à 0,39).

Le traitement par l'ELX-TEZ-IVA est associé à une augmentation statistiquement significative de l'IMC à 24 semaines comparativement au placebo (DMMC = 1,04 kg/m²; IC à 95 % de 0,85 à 1,23; $P < 0,0001$). Chez les patients de moins de 20 ans ($n = 145$), ceux traités par l'ELX-TEZ-IVA ont présenté une augmentation au score z de l'IMC par rapport à ceux traités par le placebo (DMMC = 0,30; IC à 95 % de 0,17 à 0,43). De manière semblable, le groupe recevant l'ELX-TEZ-IVA a présenté une amélioration plus importante au poids corporel à 24 semaines que le groupe du placebo (DMMC = 2,9 kg; IC à 95 % de 2,3 à 3,4).

Le traitement par l'ELX-TEZ-IVA est associé à une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante du score des symptômes respiratoires du CFQ-R comparativement au placebo entre le début de l'étude et la semaine 24 (DMMC = 20,2; IC à 95 % de 17,5 à 23,0).

Le groupe recevant l'ELX-TEZ-IVA a présenté une réduction statistiquement significative du chlorure dans la sueur comparativement au groupe du placebo à 4 semaines (DMMC = -41,2 mmol/l; IC à 95 % de -44,0 à -38,5) et à 24 semaines (DMMC = -41,8 mmol/l; IC à 95 % de -44,4 à -39,3).

Le questionnaire de satisfaction par rapport au traitement pour les médicaments (QSTM) a été inclus à titre de critère d'évaluation exploratoire chez les patients âgés de 12 à 17 ans. À 24 semaines, le groupe recevant l'ELX-TEZ-IVA présente une amélioration comparativement au groupe recevant le placebo pour ce qui est de la satisfaction globale (DMMC = 11,9; IC à 95 % de 1,8 à 22,0) et de l'efficacité (DMMC = 14,4; IC à 95 % de 3,5 à 25,4). Le QSTM n'est pas un critère d'évaluation dans l'étude 109.

Patients ayant un génotype F/F (études 103 et 109)

Dans l'étude 103, le traitement par l'ELX-TEZ-IVA est associé à une augmentation statistiquement significative et cliniquement importante du ppVEMS comparativement au TEZ-IVA entre le début de l'étude et la semaine 4 (DMMC = 10,0 %; IC à 95 % de 7,4 % à 12,6 %; $P < 0,0001$). Des améliorations au ppVEMS avec l'ELX-TEZ-IVA ont été observées au moment de la première évaluation après le début de l'étude (c.-à-d. au jour 15) et les valeurs sont demeurées supérieures au départ à tous les points temporels tout au long de l'étude. Les résultats de la variation du ppVEMS par rapport au départ sont généralement semblables dans les différentes analyses par sous-groupes. Une analyse par sous-groupes ultérieure de l'étude 103 donne à penser que l'ampleur de l'effet du traitement observé (moyenne des MC = 7,8 %; IC à 95 % de 4,8 % à 10,8 %) chez les patients ayant reçu un modulateur de CFTR est moindre que celle chez les patients n'en ayant jamais reçu (moyenne des MC = 13,2 %; IC à 95 % de 8,5 % à 17,9 %). Dans l'étude 109, le traitement par l'ELX-TEZ-IVA est associé à une augmentation absolue statistiquement significative du ppVEMS comparativement au TEZ-IVA entre le début de l'étude et la semaine 24 (DMMC = 10,2 %; IC à 95 % de 8,2 % à 12,1 %; $P < 0,0001$).

Les exacerbations pulmonaires sont signalées parmi les EI seulement dans les études 103 et 109. Le pourcentage de patients connaissant au moins une exacerbation pulmonaire est plus élevé dans le groupe du TEZ-IVA que dans le groupe de l'ELX-TEZ-IVA dans les deux études.

Comparativement au TEZ-IVA, l'ELX-TEZ-IVA est associé à des améliorations à l'IMC à 4 semaines dans l'étude 103 (DMMC = 0,60 kg/m²; IC à 95 % de 0,41 à 0,79) et au poids corporel à 4 semaines (DMMC = 1,6 kg; IC à 95 % de 1,0 à 2,1). Les variations du score initial de l'IMC et du poids corporel n'ont pas été analysées dans l'étude 109.

Le traitement par l'ELX-TEZ-IVA est associé à une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante du score des symptômes respiratoires du CFQ-R comparativement au TEZ-IVA entre le début de l'étude et la semaine 4 dans l'étude 103 (DMMC = 17,4; IC à 95 % de 11,8 à 23,0) et la semaine 24 dans l'étude 109 (DMMC = 15,9; IC à 95 % de 11,7 à 20,1).

Le groupe recevant l'ELX-TEZ-IVA a présenté une réduction statistiquement significative du chlorure dans la sueur comparativement au groupe recevant le TEZ-IVA à 4 semaines dans l'étude 103 (DMMC = -45,1 mmol/l; IC à 95 % de -50,1 à -40,1) et à 24 semaines dans l'étude 109 (DMMC = -42,8 mmol/l; IC à 95 % de -46,2 à -39,3; $P < 0,0001$).

Le QSTM est un critère d'évaluation exploratoire dans l'étude 103 pour les patients âgés de 12 à 17 ans. Le groupe recevant l'ELX-TEZ-IVA présente une amélioration comparativement au groupe recevant le TEZ-IVA pour ce qui est des scores de satisfaction globale (DMMC = 11,9; IC à 95 % de 1,8 à 22,0) et d'efficacité (DMMC = 14,4; IC à 95 % de 3,5 à 25,4). Le QSTM n'est pas un critère d'évaluation dans l'étude 109.

Patients ayant un génotype F/A ou F/FR (étude 104)

Le traitement par l'ELX-TEZ-IVA est associé à une amélioration au sein du groupe statistiquement significative du ppVEMS à 8 semaines (variation moyenne des MC = 3,7 %; IC à 95 % de 2,8 % à 4,6 %; $P < 0,0001$). Le traitement par l'ELX-TEZ-IVA est associé à une amélioration statistiquement significative du ppVEMS comparativement au groupe témoin (DMMC = 3,5 %; IC à 95 % de 2,2 % à 4,7 %; $P < 0,0001$). Les analyses par sous-groupes fondées sur le groupe comparateur (c.-à-d. le génotype du patient) montrent des améliorations absolues au ppVEMS avec l'ELX-TEZ-IVA comparativement à l'IVA (DMMC = 5,8; IC à 95 % de 3,5 à 8,0) et au TEZ-IVA (DMMC = 2,0; IC à 95 % de 0,5 à 3,4).

Les exacerbations pulmonaires sont enregistrées à titre d'EI seulement. Comparativement au groupe témoin groupé (TEZ-IVA et IVA), moins de patients traités par l'ELX-TEZ-IVA ont rapporté au moins une exacerbation pulmonaire (10,3 % contre 2,3 %).

L'IMC moyen a augmenté à la fois dans le groupe témoin groupé (moyenne des MC = 0,16 kg/m²; erreur type [ET] = 0,06) et dans le groupe recevant l'ELX-TEZ-IVA (moyenne des MC = 0,28 kg/m²; ET = 0,06) sans différence statistiquement significative entre les groupes (DMMC = 0,13 kg/m²; IC à 95 % de -0,03 à 0,29).

Le groupe recevant l'ELX-TEZ-IVA a présenté une augmentation statistiquement significative du score des symptômes respiratoires du CFQ-R par rapport au départ (variation moyenne des MC au sein du groupe = 10,3; IC à 95 % de 8,0 à 12,7; $P < 0,0001$). Le groupe recevant l'ELX-TEZ-IVA montre également une augmentation du score des symptômes respiratoires du CFQ-R comparativement au groupe témoin groupé recevant le TEZ-IVA et l'IVA (DMMC = 8,7; IC à 95 % de 5,3 à 12,1; $P < 0,0001$). Dans les analyses par sous-groupes, une ampleur de l'effet semblable est observée entre l'ELX-TEZ-IVA et l'IVA chez les patients ayant un génotype F/A (DMMC = 8,9; IC à 95 % de 3,8 à 14,0; $P = 0,0008$) et entre l'ELX-TEZ-IVA et le TEZ-IVA chez les patients ayant un génotype F/FR (DMMC = 8,5; IC à 95 % de 4,0 à 13,1; $P = 0,0003$). Aucune analyse statistique n'a été effectuée quant à la variation par rapport au score initial pour le score des symptômes non respiratoires du CFQ-R.

Le groupe recevant l'ELX-TEZ-IVA a présenté une diminution statistiquement significative du chlorure dans la sueur par rapport au départ (moyenne des MC = -22,3 mmol/l; IC à 95 % de -24,5 à -20,2; $P < 0,0001$). Le groupe recevant l'ELX-TEZ-IVA montre également une diminution de ce paramètre comparativement au groupe témoin groupé (DMMC = -23,1 mmol/l; IC à 95 % de -26,1 à -20,1; $P < 0,0001$).

Innocuité

Patients ayant un génotype F/FM (étude 102)

Le pourcentage global de patients ayant présenté au moins un EI est de 96,0 % dans le groupe du placebo et de 93,1 % dans le groupe de l'ELX-TEZ-IVA. Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un EIG est de 20,9 % dans le groupe du placebo et de 13,9 % dans le groupe de l'ELX-TEZ-IVA. Les exacerbations pulmonaires sont l'EIG le plus souvent rapporté et sont plus fréquentes dans le groupe du placebo que dans le groupe de l'ELX-TEZ-IVA (16,4 % contre 5,4 %). Quelques autres EIG sont rapportés chez plus d'un patient dans chaque groupe de traitement. On rapporte deux abandons pour cause d'EI (ACEI) dans le groupe de l'ELX-TEZ-IVA (1,0 %), et on n'en rapporte aucun dans le groupe du placebo. Les raisons de l'abandon du traitement dans le groupe de l'ELX-TEZ-IVA sont l'hypertension portale (0,5 %) et les éruptions cutanées (0,5 %).

Patients ayant un génotype F/F (études 103 et 109)

Le pourcentage global de patients qui présentent au moins un EI dans le groupe du TEZ-IVA est respectivement de 63,5 % et de 88,5 % dans les études 103 et 109, comparativement à 58,2 % et 92,0 % dans le groupe de l'ELX-TEZ-IVA. Dans l'étude 109, le pourcentage de patients ayant présenté au moins un EIG est de 15,9 % dans le groupe du TEZ-IVA et de 5,7 % dans le groupe de l'ELX-TEZ-IVA. La différence entre les groupes est due au pourcentage plus élevé de patients du groupe du TEZ-IVA que du groupe de l'ELX-TEZ-IVA ayant présenté une exacerbation pulmonaire (11,4 % contre 1,1 %). Les EIG sont rares dans l'étude 103 de 4 semaines, et un seul patient du groupe du TEZ-IVA en a rapporté un (exacerbation pulmonaire) ainsi que deux patients du groupe de l'ELX-TEZ-IVA (exacerbation pulmonaire et éruptions cutanées) (1,9 % contre 3,6 %). Dans l'étude 103, aucun ACEI n'est rapporté dans les groupes du TEZ-IVA ou de l'ELX-TEZ-IVA. Dans l'étude 109, des ACEI sont rapportés chez deux patients (2,3 %) du groupe du TEZ-IVA (trouble compulsif et trouble psychotique) et chez un patient (1,1 %) du groupe de l'ELX-TEZ-IVA (anxiété et dépression).

Patients ayant un génotype F/A ou F/FR (étude 104)

Le pourcentage global de patients ayant présenté au moins un EI est de 66,7 % dans le groupe de l'ELX-TEZ-IVA et de 65,9 % dans le groupe témoin. Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un EIG est de 8,7 % dans le groupe témoin et de 3,8 % dans le groupe de l'ELX-TEZ-IVA. La différence entre les groupes est due au pourcentage plus élevé de patients du groupe témoin que du groupe de l'ELX-TEZ-IVA ayant présenté une exacerbation pulmonaire classée comme étant un EIG (5,6 % contre 1,5 %). On a observé deux ACEI dans le groupe témoin (1,6 %; exacerbation pulmonaire, et anxiété et dépression) et un ACEI dans le groupe de l'ELX-TEZ-IVA (0,8 %; élévation des taux de sérum glutamopyruvique transaminase [SGPT] et de sérum glutamo-oxaloacétique transaminase [SGOT]).

Évaluation critique

La répartition aléatoire est stratifiée selon des facteurs pronostics pertinents (c.-à-d. l'âge, le sexe, le ppVEMS initial et l'usage antérieur d'un modulateur de CFTR [dans l'étude 104]). Les caractéristiques de départ et démographiques sont généralement bien équilibrées entre les groupes de traitement dans chacune des études incluses. Les traitements à l'étude sont administrés à double insu, et on donne le même nombre de comprimés quotidiens à chaque groupe. Le profil d'EI de l'ELX-TEZ-IVA et des comparateurs était peu susceptible de compromettre l'insu dans l'ensemble des essais. Peu de patients ont abandonné l'essai (taux d'achèvement variant de 96,8 % à 100 %); cependant, la durée des études étant relativement courte, cela peut en partie expliquer le pourcentage élevé de patients ayant terminé les essais. L'observance des traitements à l'étude est de plus de 99 % dans l'ensemble des groupes de traitements des essais inclus. Conformément aux protocoles des études, l'utilisation de médicaments concomitants est demeurée stable tout au long de la période de traitement pour tous les groupes. La seule exception est l'usage plus faible de certains antibiotiques pour les exacerbations pulmonaires dans le groupe recevant l'ELX-TEZ-IVA comparativement au groupe du placebo dans l'étude 102 (cette différence est attribuable à l'efficacité de l'ELX-TEZ-IVA dans la réduction des exacerbations pulmonaires comparativement au placebo). Les critères d'évaluation primaires et secondaires sont analysés au moyen de procédures de tests statistiques ajustées pour tenir compte du taux d'erreurs de type 1, et tous les critères d'évaluation au sein des plans d'analyse statistique hiérarchique sont statistiquement significatifs.

Les critères diagnostiques utilisés dans les études 103 et 109 concordent avec la pratique clinique canadienne pour l'identification des patients atteints de FK qui sont homozygotes

pour la mutation delta-F508 du gène *CFTR*. Les mutations d'activation et à fonction résiduelle qui ont été utilisées pour sélectionner les patients dans l'étude 104 concordent avec les indications approuvées pour le TEZ-IVA et l'IVA au Canada. Il n'y a pas de critères généralement acceptés pour définir les mutations à fonction minimale du gène *CFTR*; par conséquent, l'identification des patients ayant ce type de mutation dans l'étude 102 se fonde sur une nouvelle approche conçue par le promoteur (c.-à-d. réponse in vitro au TEZ, à l'IVA ou au TEZ-IVA). Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS indiquent que les termes « fonction résiduelle » et « fonction minimale » ne sont pas utilisés actuellement dans la pratique clinique canadienne. Les patients atteints de FK ayant une maladie pulmonaire grave (p. ex. ppVEMS < 40 % à la visite de sélection) et ceux ayant un ppVEMS normal à la visite de sélection (≥ 90 %) sont exclus des études; par conséquent, les résultats de ces études s'appliquent principalement aux patients ayant une maladie pulmonaire modérée (c.-à-d. VEMS = 40 % à 69 %) à légère (c.-à-d. VEMS = 70 % à 89 %). Comme les patients ayant une maladie pulmonaire avancée sont un sous-groupe important ayant des besoins médicaux majeurs non comblés, l'ACMTS ajoute à cette revue des données probantes additionnelles provenant d'études observationnelles pour pallier cette lacune importante dans les données probantes des ECR.

Les études 103, 104 et 109 comprennent une période de traitement actif de quatre semaines en mode ouvert par le TEZ-IVA ou l'IVA avant la répartition aléatoire. Par conséquent, ces essais évaluent essentiellement le passage du TEZ-IVA ou de l'IVA à l'ELX-TEZ-IVA comparativement au maintien du traitement par le TEZ-IVA chez les patients ayant un génotype F/F ou F/FR ou au maintien du traitement par l'IVA chez les patients ayant un génotype F/A. Puisque le TEZ-IVA n'est pas généralement remboursé au Canada, la méthodologie de transfert de traitement limite le caractère généralisable des études directement au contexte canadien. Pour pallier cette lacune potentielle dans les données probantes, le promoteur soumet des comparaisons indirectes afin de donner une estimation de l'ELX-TEZ-IVA comparativement au placebo pour ceux ayant un génotype F/F ou F/FR.

Comparaisons indirectes

Patients de 6 à 11 ans

Description des études

Le promoteur effectue une seule comparaison de traitements indirecte (CTI) pour les patients de 6 à 11 ans ayant un génotype F/F afin de dériver des estimations relatives de l'efficacité clinique de l'ELX-TEZ-IVA comparativement au LUM-IVA, au placebo et au TEZ-IVA. Le TEZ-IVA n'est actuellement pas approuvé par Santé Canada ni remboursé par les régimes d'assurance médicaments publics chez les patients de 6 à 11 ans. Pour effectuer les comparaisons indirectes primaires, le promoteur a extrait les données de patients individuels ayant un génotype F/F sur 24 semaines des études suivantes : [REDACTED]. Des analyses de sensibilité additionnelles sont effectuées à partir de données sur huit semaines.

Efficacité

Le promoteur présente les estimations indirectes suivantes de l'effet de l'ELX-TEZ-IVA comparativement au placebo pour ce qui est de la variation absolue entre le début de l'étude et la semaine 24 : [REDACTED] pour le ppVEMS, [REDACTED] pour le LCI2.5, [REDACTED] pour le score z de l'IMC et [REDACTED] pour les symptômes respiratoires du CFQ-R. Le promoteur présente les estimations indirectes suivantes de l'effet de l'ELX-TEZ-IVA comparativement au LUM-IVA pour ce qui est de la variation absolue entre le début de l'étude et la semaine 24 :

██████████ pour le ppVEMS, ██████████ pour le LCI2.5, ██████████ pour le score z de l'IMC et ██████████ pour le score des symptômes respiratoires du CFQ-R.

Innocuité

La comparaison indirecte effectuée par le promoteur ne comprend pas les EI.

Évaluation critique

La principale limite de la CTI est la différence de méthodologie des études incluses ██████████ ██████████ ██████████.

Patients de 12 ans et plus

Description des études

En l'absence d'ECR, le promoteur effectue des comparaisons indirectes pour dériver des estimations relatives de l'efficacité clinique de l'ELX-TEZ-IVA comparativement aux traitements de référence locaux dans les populations F/F, F/FR et F/A. Bien que ces essais comparent l'ELX-TEZ-IVA au TEZ-IVA (pour les patients ayant un génotype F/F ou F/FR) ou à l'IVA (pour les patients ayant un génotype F/A), le promoteur effectue des comparaisons indirectes pour dériver des estimations de l'effet de l'ELX-TEZ-IVA par rapport au LUM-IVA pour les patients ayant un génotype F/F et au placebo pour ceux ayant un génotype F/F, F/A ou F/FR. L'ACMTS a effectué une recherche de la littérature, mais n'a pas trouvé d'autres comparaisons indirectes publiées portant sur les patients, les interventions et les critères d'évaluation précisés dans le protocole d'examen de l'ACMTS pour l'ELX-TEZ-IVA.

Toutes les comparaisons indirectes du promoteur utilisent la méthode Bucher pour les critères d'évaluation continus. Le promoteur estime que la méthode Bucher est l'approche la plus appropriée pour ces comparaisons indirectes en raison de la période de rodage de quatre semaines avec le traitement actif dans les essais sur l'ELX-TEZ-IVA. Puisque toutes les études sur le TEZ-IVA, le LUM/IVA et l'IVA portent sur des patients n'ayant jamais reçu de modulateur de CFTR, les valeurs de départ ne sont pas considérées comme étant suffisamment comparables à celles des études sur l'ELX-TEZ-IVA pour mener une méta-analyse sur les données des patients individuels.

Efficacité

Pour les patients ayant un génotype F/F, des comparaisons indirectes ont été effectuées entre l'ELX-TEZ-IVA et le placebo et entre l'ELX-TEZ-IVA et le LUM-IVA. Les données probantes directes comparant l'ELX-TEZ-IVA au TEZ-IVA proviennent de l'étude 104, l'estimation directe comparant le TEZ-IVA au placebo provient de l'essai EVOLVE, et l'estimation directe comparant le LUM-IVA au placebo provient d'une méta-analyse des essais TRAFFIC et TRANSPORT. Le promoteur présente les estimations indirectes suivantes comparant l'effet de l'ELX-TEZ-IVA au placebo pour ce qui est de la variation absolue entre le début de l'étude et la semaine 24 : ██████████ pour le ppVEMS, ██████████ pour l'IMC et ██████████ pour les scores des symptômes respiratoires du CFQ-R.

Pour les patients ayant un génotype F/A, des comparaisons indirectes ont été effectuées entre l'ELX-TEZ-IVA et le placebo. Les données probantes directes comparant l'ELX-TEZ-IVA à l'IVA sont dérivées d'une analyse par sous-groupes de l'étude 104 et les estimations comparant l'IVA au placebo sont dérivées d'une méta-analyse de données sur des sous-groupes de trois études : STRIVE, KONNECTION et KONDUCT. Le promoteur présente les estimations indirectes suivantes comparant l'effet de l'ELX-TEZ-IVA au placebo pour ce qui est de la variation absolue entre le début de l'étude et la semaine 8 : ██████████ ██████████

pour le ppVEMS, [REDACTED] pour l'IMC et [REDACTED] pour le score des symptômes respiratoires du CFQ-R.

Pour les patients ayant un génotype F/FR, des comparaisons indirectes ont été effectuées entre l'ELX-TEZ-IVA et le placebo. Les données probantes directes comparant l'ELX-TEZ-IVA au TEZ-IVA sont dérivées d'une analyse par sous-groupes de l'étude 104, et les estimations comparant le TEZ-IVA au placebo proviennent de l'essai EXPAND. Le promoteur présente les estimations indirectes suivantes comparant l'effet de l'ELX-TEZ-IVA au placebo pour ce qui est de la variation absolue entre le début de l'étude et la semaine 8 : [REDACTED] pour le ppVEMS, [REDACTED] pour l'IMC et [REDACTED] pour le score des symptômes respiratoires du CFQ-R.

Innocuité

La comparaison indirecte effectuée par le promoteur ne comprend pas les EI.

Évaluation critique

La principale limite des comparaisons indirectes est la différence de méthodologie des études incluses. Les études sur l'ELX-TEZ-IVA (c.-à-d. les études 104 et 109) comprennent une période de traitement actif par le TEZ-IVA ou l'IVA de quatre semaines en mode ouvert avant la répartition aléatoire. Aucun des autres essais utilisés dans les comparaisons indirectes n'a de période de rodage semblable; par conséquent, la méthodologie des études, les valeurs de départ et les valeurs des critères d'évaluation pour le comparateur commun sont différentes. Puisque les groupes recevant l'ELX-TEZ-IVA et les comparateurs des études 104 et 109 sont traités pendant quatre semaines par un modulateur de CFTR, la direction de tout biais potentiel associé à la période de rodage est incertaine.

Autres données probantes pertinentes

L'ACMTS examine aussi des études additionnelles qui ne répondent pas aux critères d'admissibilité de la revue systématique, mais qui pourraient combler des lacunes importantes dans les données probantes des ECR pivots et complémentaires. Il s'agit de deux études de prolongation à long terme (études 107 et 105), de deux comparaisons indirectes soumises par le promoteur, de deux études observationnelles qui évaluent l'utilisation de l'ELX-TEZ-IVA chez les patients ayant une maladie pulmonaire avancée, d'une étude qui modélise l'effet potentiel de l'ELX-TEZ-IVA sur la morbidité et la mortalité associées à la FK, et de trois études observationnelles qui incluent un sous-ensemble de patients ayant une fonction pulmonaire normale au moment d'amorcer le traitement par l'ELX-TEZ-IVA.

Études de prolongation à long terme

Patients de 6 à 11 ans

L'étude 107 est une étude de prolongation multicentrique en mode ouvert toujours en cours qui admet les patients ayant terminé l'étude 106 (c.-à-d. les enfants atteints de FK âgés de 6 ans ou plus ayant un génotype F/F ou F/FM). Deux participants ont arrêté le médicament à l'étude avant la semaine 24 de l'étude 106 et n'ont pas participé à l'étude 107. Les résultats intermédiaires sont déclarés après que tous les patients (N = 64) ont effectué la visite de la semaine 24.

Efficacité

Le traitement entraîne une amélioration de toutes les mesures, ce qui concorde avec l'étude 106. Comparativement aux valeurs de départ de l'étude 106, le traitement par

l'ELX-TEX-IVA améliore le ppVEMS (9,5 %; ET = 1,3 %), la concentration de chlorure dans la sueur (-64,7 mmol/l; ET = 1,7), le score des symptômes respiratoires du CFQ-R (12,9 points; ET = 1,2), l'IMC (1,27 k/m²; ET = 0,15), le score z de l'IMC (0,34; ET = 0,06) et le LCI2.5 (-1,91; ET = 0,18) lors de l'analyse intermédiaire à 24 semaines de l'étude de prolongation. Dans l'ensemble, dans l'étude pivot de 24 semaines et dans l'analyse intermédiaire à 24 semaines de l'étude de prolongation, cinq enfants (7,6 %) ont présenté des exacerbations pulmonaires selon la définition du protocole, avec un taux annuel observé de 0,07. Aucune hospitalisation liée à la FK n'est rapportée dans l'étude pivot ni dans l'analyse intermédiaire à 24 semaines de l'étude prolongation.

Innocuité

La plupart des patients (79,7 %) déclarent des EI de gravité légère (51,6 %) ou modérée (28,1 %). Les EI les plus courants sont l'infection des voies respiratoires supérieures (14,1 %), les céphalées (10,9 %) et les vomissements (10,9 %). Aucun arrêt du traitement n'est déclaré au moment de l'analyse intermédiaire à la semaine 24.

Évaluation critique

L'étude 107 est une prolongation de l'étude 106, qui a déjà fait l'objet d'une évaluation critique. Les résultats de cette analyse intermédiaire sont tirés d'une présentation par affiche de la North American Cystic Fibrosis Conference, et le promoteur n'a fourni aucune autre information; par conséquent, l'ACMTS n'est pas en mesure d'effectuer une évaluation critique complète de cette étude au moment du présent examen. Deux patients ont arrêté le médicament à l'étude avant la semaine 24 et n'ont pas pris part à l'étude de prolongation, mais aucune explication n'est fournie à ce sujet. Les réserves entourant la généralisabilité de ces données sont les mêmes que pour l'étude parente à double insu.

Patients de 12 ans et plus

L'étude 105 est un essai sans comparateur toujours en cours mené en mode ouvert auprès de patients ayant terminé l'étude 102 ou l'étude 103 (c.-à-d. les patients ayant un génotype F/FM ou F/F). Les résultats intermédiaires sont rapportés au suivi de 24 semaines pour les patients de l'étude 102 et au suivi de 36 semaines pour ceux de l'étude 103 (fin de la collecte des données : octobre 2019). Les résultats de l'analyse intermédiaire à la semaine 96 ont été présentés à la North American Cystic Fibrosis Conference. Un total de 506 patients ont pris part à l'étude de prolongation (n = 400 de l'étude 102 et n = 107 de l'étude 103) et 42 participants ont arrêté le traitement de façon prématurée avant la visite de la semaine 96; les raisons sont les EI (n = 8), la grossesse (n = 6), le refus de recevoir une autre dose (n = 9), la disponibilité du médicament sur le marché (n = 12) et autres raisons (n = 7).

Efficacité

Chez les patients issus de l'étude 102, la variation absolue du ppVEMS entre le début de l'étude de prolongation et la semaine 24 est semblable entre les patients qui sont passés du placebo à l'ELX-TEZ-IVA (14,9 %; IC à 95 % de 13,5 % à 16,3 %) et ceux qui ont poursuivi le traitement par l'ELX-TEZ-IVA (14,3 %; IC à 95 % de 12,9 % à 15,7 %). Chez les patients issus de l'étude 103, on a observé une variation absolue du ppVEMS entre le début de l'étude de prolongation et la semaine 36 de 12,8 % (IC à 95 % de 10,1 % à 15,4 %) chez les patients ayant été traités précédemment par le TEZ-IVA et de 11,9 % (IC à 95 % de 9,3 % à 14,5 %) chez ceux ayant été traités par l'ELX-TEZ-IVA.

Durant le traitement par l'ELX-TEZ-IVA, le taux annuel d'exacerbations pulmonaires était de 0,27 (IC à 95 % de 0,19 à 0,39) chez les patients traités précédemment par le placebo, de 0,32

(IC à 95 % de 0,24 à 0,44) chez ceux traités précédemment par l'ELX-TEZ-IVA dans l'étude 102 et de 0,30 (IC à 95 % de 0,20 à 0,45) chez ceux ayant participé à l'étude 103.

La variation moyenne des MC entre le début de l'étude et la semaine 24 du score des symptômes respiratoires du CFQ-R est de 19,2 (IC à 95 % de 16,7 à 21,7) chez les patients qui sont passés du placebo à l'ELX-TEZ-IVA (étude 102) et de 20,1 (IC à 95 % de 17,6 à 22,6) chez ceux ayant reçu l'ELX-TEZ-IVA en continu. Dans l'étude 103, la variation moyenne des MC est de 13,8 (IC à 95 % de 8,9 à 18,8) chez les patients qui sont passés du TEZ-IVA à l'ELX-TEZ-IVA et de 14,3 (IC à 95 % de 9,5 à 19,2) chez ceux traités par l'ELX-TEZ-IVA dans les deux périodes de l'étude.

La variation absolue de l'IMC entre le début de l'étude et la semaine 24 (étude 102) ou la semaine 36 (étude 103) va d'une moyenne des MC de 1,2 kg/m² à 1,3 kg/m². La variation du score z de l'IMC initial a été déclarée pour les patients âgés de 20 ans et moins au début des études parentes. L'estimation ponctuelle de la variation moyenne des MC du score z à partir du début de l'étude varie de 0,30 à 0,43 dans les différentes populations traitées.

Durant l'étude de prolongation, chez les patients ayant pris part à l'étude 102, la variation absolue du ppVEMS entre la semaine 24 et la semaine 96 est semblable entre les patients qui sont passés du placebo à l'ELX-TEZ-IVA (variation absolue = 15,2 %; IC à 95 % de 13,6 à 16,7) et ceux qui ont poursuivi le traitement par l'ELX-TEZ-IVA (variation absolue = 14,3 %; IC à 95 % de 12,7 à 15,8). Toujours dans l'étude de prolongation, chez les patients ayant pris part à l'étude 103, on a observé une variation absolue du ppVEMS entre la semaine 4 et la semaine 96 de 12,4 % (IC à 95 % de 9,6 % à 15,1 %) chez les patients traités précédemment par le TEZ-IVA et de 11,5 % (IC à 95 % de 8,8 % à 14,2 %) chez ceux ayant été traités par l'ELX-TEZ-IVA.

Le taux moyen estimé d'exacerbations pulmonaires par période de 48 semaines chez les participants ayant un génotype F/FM est de 0,21 (IC à 95 % de 0,17 à 0,26) dans l'analyse intermédiaire à 96 semaines comparativement à 0,98 dans le groupe du placebo de l'étude parente menée auprès de patients ayant le génotype F/FM. Le taux moyen estimé d'exacerbations pulmonaires par période de 48 semaines chez les participants ayant un génotype F/F est de 0,21 (IC à 95 % de 0,14 à 0,30) dans l'analyse intermédiaire à 96 semaines. Puisqu'une partie de cette étude de prolongation a lieu pendant la pandémie de la COVID-19, les restrictions en matière d'interactions sociales ont probablement contribué aux réductions d'exacerbations pulmonaires chez les patients atteints de FK.

Chez les patients ayant participé à l'étude 102, la variation absolue du score des symptômes respiratoires du CFQ-R entre la semaine 24 et la semaine 96 de la période de prolongation est de 20,1 points (IC à 95 % de 17,5 à 22,6) chez ceux qui sont passés du placebo à l'ELX-TEZ-IVA, et de 21,7 points (IC à 95 % de 19,1 à 24,1) chez ceux ayant reçu l'ELX-TEZ-IVA en continu. La variation absolue est de 15,6 points (IC à 95 % de 11,0 à 20,1) chez les patients de l'étude 103 qui sont passés du TEZ-IVA à l'ELX-TEZ-IVA, et de 18,0 points (IC à 95 % de 13,6 à 22,5) chez ceux traités par l'ELX-TEZ-IVA dans les deux périodes de l'étude. La variation absolue de l'IMC entre la semaine 24 (étude 102) ou la semaine 4 (étude 103) et la semaine 96 va de 1,3 kg/m² à 1,9 kg/m². La variation absolue de la concentration de chlorure dans la sueur entre la semaine 24 (étude 102) ou la semaine 4 (étude 103) et la semaine 96 va de -45,8 mmol/l à -49,7 mmol/l chez les patients ayant participé à l'étude 102 ou 103.

Innocuité

La plupart des patients (93 %) ont déclaré au moins un EI durant l'étude de prolongation. Les EI les plus souvent déclarés sont l'exacerbation pulmonaire infectieuse de la FK (25 %), la toux

(23 %), la douleur oropharyngienne (15 %) et la rhinopharyngite (14 %). Sept patients (1,4 %) ont arrêté le traitement en raison d'EI, et 80 patients (16 %) ont présenté au moins un EIG.

La plupart des patients (98 %) ont déclaré au moins un EI durant l'étude de prolongation (586 événements par 100 personnes-années). Les EI les plus souvent déclarés sont l'exacerbation pulmonaire infectieuse de la FK (38 %), la toux (36 %), la douleur oropharyngienne (26 %), les céphalées (25 %) et la rhinopharyngite (23 %). Onze patients (2,2 %) ont arrêté le traitement en raison d'EI, 126 patients (25 %) ont présenté un EIG, et 84 patients (17 %) ont déclaré un EI de grade 3 ou 4.

Évaluation critique

L'étude 105 est un essai en cours et sans comparateur mené en mode ouvert auprès de patients ayant terminé l'étude 102 ou l'étude 103. Comme il s'agit d'une étude sans insu, les attentes des patients relatives au traitement pourraient fausser la déclaration des résultats subjectifs, comme les symptômes respiratoires (mesurés par le CFQ-R) ou les effets néfastes. Les études de prolongation sont souvent limitées par le biais de sélection, car seuls les patients qui sont tolérants au traitement et qui ont terminé les études parentes y sont admissibles. Pour l'étude 105, le risque de biais de sélection pourrait être faible étant donné que seulement 7 patients (1,4%) des 513 répartis aléatoirement dans les études parentes n'ont pas pris part à l'étude ou n'ont pas été traités dans l'étude de prolongation. Durant les 24 premières semaines de suivi, le nombre d'abandons du traitement est également faible (9 patients, 1,8 %); cependant, la fréquence des données manquantes est plus élevée pour certains critères d'évaluation que pour d'autres. Les réserves entourant la généralisabilité de ces données sont les mêmes que pour les études parentes à double insu. Les résultats de l'analyse intermédiaire à la semaine 96 de l'étude de prolongation sont tirés d'une présentation par affiche de la North American Cystic Fibrosis Conference, et le promoteur n'a fourni aucune autre information.

Études observationnelles chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire avancée

Deux études observationnelles fournissent des données à court terme sur l'efficacité et l'innocuité de l'ELX-TEZ-IVA chez les patients atteints de FK ayant une maladie pulmonaire avancée (ppVEMS < 40 % ou faisant l'objet d'une évaluation pour une transplantation pulmonaire). Tous les patients sont porteurs d'au moins une mutation delta-F508 du gène *CFTR*.

Cohorte irlandaise (adultes)

Dans leur examen rétrospectif des dossiers, O'Shea et ses collègues (2021) présentent les données de 14 patients qui ont été suivis pour une durée moyenne de 4,9 mois après avoir amorcé l'ELX-TEZ-IVA. L'âge moyen des patients est de 34,4 ans (variant de 19 à 46 ans). Des améliorations statistiquement significatives sont déclarées pour le ppVEMS moyen (augmentation de 27 % [ÉT = 7,3] au départ à 36 % [ÉT = 16,5] après un suivi moyen de 26 jours); l'IMC moyen (augmentation de 20,7 kg/m² [ÉT = 3,6] à 22,1 kg/m² [ÉT = 3,4]) et le chlorure dans la sueur moyen (réduction de 105 mmol/l [ÉT = 15] à 54 mmol/l [ÉT = 23]) après un suivi moyen de 62 jours. Le taux d'exacerbations pulmonaires infectieuses nécessitant une hospitalisation est de 0,28 événement par mois (ÉT = 0,17) dans les 12 mois précédant le traitement par l'ELX-TEZ-IVA, et de 0,04 événement par mois (ÉT = 0,07) durant la période de suivi de 4,9 mois (P < 0,001).

Cohorte française (adolescents et adultes)

Dans leur étude de cohorte prospective, Burgel et ses collègues (2021) présentent les données de 245 patients suivis pour une durée médiane de 84 jours après avoir amorcé le traitement par l'ELX-TEZ-IVA. L'âge médian des patients traités est de 31 ans (intervalle interquartile de 24 à 38), et 17 (7 %) de ces patients sont des adolescents. La variation moyenne du ppVEMS depuis le début de l'étude est de 15,1 % (IC à 95 % de 13,8 % à 16,4 %) et la variation du poids depuis le début de l'étude est de 4,2 kg (IC à 95 % de 3,9 à 4,6), selon les données groupées des évaluations après un mois et trois mois. Les auteurs rapportent une réduction statistiquement significative du pourcentage de patients recevant de l'oxygène à long terme (43 % au départ contre 23 % à 3 mois), une ventilation non effractive (28 % au départ contre 20 % à 3 mois) et une alimentation entérale (18 % au départ contre 10 % à 3 mois). Il n'y a pas de données pour 31 % des patients à la visite de trois mois, et aucune imputation n'a été effectuée dans les analyses. Avant d'amorcer l'ELX-TEZ-IVA, 16 patients étaient en attente d'une transplantation pulmonaire et 37 faisaient l'objet d'un examen pour être admissibles à la transplantation dans les trois mois suivants (total = 53 patients; 22 %). À la fin du suivi, cinq patients (2 %) étaient sur la liste d'attente pour la transplantation ou faisaient l'objet d'un examen pour la transplantation, deux patients avaient reçu une transplantation (0,8 %) et un patient est décédé alors qu'il attendait une transplantation (0,4 %).

Évaluation critique

Les deux études observationnelles fournissent des données descriptives sur les effets de l'ELX-TEZ-IVA chez les patients atteints de FK et ayant une maladie pulmonaire avancée. Les résultats à court terme montrent une augmentation prononcée du ppVEMS et du poids, ce qui concorde avec les observations des essais cliniques, mais ces résultats doivent être interprétés avec prudence étant donné les limites des méthodologies en mode ouvert et sans comparateur des études observationnelles et la petite taille de l'échantillon de la cohorte irlandaise (N = 14). Les études ont une durée de suivi limitée, et la surveillance et la déclaration de l'évolution de l'état de santé des patients ont été entravées par la pandémie de la COVID-19 et les mesures de confinement. La grande quantité de données manquantes pour certains critères d'évaluation complique l'interprétation et la généralisabilité des résultats de ces études.

Études observationnelles chez les patients ayant une fonction pulmonaire normale

Analyse intermédiaire de l'étude HELIO

HELIO est une étude observationnelle prospective et multicentrique en cours menée aux États-Unis pour évaluer l'efficacité clinique de l'ELX-TEZ-IVA dans un contexte réel (N = environ 200). L'étude comparera les données d'une période de 12 mois avant l'amorce du traitement par l'ELX-TEZ-IVA à des données après 16 mois de traitement par l'ELX-TEZ-IVA. Au moment de l'analyse intermédiaire, des données sont disponibles de [REDACTED] dont le ppVEMS est supérieur à 90 % au moment de l'admission. Le promoteur indique que ce sous-groupe de patients a un ppVEMS de départ moyen de [REDACTED] avant de commencer le traitement et un ppVEMS moyen de [REDACTED] après une moyenne de [REDACTED] mois de traitement. Aucune donnée intermédiaire n'est déclarée sur la variation à partir du début de l'étude de l'IMC, du score z de l'IMC, des exacerbations pulmonaires, des exacerbations pulmonaires nécessitant des antibiotiques IV ni des exacerbations pulmonaires nécessitant une hospitalisation, bien qu'il s'agisse de critères d'évaluation prédéterminés dans l'étude HELIO.

Registre des patients de la Fondation de la fibrose kystique des États-Unis

Le promoteur fournit une analyse non publiée du registre des patients de la Fondation de la fibrose kystique des États-Unis (CFFPR, pour *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry*). Les personnes qui répondent aux critères suivants sont incluses dans l'analyse : existence d'un dossier au CFFPR indiquant une amorce du traitement par l'ELX-TEZ-IVA entre le 21 octobre 2019 et le 31 décembre 2019; âge d'au moins 12 ans à la date d'amorce du traitement par l'ELX-TEZ-IVA; génotype F/FM ou F/F; évaluations du ppVEMS effectuées dans les 90 jours précédant l'amorce du traitement par l'ELX-TEZ-IVA et à n'importe quel moment après l'amorce jusqu'au 15 mars 2020 (date de fin de la collecte des données); et dernière mesure du ppVEMS avant l'amorce de l'ELX-TEZ-IVA (début de l'étude) supérieure à 90 %. ■ patients ayant un génotype F/FM et ■ patients ayant un génotype F/F répondent aux critères d'inclusion. L'âge moyen des patients dans les sous-groupes F/FM et F/F est respectivement de ■ et de ■ ans. Parmi les patients F/F, ■ patients (■) avaient déjà été exposés à un modulateur de CFTR avant l'amorce de l'ELX-TEZ-IVA. Parmi les patients F/FM, ■ patients (■) avaient déjà été exposés à un modulateur de CFTR avant l'amorce de l'ELX-TEZ-IVA. Les valeurs du ppVEMS de départ moyennes des patients des sous-groupes F/FM et F/F sont respectivement de ■ et de ■. La variation moyenne du ppVEMS à partir du début de l'étude dans les sous-groupes de patients F/FM et F/F ayant un ppVEMS de départ supérieur à 90 % est respectivement de ■ et de ■. Comme dans l'étude HELIO, aucune analyse statistique n'est présentée et aucun autre critère d'évaluation n'est évalué.

Étude PROMISE

L'étude PROMISE est une étude observationnelle prospective en cours visant à comprendre les effets de l'ELX-TEZ-IVA dans la pratique clinique aux États-Unis. L'étude est parrainée par la Fondation de la fibrose kystique, et un financement programmatique est fourni par les National Institutes of Health. Les patients sont admis s'ils répondent aux critères suivants : être âgés de 12 ans ou plus, avoir au moins une copie de la mutation delta-F508, et que leur médecin souhaite qu'ils amorcent l'ELX-TEZ-IVA. En raison des restrictions liées à la pandémie de la COVID-19, le calendrier établi pour effectuer l'évaluation prévue à six mois a été prolongé, et les résultats sont présentés. Des visites additionnelles à 18 et 30 mois sont prévues. L'âge moyen des patients dans l'ensemble de données intermédiaire répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion (N = 487) est de 25,1 ans. Près de la moitié des patients ont un génotype F/F (48,5 %), 26,7 % (n = 130) des patients ont un ppVEMS de départ de moins de 65 %, et 40,2 % (n = 196) ont un ppVEMS de départ d'au moins 90 %. La variation moyenne du ppVEMS à partir du début de l'étude est de 9,8 points chez les patients ayant effectué la visite de 6 mois (n = 356) et de 6,5 points dans le sous-groupe de patients ayant un ppVEMS supérieur à 90 % (n = 148). La variation moyenne de la concentration de chlorure dans la sueur à partir du début de l'étude est de -41,7 mmol/l chez les patients qui ont effectué la visite de 6 mois (n = 383) et de -39,7 mmol/l dans le sous-groupe de patients ayant un ppVEMS supérieur à 90 % (n = 158). La variation moyenne du score des symptômes respiratoires du CFQ-R est de 20,4 points chez les patients qui ont effectué la visite de 6 mois (n = 302) et de 15,7 points dans le sous-groupe de patients ayant un ppVEMS supérieur à 90 % (n = 120). La variation moyenne de l'IMC est de 1,2 kg/m² chez les patients adultes ayant effectué la visite de 6 mois (n = 326) et de 0,8 kg/m² dans le sous-groupe de patients ayant un ppVEMS supérieur à 90 % (n = 76). La variation moyenne du score z de l'IMC est de 0,3 chez les patients pédiatriques ayant effectué la visite de 6 mois (n = 139) et de 0,3 dans le sous-groupe de patients ayant un ppVEMS supérieur à 90 % (n = 93).

Étude de simulation sur la morbidité et la mortalité

Stanojevic et ses collègues (2020) utilisent un modèle de microsimulation pour estimer l'effet du traitement par l'ELX-TEZ-IVA chez les patients admissibles au Canada. Le modèle prévoit une augmentation de la survie médiane et une réduction des exacerbations pulmonaires avec l'arrivée de l'ELX-TEZ-IVA. Les résultats de ces simulations dépendent de la validité de plusieurs hypothèses qui ont dû être émises pour construire le modèle et extrapoler les effets sur 10 ans. Il existe une incertitude quant à l'extrapolation des effets à court terme de l'ELX-TEZ-IVA dans un sous-ensemble de patients atteints de FK à la population plus vaste à plus long terme, et à la généralisabilité des données observationnelles avec l'IVA sur le taux de déclin du ppVEMS aux patients traités par l'ELX-TEZ-IVA. Qui plus est, le modèle surestime probablement la proportion de patients atteints de FK qui pourraient recevoir l'ELX-TEZ-IVA et l'effet du traitement sur les exacerbations pulmonaires.

Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Microsimulation
Population cible	Les patients atteints de FK âgés de 6 ans et plus qui ont au moins une mutation delta-F508 du gène <i>CFTR</i> , représentés par les 4 génotypes suivants, examinés dans des analyses distinctes : 1. Génotype F/F 2. Génotype F/FM 3. Génotype F/FR 4. Génotype F/A (y compris F/R117H).
Traitement	ELX-TEZ-IVA, avec un TSO de fond
Prix indiqué	ELX-TEZ-IVA (Trikafta) à 100 mg/50 mg/75 mg avec comprimé d'IVA à 150 mg, ou à 50 mg/25 mg/37,5 mg avec comprimé d'IVA à 75 mg : 840 \$ la dose quotidienne
Cout annuel	À la posologie recommandée de deux comprimés d'ELX-TEZ-IVA pris le matin et d'un comprimé d'IVA pris le soir, le cout annuel est de 306 810 \$ par patient, sans égard à la puissance du médicament.
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none"> Le TSO pour tous les génotypes, soit les médicaments recommandés (comme les agents mucolytiques, les antibiotiques administrés par inhalation et par voie orale, la solution saline hypertonique par inhalation, les suppléments nutritionnels, l'alimentation entérale, les enzymes pancréatiques, les agents antifongiques et les corticostéroïdes) et la physiothérapie. Le LUM-IVA chez les patients ayant un génotype F/F, en association avec le TSO. L'IVA chez les patients ayant un génotype F/F ou F/R117H, en association avec le TSO.
Perspective	Payeur de soins de santé canadien financé par les fonds publics
Critères d'évaluation	AVAQ, années de vie
Horizon temporel	Vie entière (environ 92 ans)

Aspect	Description
Principales sources de données	<ul style="list-style-type: none"> • Les caractéristiques de départ des patients sont dérivées pour chaque génotype séparément à partir de certains essais sur des modulateurs de CFTR chez ces populations. • Le risque de mortalité au départ est estimé en fonction d'une mortalité adaptée à l'âge à partir d'une courbe de survie de la population atteinte de FK dérivée de la documentation. Cette survie est ajustée en fonction des variations des caractéristiques cliniques au moyen d'un modèle à risques proportionnels de Cox. • Le promoteur a commandé une comparaison de traitements indirecte pour fournir des estimations ajustées en fonction du placebo de la variation prononcée du ppVEMS et de la variation moyenne du score z du poids en fonction de l'âge dans la population F/F pour les patients prenant des modulateurs de CFTR. Les données de la population F/FM sont fondées sur l'étude 116, alors que les données des populations F/FR et F/A sont extrapolées de données d'essais menés auprès de la population âgée de 12 ans ou plus. On suppose que les patients prenant le TSO ne connaissent aucune augmentation des critères évalués. • L'effet du traitement sur le taux de déclin à long terme du ppVEMS est fondé sur des données non comparatives et non spécifiques à l'ELX-TEZ-IVA. L'effet de l'utilisation d'un modulateur de CFTR sur les exacerbations pulmonaires au-delà de l'influence des variations du ppVEMS sur le taux d'exacerbations pulmonaires est fondé sur un facteur d'ajustement calculé par le promoteur.
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • Il n'y a pas de données probantes concernant l'effet à long terme de l'ELX-TEZ-IVA sur la rapidité du déclin du ppVEMS ou sur les exacerbations pulmonaires comparativement au TSO, au LUM-IVA ou à l'IVA en monothérapie. Cela entraîne une incertitude substantielle concernant le rapport coût/efficacité de l'ELX-TEZ-IVA. • Le promoteur, s'attendant à la mise en marché d'un produit générique, intègre une tarification dynamique pour l'ELX-TEZ-IVA et l'IVA. Cette hypothèse est hautement incertaine et sous-estime probablement les coûts totaux associés à l'ELX-TEZ-IVA et à l'IVA. • Les coûts d'acquisition des médicaments sont ajustés pour tenir compte de l'observance des patients, alors que ce n'est pas le cas de l'efficacité du traitement. Il se peut qu'il y ait du gaspillage de médicament; cependant, les médicaments seraient tout de même distribués et payés par les régimes d'assurance médicaments publics. Il y a donc sous-estimation des coûts des médicaments totaux associés à l'ELX-TEZ-IVA et à l'IVA. • Les coûts de soins encourus par le système de soins de santé durant la période correspondant au bénéfice de survie procuré par l'ELX-TEZ-IVA comparativement au TSO sont exclus, ce qui entraîne une sous-estimation des coûts totaux associés à l'ELX-TEZ-IVA. • Le promoteur a ajusté les coûts de prise en charge de la maladie pour les visites à l'hôpital et la pharmacothérapie chez les patients recevant les modulateurs de CFTR, mais puisque les études citées n'indiquent pas si un ajustement est fait pour tenir compte du ppVEMS des patients, l'ampleur des économies de coûts potentielles est incertaine et ces économies pourraient avoir été comptées en double. • Le promoteur intègre une augmentation des valeurs d'utilité propre au traitement pour tenir compte de l'effet du traitement par l'ELX-TEZ-IVA outre son effet lié au ppVEMS et aux exacerbations pulmonaires. L'augmentation calculée par le promoteur est ajustée pour le ppVEMS, mais pas pour les exacerbations pulmonaires, ce qui mène probablement à un double comptage des bénéfices de l'ELX-TEZ-IVA. • Le bénéfice de survie procuré par l'ELX-TEZ-IVA est surestimé, et les estimations modélisées de la survie médiane n'ont pas de validité apparente.

Aspect	Description
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<p>L'ACMTS effectue une nouvelle analyse dans laquelle elle retire le bénéfice additionnel de l'ELX-TEZ-IVA, du LUM-IVA et de l'IVA sur le taux de déclin du ppVEMS et les exacerbations pulmonaires à long terme; elle retire la tarification dynamique; elle inclut les coûts liés aux soins de santé des patients prenant des modulateurs de CFTR durant la période où ils ont obtenu un bénéfice de survie comparativement au TSO; elle retire l'ajustement des coûts d'acquisition du médicament selon l'observance des patients; elle égalise les coûts d'hospitalisation et de pharmacothérapie; et elle retire le gain d'utilité propre au traitement pour les patients prenant l'ELX-TEZ-IVA.</p> <ol style="list-style-type: none"> Génotype F/F <ul style="list-style-type: none"> • RCED par rapport au TSO = 1 434 435 \$ l'AVAQ • RCED par rapport au LUM-IVA = 680 560 \$ l'AVAQ Génotype F/FM <ul style="list-style-type: none"> • RCED par rapport au TSO = 1 653 605 \$ l'AVAQ Génotype F/FR <ul style="list-style-type: none"> • RCED par rapport au TSO = 2 437 481 \$ l'AVAQ Génotype F/A (y compris F/R117H) <ul style="list-style-type: none"> • RCED par rapport au TSO = 1 531 443 \$ l'AVAQ • RCED par rapport à l'IVA = 622 381 \$ l'AVAQ <p>À un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ, l'ELX-TEZ-IVA n'est rentable dans aucun des scénarios de l'ACMTS. Une réduction du prix de l'ELX-TEZ-IVA de plus de 90 % est nécessaire pour les quatre génotypes afin que le traitement soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ comparativement au TSO.</p>
Principales analyses de cas	<p>Le principal cas évaluant le rapport coût/efficacité de l'ELX-TEZ-IVA chez la population complète de l'indication approuvée par Santé Canada donne des RCED variant de 1 129 990 \$ à 1 868 095 \$ l'AVAQ comparativement au TSO; l'ELX-TEZ-IVA n'est pas rentable au prix soumis.</p>

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CFTR = protéine encodée par le gène *CFTR*; ELX = élexacaftor; FK = fibrose kystique; gène *CFTR* = gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*); IMC = indice de masse corporelle; IVA = ivacaftor; LUM = lumacaftor; ppVEMS = pourcentage prévu du volume expiratoire maximal par seconde; R117H = mutation R117H du gène *CFTR*; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; TEZ = tézacaftor; TSO = traitement symptomatique optimal

Impact budgétaire

L'ACMTS soulève les limites clés suivantes dans l'analyse du promoteur : la pénétration du marché anticipée de l'ELX-TEZ-IVA est sous-estimée; les coûts d'acquisition du médicament sont ajustés selon l'observance des patients, ce qui n'est pas approprié; et la proportion de patients qui seraient admissibles au remboursement public de l'ELX-TEZ-IVA est incertaine. Dans ses réanalyses, l'ACMTS augmente la pénétration du marché de l'ELX-TEZ-IVA pour les trois années de l'horizon temporel et retire l'ajustement des coûts selon l'observance des patients. D'après les nouvelles analyses de l'ACMTS, l'impact budgétaire attendu de l'introduction de l'ELX-TEZ-IVA chez les patients atteints de FK âgés de 6 à 11 ans est de 75 400 782 \$ la première année, de 75 841 648 \$ la deuxième année, et de 76 845 222 \$ la troisième année, pour un impact budgétaire triennal total de 228 087 652 \$. Le modèle est sensible à la proportion de patients admissibles à l'assurance médicaments publique ainsi qu'à la pénétration du marché prévue et au prix de l'ELX-TEZ-IVA. Une incertitude demeure concernant la proportion de patients couverts par l'assurance médicaments publique qui seraient admissibles à l'ELX-TEZ-IVA. Des changements à ce paramètre entraîneraient des changements considérables à l'impact budgétaire estimé. Dans le précédent examen de l'ELX-TEZ-IVA visant les patients de 12 ans ou plus, l'impact budgétaire estimé était de 1 279 931 452 \$. Puisque l'impact budgétaire soumis pour le présent examen est propre à la

population de 6 à 11 ans, l'impact budgétaire triennal attendu du remboursement de l'ELX-TEZ-IVA chez les patients atteints de FK âgés de 6 ans ou plus est de 1 508 019 104 \$.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, M^{me} Heather Neville et MM. Dan Dunskey et Bob Gagné.

Date de la réunion : Le 28 avril 2022

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.