HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
7 novembre 2012

KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 56, (CIP : 34009 266 060 5 3)

Laboratoire VERTEX

DCI	ivacaftor
Code ATC (année)	R07AX02 (autres médicaments de l'appareil respiratoire)
Motif de l'examen	**Inscription**
Listes concernées	**Sécurité Sociale** (CSS L.162-17) **Collectivités** (CSP L.5123-2)
Indications concernées	**« KALYDECO est indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de la mutation *G551D* du gène *CFTR* (mutation *CFTR-G551D*)»**

SMR	**SMR important**
ASMR	KALYDECO apporte une amélioration du service médical rendu **importante (ASMR II)** dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus et porteurs de la mutation *CFTR-G551D*.
Place dans la stratégie thérapeutique	**KALYDECO est un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients avec mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs de la mutation G551D du gène CFTR.**
Recommandations	Avis favorable à l'inscription de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (centralisée)	Date de l'AMM : 23 juillet 2012 Etudes complémentaires demandées par le CHMP : - étude de tolérance à long terme (observationnelle) : rapports annuels prévus en décembre 2013, 2014, 2015, 2016 et rapport final en 2017, - étude de pharmacocinétique pour évaluer d'autres posologies pour les patients de 6 à 11 ans : rapport final fin 2012, - étude de pharmacocinétique pour évaluer d'autres posologies pour les patients de 6 à 11 ans dans l'étude 110 : rapport final prévu décembre 2014, - modélisation et simulation de recherche de doses chez les patients traités par des inhibiteurs du CYP3Aet les patients insuffisants hépatiques : rapports finaux juin 2013. Plan de Gestion des risques (PGR) incluant notamment un suivi des risques suivants : - Risques potentiels : effets sur les tests hépatiques, cataracte, arythmies cardiaques, - Informations manquantes : o effet sur la grossesse et l'allaitement, o effet sur l'exacerbation pulmonaire et la colonisation bactérienne lors d'un traitement à long terme, o effet chez les enfants de 6 à 11 ans o effet chez les patients avec un VEMS < 40%, o effet chez les patients insuffisants hépatiques modérés à sévères, o tolérance chez les patients avec maladies cardiaques, o tolérance à long terme, o conséquences cliniques de l'inhibition de la P-gp.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (juillet 2008) ATU de cohorte accordée le 10 juillet 2012 dans l'indication « traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de la mutation CFTR-G551D. » ATU nominative du 20/08/2012 : 31 accordées dans la même indication Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle. Renouvellement non restreint.

Classification ATC	2012	
	R	Système respiratoire
	R07	Autres médicaments de l'appareil respiratoire
	R07A	Autres médicaments de l'appareil respiratoire
	R07AX	Autres médicaments de l'appareil respiratoire
	R07AX02	ivacaftor

02 CONTEXTE

Demande de première inscription de la spécialité KALYDECO (ivacaftor).
L'ivacaftor est le premier traitement ciblant le dysfonctionnement de la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) chez des patients porteurs d'au moins une mutation G551D.
L'ivacaftor est un potentiateur sélectif de la protéine CFTR. *In vitro*, il améliore le transport des ions chlorures en augmentant l'ouverture du canal CFTR. Le mécanisme d'action de l'ivacaftor ayant pour effet la prolongation de l'ouverture de certaines formes mutées du CFTR n'a pas été entièrement élucidé.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Kalydeco est indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de la mutation *G551D* du gène *CFTR* (mutation *CFTR-G551D*) »

04 POSOLOGIE

« La prescription de Kalydeco est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose. Si le génotype du patient n'est pas connu, un génotypage par une méthode fiable et validée devra être réalisé, afin de confirmer la présence de la mutation *G551D* sur au moins un allèle du gène *CFTR* avant d'instaurer le traitement.

Posologie
Adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans et plus : La posologie recommandée est de 150 mg par voie orale toutes les 12 heures (soit une dose journalière totale de 300 mg). Kalydeco doit être administré avec un repas riche en graisses. Les repas et collations mentionnés dans les recommandations pour la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose ou les conseils généraux de nutrition contiennent des quantités appropriées de graisses. Les repas contenant des graisses sont, par exemple, ceux qui sont préparés avec du beurre ou des huiles ou ceux contenant des œufs, du fromage, des fruits à coque, du lait entier ou de la viande. La consommation de pamplemousse ou d'oranges amères doit être évitée durant le traitement par Kalydeco (voir rubrique 4.5 du RCP).

Personnes âgées : La sécurité et l'efficacité de Kalydeco chez les patients âgés de 65 ans et plus n'ont pas été étudiées.

Insuffisance rénale : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. La prudence est recommandée lors de l'utilisation de l'ivacaftor chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 30 ml/min) ou terminale. (Voir rubriques 4.4 et 5.2. du RCP)

Insuffisance hépatique : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh de classe A). Une posologie réduite de 150 mg une fois par jour est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh de classe B). Il n'y a aucune expérience de l'utilisation de Kalydeco chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. L'utilisation de Kalydeco chez ces patients n'est donc pas recommandée, sauf si les bénéfices l'emportent sur les risques. Dans ce cas, la dose initiale recommandée doit être de 150 mg un jour sur deux. L'intervalle entre deux administrations doit être adapté en fonction de la réponse clinique et de la tolérance (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP3A : En cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (tels que kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, télithromycine et clarithromycine), Kalydeco doit être administré à une dose de 150 mg deux fois par semaine (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP).
En cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A (tels que fluconazole, érythromycine), Kalydeco doit être administré à une dose unique de 150 mg par jour (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP).

Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Kalydeco chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration : Voie orale. Il convient de préciser aux patients d'avaler les comprimés en entier (les patients ne doivent notamment pas croquer, casser ou dissoudre le comprimé).

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La mucoviscidose est une maladie génétique grave caractérisée par une altération de la protéine CFTR. En l'absence de protéine CFTR fonctionnelle au niveau des membranes des cellules épithéliales, la sueur est anormalement salée et les sécrétions muqueuses anormalement visqueuses (responsables de stase, d'obstruction, de surinfection au niveau bronchique notamment).
La colonisation bactérienne pulmonaire survient très tôt dans l'histoire naturelle de la maladie et évolue avec le temps. Elle est responsable de l'altération de la fonction pulmonaire.
Chronique, habituellement progressive, la maladie s'exprime souvent tôt dans la petite enfance, parfois dès la naissance. La forme la plus commune associe atteinte respiratoire, troubles digestifs (stéatorrhée et/ou constipation) et atteinte pancréatique exocrine (défaut d'absorption des graisses, retard de croissance). L'atteinte bronchopulmonaire est responsable de l'essentiel de la mortalité et de la morbidité.

Les patients atteints de mucoviscidose nécessitent l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire (médecin traitant, centres spécialisés, équipe paramédicale avec kinésithérapeute et infirmière), exerçant dans un centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM).

Le traitement est, à ce jour, uniquement symptomatique et nécessaire à vie. La transplantation pulmonaire, voire hépatique, peut être proposée en recours ultime dans les formes avancées.

La prise en charge symptomatique repose sur 4 types d'interventions complémentaires à visée symptomatique :

- la prise en charge respiratoire : kinésithérapie, dornase alfa inhalé, mannnitol. inhalé, antibiothérapie
- la prise en charge nutritionnelle et digestive,
- la mise en place d'une prévention optimale respectant le calendrier vaccinal.
- l'éducation thérapeutique des patients.

Il n'existe, à ce jour, aucun traitement qui agit directement sur le mécanisme physio-pathlologique de la maladie.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

A ce jour, seuls des traitements symptomatiques sont disponibles pour la prise en charge de ces patients :

- Prise en charge respiratoire : dornase alfa par voie inhalée (PULMOZYME), mannitol inhalé (BRONCHITOL[1]), corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs, antibiothérapie en cas d'exacerbation ou d'infection chronique,
- Prise en charge nutritionnelle : vitamines liposolubles (A, D, E, K), oligoéléments (Fer, Zinc, Sélénium), supplémentation en chlorure de sodium et l'apport et la compensation de l'insuffisance pancréatique externe par des extraits pancréatiques.

06.2 Autres technologies de santé

La prise en charge respiratoire repose également sur une kinésithérapie respiratoire quotidienne.

La transplantation pulmonaire, voire hépatique, peut être proposée en recours ultime dans les formes avancées.

Conclusion

Il n'existe, à ce jour, aucun médicament ou autre technologie de santé agissant directement sur le mécanisme physio-pathologique de la mucoviscidose.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	OUI 15/08/2012	
USA	OUI 31/01/2012	Treatment of cystic fibrosis (CF) in patients age 6 years and older who have a *G551D* Not effective in patients with CF who are homozygous for the *F508del* mutation in the *CFTR* gene

[1] En cours d'évaluation par la Commission de la Transparence

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription de KALYDECO (ivacaftor) dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de la mutation *G551D* du gène *CFTR*, le laboratoire a déposé :

- deux études cliniques de phase III (pivots) dont l'objectif était de comparer l'efficacité de l'ivacaftor au placebo en termes de variation du VEMS (Volume Expiratoire Maximum par Seconde) après 24 semaines, chez :
  - 161 patients de 12 ans et plus (étude STRIVE),
  - 52 patients de 6 à 11 ans (étude ENVISION).
- une étude de suivi ouverte des patients inclus dans les deux études précitées (PERSIST).
- une étude réalisée chez des patients homozygotes pour la mutation *CFTR-F508del* (DISCOVER), qui ne correspondent pas à l'indication validée par l'AMM.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes STRIVE[2] (VX08-770-102) et ENVISION (VX08-770-103)

Ces deux études reposent sur la même méthodologie ; elles ne diffèrent que par l'âge des patients inclus (patients de plus de 12 ans dans l'étude STRIVE, patients de 6 à 11 ans dans l'étude ENVISION).

Méthode : études de phase III, comparatives ivacaftor (KALYDECO) 150 mgx2/jour versus placebo en association aux thérapies standards[3], randomisées en double-aveugle, réalisées chez des patients atteints de mucoviscidose et porteurs de la mutation *G551D* du gène *CFTR* traités pendant 24 semaines ; une phase de suivi à 48 semaines était également prévue.

Critères d'inclusion : patients avec une mucoviscidose confirmée par une concentration de chlore dans la sueur ≥ 60 mmol/l ou 2 mutations génétiques caractéristiques de la mucoviscidose **et** une broncho-pneumopathie chronique ou des troubles gastro-intestinaux ou nutritionnels, et :

- une mutation *G551D-CFTR* avec au moins un allèle,
- un VEMS compris entre 40 et 90% à la randomisation (étude STRIVE) et entre 40 et 105% (étude ENVISION),
- de plus 12 ans (étude STRIVE) ou entre 6 et 11 ans (étude ENVISION),
- poids ≥ 15 kg (étude ENVISION).

Traitements :
Etude STRIVE :
Traitement standard + KALYDECO 150 mgx2/jour, n=83,
Traitement standard + placebo, n=78.

Etude ENVISION :
Traitement standard + KALYDECO 150 mgx2/jour, n=26,
Traitement standard + placebo, n=26.

Critère principal d'évaluation : variation de la valeur théorique du VEMS (en valeur absolue) après 24 semaines de traitement par rapport à l'inclusion.

Critères secondaires, notamment :

- absence d'exacerbation pulmonaire (étude STRIVE seulement),

[2] Ramsey BW et al. A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the *G551D* Mutation. N Engl J Med 2011; 365:1663-72.
[3] incluant hautes doses d'ibuprofène, dornase alfa (PULMOZYME), TOBI, ou d'autres antibiotiques inhalés.

- variation des symptômes respiratoires évaluée via un questionnaire validé[4] CFQ-R[5],
- variation de la concentration en ions chlorure dans la sueur,
- évolution du poids des patients.

Critère tertiaires, notamment :
- nombre d'événements clinique (exacerbations, nombre de traitement par antibiotiques),
- durées de traitement pas antibiotiques.

RÉSULTATS : cf. Tableaux 1 et 2
Les patients inclus dans ces deux études avaient globalement un VEMS > 70% pour un âge moyen d'environ 25 ans et des poids rapportés à l'âge de -0,5 ± 0,95 points dans l'étude STRIVE et -0,08 ± 0,89 points dans l'étude ENVISION.
Dans l'étude STRIVE, le VEMS moyen était de 63,6% et 41,6% des patients avaient un VEMS > 70%.
Dans l'étude ENVISON, le VEMS moyen était de 84,2% et 76,9% des patients avaient un VEMS < 70 %.

Dans l'étude STRIVE :
A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables :
- Le VEMS moyen était de 63,6% (16,43) avec 58,4% des patients avec un VEMS < 70%.
- Le poids moyen des patients était de 61,47 ± 14,056 kg.
- La concentration en chlore dans la sueur était de 100,24 ± 10,275 mmol/l.
- Le nombre d'hospitalisation pour exacerbations pulmonaires dans l'année précédant l'inclusion était de 0,5 ± 1,11 ; la fréquence des exacerbations observée chez les patients inclus n'est pas renseignée et ne constituait pas un critère d'inclusion dans l'étude.

Tableau 1 : résultats sur les critères principaux et secondaires d'évaluation après 24 semaines de traitement

	KALYDECO	Placebo	Différence [IC 95%] - p
Etude STRIVE (patients > 12 ans)	**n=83**	**n=78**	
Critère principal à S24			
- valeur moyenne initiale, - valeur moyenne à S24, - Variation absolue de la valeur théorique du VEMS à S24	63,5 73,8 +10,4	63,7 63,3 -0,2	**Différence +10,6* [8,6 ; 12,6] p<0,0001**
Critères secondaires			
- Absence d'exacerbations pulmonaires (% de patients)	78%	51%	HR = 0,39 [0,23 ; 0,71] p=0,0016
- Variation des symptômes respiratoires (points CFQ-R)	+5,97 points	-2,10 points	Différence 8,08 points [4,73 ; 11,42] p<0,0001
- Variation de la concentration en ions chlorure dans la sueur	-48,70 mmol/l	-0,77 mmol/l	Différence -47,93 mmol/l [-51,34 ; -44,52] p<0,0001
- Evolution du poids des patients	+2,95 kg	+0,21 kg	Différence +2,75 [1,76 ; 3,74] p<0,0001

* correspondant à une variation de 0,367 litre

[4] Quittner et al. Development and Validation of the Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: A Health-Related Quality-of-Life Measure for Cystic Fibrosis. *Chest* 2005;128 :2347-2354

[5] Le CFQ-R est un questionnaire spécifique destiné à évaluer la qualité de vie des adolescents et adultes avec mucoviscidose. Ce questionnaire contenant 3 modules (qualité de vie, symptôme et état de santé général) et repose sur 44 items (cf. annexe 1). Les scores obtenus sont définis à partir des réponses des patients. Une variation ≥ 4 points par rapport à l'état initial est considérée comme cliniquement pertinent chez les patients avec mucoviscidose stable (Quittner 2009) et ≥ 8,5 points pour les patients avec exacerbations.

Dans l'étude STRIVE, après 24 semaines de traitement, une amélioration significative de la valeur théorique du VEMS (critère principal) a été observée avec KALYDECO par rapport au placebo : +10,4 versus -0,2, différence +10,6, IC 95% [8,6 ; 12,6], p<0,0001.
De même, des améliorations significatives ont été observées sur les critères secondaires, notamment :

- L'absence d'exacerbations : HR 0,39 [0,23 ; 0,71]. Le nombre d'hospitalisation pour exacerbations pulmonaires dans l'année précédent l'inclusion était faible (0,5 ± 1,11) et comparable dans les deux groupes ; de plus, la fréquence des exacerbations observée avant l'inclusion n'est pas connue ; aussi, l'interprétation du résultat observé st difficile.
- Les symptômes respiratoires déclarés par le patient (CFQ-R) : gain de 8,08 points [4,73 ; 11,42] sur une échelle de 100 points.
- La concentration en ions chlorure dans la sueur : réduction de 47,93 mmol/l [-51,34 ; -44,52], pour une concentration moyenne initiale de 100,24 ± 10,275 mmol/l.
- L'évolution du poids des patients : gain de +2,75 kg [1,76 ; 3,74] pour un poids moyen à l'inclusion de 61,47 ± 14,056 kg.

Après 48 semaines de traitement, ces effets ont été maintenus.

Pour approcher l'impact du traitement par KALYDECO sur la consommation d'antibiotiques, des analyses tertiaires ont été prévues ; si les durées de traitement ont été réduites après 48 semaines (6,68 jours avec KALYDECO versus 11,03 jours avec placebo, p=0,018), le nombre d'exacerbation ayant nécessité un traitement par antibiotiques n'a pas été significativement réduit (28 versus 47, RR 0,558 [0,292 ; 1,067], NS).

Dans l'étude ENVISION :
A l'inclusion les caractéristiques de patients étaient globalement comparables :

- Le poids moyen des patients était de 30,93 ± 8,628 kg.
- La concentration en chlore dans la sueur était de 104,55 ± 11,919 mmol/l.
- Le nombre d'hospitalisation pour exacerbations pulmonaires dans l'année précédent l'inclusion était de 0,2 ± 0,64 ; la fréquence des exacerbations observée chez les patients inclus n'est pas renseignée et ne constituait pas un critère d'inclusion dans l'étude.

Néanmoins une différence de répartition des patients en fonction du VEMS initial est à noter :

- Le VEMS moyen à l'inclusion était de 84,2% (18,1),
- 23,1% des patients avaient un VEMS < 70% : 30,8% (8 patients) dans le groupe placebo et 15,4% (4 patients) dans le groupe KALYDECO,
- 34,6% des patients avaient un VEMS compris entre 70% et 90% : 23,1% (6 patients) dans le groupe placebo et 46,2% (12 patients) dans le groupe KALYDECO.

Tableau 2 : résultats sur les critères principaux et secondaires d'évaluation après 24 semaines de traitement

	KALYDECO	Placebo	Différence [IC 95%] p
Etude ENVISION (patients de 6 à 11 ans)	**n=26**	**n=26**	
Critère principal à S24			
- valeur moyenne initiale, - valeur moyenne à S24, - Variation absolue de la valeur théorique du VEMS à S24	84,73 97,47 +12,58	83,00 82,52 0,13	**Différence +12,45 [6,56 ; 18,34] p<0,0001**
Critères secondaires			
- Variation des symptômes respiratoires (points CFQ-R)	+6,31 points	-0,25 points	Différence 6,06 points [-1,41 ; 13,53] NS
- Variation de la concentration en ions chlorure dans la sueur	-55,53 mmol/l	-1,21 mmol/l	Différence -54,32 mmol/l [-61,83; -46,82] p<0,0001
- Evolution du poids des patients	+3,69 kg	+1,79 kg	Différence +1,90 [0,86 ; 2,94] P=0,0004

Dans l'étude ENVISION, après 24 semaines de traitement, une amélioration significative de la valeur théorique du VEMS (critère principal) a été observée avec KALYDECO par rapport au placebo : +12,58 versus 0,13, différence +12,45 [6,56 ; 18,34], p<0,0001.

Des améliorations significatives ont été également observées sur certains critères secondaires, notamment :

- La concentration en ions chlorure dans la sueur : réduction de -54,32 mmol/l [-61,83; -46,82], pour une concentration moyenne initiale de 104,55 ± 11,919 mmol/l.
- L'évolution du poids des patients : gain de +1,90 [0,86 ; 2,94], pour un poids moyen à l'inclusion de 30,93 ± 8,628 kg.

A contrario aucune différence significative n'a été observée sur les symptômes respiratoires déclarés par le patient (CFQ-R) : gain de 6,06 points [-1,41 ; 13,53], NS (sur une échelle de 100 points).
Les exacerbations pulmonaires n'ont pas constitué un critère de jugement dans l'étude ENVISION.
Après 48 semaines de traitement, ces effets ont été maintenus.

8.1.2 Etude PERSIST

Cette étude de suivi ouverte a inclus des patients de l'étude STRIVE et de l'étude ENVISION, elle est actuellement toujours en cours et seul un rapport d'analyse intermédiaire à la semaine 48 pour STRIVE-PERSIST et à la semaine 24 pour ENVISION-PERSIST est disponible. Dans ces études tous les patients ont été traités par KALYDECO et seule une analyse descriptive était prévue

L'étude STRIVE-PERSIST, a inclus 144 patients issus de l'étude STRIVE dont 143 patients ont été suivis pendant 48 semaines supplémentaires (total 96 semaines). Après 48 semaines de suivi en ouvert supplémentaire, l'efficacité de KALYDECO sur la valeur absolue du VEMS a été maintenue :

- chez les patients ayant reçu initialement un placebo : + 9,4%,
- chez les patients ayant reçu initialement ivacaftor : + 9,5%.

L'étude ENVISION-PERSIST, a inclus 48 patients issus de l'étude ENVISION suivis pendant 24 semaines supplémentaires (total 48 semaines). Après 24 semaines de suivi en ouvert supplémentaire, l'efficacité de KALYDECO sur la valeur absolue du VEMS a été maintenue :

- chez les patients ayant reçu initialement un placebo : + 8,1%,
- chez les patients ayant reçu initialement ivacaftor : + 10,1%.

8.1.3 Etude DISCOVER

Cette étude de phase IIb a comparé ivacaftor (KALYDECO) au placebo. Il s'agissait d'une étude randomisée (4 :1) en double-aveugle, réalisée chez 140 patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation *CFTR F508del* et avec un VEMS ≥ 40%.

Le critère principal de jugement était la variation absolue du VEMS entre l'état initial et la 16ème semaine de traitement.
Les critères secondaires étaient la variation absolue du taux de chlorure sudoral, du poids et de la qualité de vie du patient évaluée par le questionnaire CFQ-R entre l'état initial et la 16e semaine.

Après 16 semaines de traitement, aucune différence significative n'a été observée entre KALYDECO et le placebo sur l'ensemble des critères de jugement définis à l'exception de la concentration en ions chlorure dans la sueur (critère secondaire).
Ainsi, l'efficacité de KALYDECO chez les patients atteints de mucoviscidose homozygotes pour la mutation *CFTR F508del* n'a pas été démontrée.

08.2 Tolérance

Dans l'étude STRIVE, après 48 semaines, des événements indésirables ont été observés chez 74/161 patients (46%) : 40 patients du groupe KALYDECO (48,2%) et 34 patients du groupe placebo (43,6%). Les événements indésirables les plus fréquents (>4%) ont été :

- toux : 1 versus 5 patients,
- céphalée : 4 patients dans chaque groupe,
- infection des voies aériennes supérieures : 4 versus 1 patient,
- diarrhées : 4 versus 5 patients,
- Augmentation des ALAT : 5 versus 4 patients,
- Augmentation des ASAT : 5 versus 1 patient,

Dans l'étude ENVISION, des événements indésirables ont été observés chez 16/52 patients (30,7%) : 10 patients du groupe KALYDECO (38,5%) et 6 patients du groupe placebo (23,1%). Les événements indésirables les plus fréquents (>5%) ont été :

- toux : 1 versus 2 patients,
- douleur abdominale : 2 versus 0 patients,
- augmentation des éosinophiles : 2 versus 0 patients,
- rash cutané : 1 versus 2 patients,
- fièvre : 0 versus 2 patients.

Dans l'étude de suivi ouverte PERSIT, les effets indésirables ont été identiques à ceux observés dans les phases en double aveugle et leur fréquence est restée constante. Les effets indésirables les plus fréquents ont été : toux (chez environ 30% des patients) et infection des voies aériennes supérieures (chez environ 20% des patients).

Selon le RCP, les événements indésirables les plus fréquemment observés avec KALYDECO (ivacaftor) ont été :

- chez les enfants de 6 à 11 ans : nasopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, céphalée, congestion nasale, douleur oro-pharyngé, douleur abdominale, diarrhée (seulement chez les enfants),
- chez les patients de plus de 12 ans, s'ajoute : rhinite, sensation vertigineuse.

Atteintes hépatiques :

Dans les études cliniques précitées des élévations notables des enzymes hépatiques, résolutives à l'arrêt du traitement ont été observées. Ainsi, des mises en gardes et précautions d'emploi ont été incluses dans le RCP, elles précisent *« Des augmentations modérées des transaminases [(alanine amino-transférase (ALAT) ou aspartate amino-transférase (ASAT)] sont fréquentes chez les patients atteints de mucoviscidose. Globalement, l'incidence des augmentations des transaminases et les tableaux cliniques associés étaient comparables dans le groupe de patients traités par ivacaftor et celui des patients recevant le placebo (voir rubrique 4.8 du RCP). Dans le sous-groupe de patients ayant des antécédents d'augmentation des transaminases, une augmentation des ALAT ou ASAT a été décrite plus fréquemment chez les patients recevant l'ivacaftor comparativement au placebo. Il est donc recommandé de surveiller la fonction hépatique des patients avant l'instauration de l'ivacaftor, tous les 3 mois durant la première année de traitement, puis au moins une fois par an. En cas d'augmentation inexpliquée des transaminases hépatiques durant le traitement, les patients doivent être surveillés étroitement jusqu'au retour à la normale du bilan hépatique et la poursuite du traitement doit être reconsidérée au cas par cas, en fonction du rapport bénéfice/risque »*.

Par ailleurs, les effets sur la fonction hépatique ayant été identifiés comme des risques potentiels, un suivi est prévu dans le cadre du PGR.

Dans ce contexte, la Commission de la Transparence souhaite que le laboratoire l'informe dès lors que des données nouvelles seront disponibles ; une réévaluation de la spécialité pourra être envisagée le cas échéant sur la base de ces données.

08.3 Résumé & discussion

Le dossier de demande d'inscription de KALYDECO (ivacaftor) dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de la mutation *G551D* du gène *CFTR*, repose sur deux études randomisées comparant en double-aveugle l'ivacaftor au placebo l'une réalisée chez 161 patients d'âge ≥ 12 ans (étude STRIVE) et l'autre chez 52 patients de 6 à 11 ans (étude ENVISION). Le critère principal de jugement était la variation absolue du VEMS par rapport à l'inclusion après 24 semaines. Une étude de suivi ouverte (PERSIST) pendant laquelle tous les patients ont été traités par KALYDECO a également été mise en place à l'issue de ces deux études.
Le dossier comportait également une étude réalisée chez 140 patients de plus de 12 ans, homozygotes pour la mutation *CFTR-F508del* (DISCOVER), qui ne correspondent pas à l'indication validée par l'AMM.

Principaux résultats d'efficacité

Les patients inclus dans ces deux études avaient notamment un VEMS > 70% pour un âge moyen d'environ 25 ans et des poids rapportés à l'âge de -0,5 ± 0,95 points dans l'étude STRIVE et -0,08 ± 0,89 points dans l'étude ENVISION. Aucun patient avec un VEMS < 40% n'a été inclus dans ces études.
Dans l'étude STRIVE, le VEMS moyen était de 63,6% et 41,6% des patients avaient un VEMS > 70%.
Dans l'étude ENVISON, le VEMS moyen était de 84,2% et 76,9% des patients avaient un VEMS > 70.

Chez les patients de plus de 12 ans, après 24 semaines de traitement, avec KALYDECO par rapport au placebo

- le VEMS (critère principal) a été amélioré : +10,4 versus -0,2, différence +10,6, IC 95% [8,6 ; 12,6], p<0,0001.
- le pourcentage de patients sans exacerbation (critère secondaire) a été plus élevé : HR 0,39 [0,23 ; 0,71]. Cependant l'interprétation de ce résultat est difficile car le nombre d'hospitalisation pour exacerbations pulmonaires dans l'année précédent l'inclusion était faible (0,5 ± 1,11) et la fréquence des exacerbations avant l'inclusion inconnue.
- les symptômes respiratoires (critère secondaire) déclarés par le patient (CFQ-R) ont été améliorés avec un gain de 8,08 points [4,73 ; 11,42] sur une échelle de 100 points.
- la concentration en ions chlorure dans la sueur (critère secondaire) a été réduite de 47,93 mmol/l [-51,34 ; -44,52], pour une concentration moyenne initiale de 100,24 ± 10,275 mmol/l.
- la prise de poids (critère secondaire) a été supérieure avec un gain de +2,75 kg [1,76 ; 3,74] pour un poids moyen à l'inclusion de 61,47 ± 14,056 kg.

Chez les patients de 6 à 11 ans, après 24 semaines de traitement, avec KALYDECO par rapport au placebo :

- Le VEMS (critère principal) a été amélioré : +12,58 versus 0,13, différence +12,45 [6,56 ; 18,34], p<0,0001 ; mais, le VEMS des patients à l'inclusion était différent entre les groupes.
- la concentration en ions chlorure dans la sueur (critère secondaire) a été réduite de -54,32 mmol/l [-61,83; -46,82], pour une concentration moyenne initiale de 104,55 ± 11,919 mmol/l.
- la prise de poids (critère secondaire) a été supérieure avec un gain de +1,90 [0,86 ; 2,94], pour un poids moyen à l'inclusion de 30,93 ± 8,628 kg.
- les symptômes respiratoires (critère secondaire) déclarés par le patient (CFQ-R) n'ont pas été statistiquement différents malgré un gain de 6,06 points [-1,41 ; 13,53] sur une échelle de 100 points.
- les infections des voies aériennes supérieures, qui ne constituaient pas un critère de jugement, ont été plus fréquentes 23,1% versus 7,7%.

L'étude de suivi PERSIST qui a inclus des patients de l'étude STRIVE et de l'étude ENVISION, est actuellement en cours et seul un rapport d'analyse intermédiaire à la semaine 48 pour STRIVE-PERSIST et à la semaine 24 pour ENVISION-PERSIST est disponible. A l'issue de ces phases de suivi en ouvert, l'efficacité de KALYDECO a été maintenue sur les critères étudiés et notamment la valeur théorique du VEMS.

Dans l'étude DISCOVER, chez les patients homozygotes pour la mutation *CFTR F508del* et avec un VEMS ≥ 40% (hors AMM), aucune différence n'a été observée entre KALYDECO et placebo après 16 semaines de traitement, sur l'ensemble des critères (VEMS, poids, qualité de vie).

Principaux résultats de tolérance

Les événements indésirables plus fréquemment observés avec KALYDECO qu'avec placebo ont été :

- dans l'étude STRIVE : infection des voies aériennes supérieures, augmentation des ALAT et des ASAT.
- dans l'étude ENVISION : douleur abdominale, augmentation des éosinophiles.

Dans les études cliniques des élévations notables des enzymes hépatiques, résolutives à l'arrêt du traitement ont été observées. Par ailleurs, ce risque ayant été identifié comme potentiel, un suivi est prévu dans le cadre du PGR et une surveillance particulière des transaminases hépatiques est nécessaire.

Principaux points de discussion et données manquantes

Les conséquences des résultats des deux études pivots (STRIVE et ENVISION) et de leur phase de suivi ouverte sur l'évolution de la maladie des patients sont inconnues. Enfin, l'absence de données de morbi-mortalité et de tolérance à long terme ne permet pas d'évaluer l'intérêt du médicament sur la prise en charge globale de la maladie et de son évolution en particulier sur l'évolution de la colonisation bactérienne pulmonaire et de sa résistance aux antibiotiques.

08.4 Programme d'études

Le programme d'études complet comprenant les demandes du CHMP ainsi que les études prévues par le laboratoire sont présentées en annexe 2.

09 PLACE DU MEDICAMENT DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE[6, 7, 8]

La prise en charge des patients atteints de mucoviscidose nécessite l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire (médecin traitant, centres spécialisés, équipe paramédicale avec kinésithérapeute et infirmière). Le traitement est symptomatique et nécessaire à vie. Il repose sur des interventions complémentaires en particulier la prise en charge respiratoire, nutritionnelle, et l'éducation thérapeutique.

La prise en charge respiratoire repose sur :
- la kinésithérapie respiratoire quotidienne,
- l'aérosolthérapie, avec :
  - la dornase alfa par voie inhalée (PULMOZYME) qui améliore modestement la fonction respiratoire et le nombre d'exacerbations nécessitant une antibiothérapie intraveineuse. Il doit être suivi d'une séance de kinésithérapie respiratoire de 30 minutes. Le mannitol inhalé (BRONCHITOL[9]) peut également être utilisé.
  - Les données disponibles ne permettent pas de recommander la prescription systématique des corticoïdes inhalés et des bronchodilatateurs. Un bêta-2-mimétique peut être proposé en cas d'exacerbations, ou au long cours en période stable (avec réévaluation régulière du bénéfice clinique) ou en nébulisation avec des bêta-2-mimétiques de courte durée d'action avant le début de la séance kinésithérapie afin d'améliorer le drainage bronchique.
- l'antibiothérapie est nécessaire en cas d'exacerbation ou d'infection chronique, en cures rapprochées ou au long cours.

  Les autres traitements des troubles respiratoires de la mucoviscidose sont les corticoïdes oraux en cure courte, après une cure d'antibiotiques de 14 jours prescrite pour une exacerbation, en cas d'absence d'amélioration clinique et/ou fonctionnelle (avis d'experts), ou en cas d'aspergillose pulmonaire allergique.

  La transplantation pulmonaire, voire hépatique, peut être proposée en recours ultime dans les formes avancées.

La prise en charge nutritionnelle comprend un régime hypercalorique, normolipidique, l'utilisation de vitamines liposolubles (A, D, E, K) et d'oligoéléments (Fer, Zinc, Sélénium), une supplémentation en chlorure de sodium et la compensation de l'insuffisance pancréatique externe par l'apport d'extraits pancréatiques.

Place de KALYDECO dans la stratégie thérapeutique :
L'efficacité de KALYDECO a été démontrée chez les patients avec mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs de la mutation G551D du gène CFTR, notamment en termes d'amélioration nette du VEMS à court et moyen termes. Par ailleurs, le médicament améliore l'état nutritionnel des patients (augmentation du poids) ainsi que la concentration sudorale en sodium, marqueur biologique de la maladie. Les conséquences de ces résultats sur l'évolution de la maladie des patients sont inconnues mais il semble que les lésions pulmonaires établies ne peuvent pas guérir. Enfin, l'absence de données de morbi-mortalité, de l'évolution de la colonisation bactérienne pulmonaire et de tolérance à long terme ne permet pas d'évaluer l'intérêt du médicament sur la prise en charge globale de la maladie et de son évolution.
Compte-tenu de l'ensemble de ces éléments, KALYDECO représente un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients avec mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs de la mutation G551D du gène CFTR. La durée de traitement optimale n'est pas connue.

[6] Conférence de consensus. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. Pneumologie et infectiologie, novembre 2002.
[7] Bellon G. Mucoviscidose. Encyclopédie Orphanet. Avril 2006. http://www.orphanet.fr
8 Guide ALD. Mucoviscidose Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. HAS Novembre 2006
[9] En cours d'évaluation par la Commission de la Transparence

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- La mucoviscidose est une maladie grave qui met prématurément en jeu le pronostic vital des patients.
- La spécialité KALYDECO (ivacaftor) entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- Il n'existe, à ce jour, aucun traitement qui agit directement sur le mécanisme physio-pathologique de la maladie.
- Cette spécialité est un traitement de première ou de deuxième intention.

- Intérêt de santé publique *:*

En termes de santé publique, si la mucoviscidose est une maladie grave, incurable à ce jour, le fardeau est modéré en raison de sa prévalence peu élevée. Dans l'indication concernée, le fardeau est faible compte tenu du nombre restreint de patients porteurs de la mutation G5551D du gène CFTR.

L'amélioration de la qualité de la prise en charge de cette maladie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (2ème Plan national Maladie Rares, 2011-2014).

Au vu des résultats observés sur le VEMS et les symptômes fonctionnels respiratoires, il est attendu un impact modéré sur les symptômes présentés par les patients traités. En l'absence de données probantes sur la morbidité et de données sur la qualité de vie (seuls les résultats sur le sous-score « symptômes respiratoires » de l'échelle CFQ-R ont été présentés), l'impact de KALYDECO sur la morbidité et la qualité de vie ne peut être quantifié. Par ailleurs, la transposabilité des résultats des essais cliniques à la pratique courante n'est que partiellement assurée, du fait notamment de la non inclusion de patients avec un VEMS < 40% (patients sévères) et de l'absence de données à long terme.

Aussi, KALYDECO constitue une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, au vu des données disponibles et compte tenu du faible nombre de patients concernés, il est attendu un intérêt de santé publique faible pour la spécialité KALYDECO chez les patients atteints de mucoviscidose et porteurs de la mutation CFTR-G5551D.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par KALYDECO est important.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de la mutation G551D du gène CFTR (mutation *CFTR-G551D*) » et aux posologies de l'AMM.

- Taux de remboursement proposé : 65%

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

KALYDECO apporte une amélioration du service médical rendu **importante (ASMR II)** dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus et porteurs de la mutation *CFTR-G551D*.

010.3 Population cible

La population cible de KALYDECO correspond aux patients atteints de mucoviscidose, âgés de 6 ans et plus et porteurs de la mutation *CFTR-G551D* non greffés.

Elle peut être estimée à partir des éléments suivants :

- Selon le Registre français de la mucoviscidose 2010, 96 patients avaient une mutation G551D dont 74 âgés de 6 ans et plus et 9 transplantés, soit 65 patients.
- Considérant que ce registre ne couvre que 88% de la population française, l'extrapolation permet d'estimer le nombre de patients à 74.

La population cible de KALYDECO est donc d'un maximum de 80 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

◗ Conditionnement

Il n'est pas adapté aux conditions de prescription. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

◗ Demandes de données

La Commission de la Transparence souhaite que le laboratoire l'informe annuellement des données nouvelles disponibles, notamment en ce qui concerne atteintes hépatiques.

◗ Médicament d'exception

La Commission souhaite que ce produit ait le statut de médicament d'exception.

Annexe 1 : CFQ-R

Table 1—*CFQ-Teen/Adult Scales*

QOL Dimensions Items	Items, No	Sample items
Physical functioning	8	Physical 2 : Walking as fast as others
Role	2	Role 37: How often were you absent from school/work during the last 2 wk because of your illness or treatments?
Vitality	4	Role 9: You felt tired
Emotional functioning	5	Emotion 12: You felt worried
Social	5	Social 29: I get together with my friends a lot
Body image	3	Body 23: I think I am too thin
Eating disturbances	3	Eating 21: I have to force myself to eat
Treatment burden	2	Treatment 16: Compared to 3 mo ago, how much time do you currently spend on your treatment?
Health perceptions	3	Health 33: I feel healthy
Weight	1	Weight 39: Have you had trouble gaining weight?
Respiratory symptoms	6	Respiratory 45: Have you had trouble breathing?
Digestive symptoms	2	Digestive 48: Have you had abdominal pain?
Total	**44**	

Annexe 2 : Résumé du programme d'études

Actions	Milestones/ exposure	Milestones/Calendar time	Study Status
Study VX08-770-102 A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-770 in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation	Not applicable	2-Year follow-up of subjects who prematurely discontinued Final Report December 2013	Active, ongoing
Study VX08-770-103 A Phase 3, 2-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of VX-770 in Subjects Aged 6 to 11 Years With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation	Not applicable	2-Year follow-up of subjects who prematurely discontinued Final Report June 2013	Active, ongoing
Study VX08-770-104 A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-770 in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis who are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation	Not applicable	2-Year follow-up of subjects who prematurely discontinued Final report December 2013	Active, ongoing
Study VX08-770-105 An Open-Label, Rollover Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of VX-770 in Subjects With Cystic Fibrosis (Long-term safety and potential benefit of ivacaftor, enrolling subjects who participated in the Studies 102 and 103)	Not applicable	Interim Report annually (beginning with the first PSUR) Final Report December 2015	Active, ongoing
Study VX11-770-110 A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis who Have the R117H-CFTR Mutation	Not applicable	Final report September 2014	Active/ Started
Study VX12-770-111 A Phase 3, Two-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study With an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D CFTR Gating Mutation	Not applicable	Final Report June 2015	Active/ Started
Long-term Safety Study An Observational Study to Evaluate the Long-Term Safety of Ivacaftor in Patients With Cystic Fibrosis	Not applicable	Annual Reports (December 2013, December 2014, December 2015, December 2016) Final Report December 2017	Planned **REQUESTED BY CHMP**
DDI study with digoxin An Open-Label Phase 1 Study in Healthy Adult Subjects to Examine the Effects of Ivacaftor (VX 770) on the Pharmacokinetics of Digoxin	Not applicable	Final Report December 2013	Planned
Study VX12-770-112: A Phase 3, open-Label, Roll-Over Study to Evaluate the Safety of Long-Term Ivacaftor Treatment in Subjects 6 Years of Age and Older with Cystic Fibrosis and a Non-G551D CFTR Mutation (2-year open-label extension study to evaluate the long-term safety and potential benefit of ivacaftor, enrolling subjects who participated in the Studies 110 and 111)	Not applicable	Final Report June 2017	Planned
Submission of an analysis of PK data with proposal for potential additional strengths of	Not applicable	December 2012	Planned

Actions	Milestones/ exposure	Milestones/Calendar time	Study Status
ivacaftor to be developed for use in modified dosing regimens in children 6 to 11 years of age, to avoid overexposure			**REQUESTED BY CHMP**
Submission of an analysis of PK data, including data from Study 110, on a need to perform a dose finding study in children 6 to 11 years of age in order to develop possible alternative dosing regimen to avoid overexposure	Not applicable	September 2014	Planned **REQUESTED BY CHMP**
Provisionally, apply for registration of presentations of ivacaftor with reduced strengths suitable for modified dosing (according to previously submitted analyses of PK data)	Not applicable	June 2016	Planned **REQUESTED BY CHMP**
Perform and submit a report of modelling and simulation of reduced ivacaftor strength dosing to inform on the potential daily dosing recommendations in patients receiving strong CYP3A inhibitors	Not applicable	June 2013	Planned **REQUESTED BY CHMP**
Perform and submit a report of modelling and simulation of reduced ivacaftor strength dosing in patients with moderate hepatic impairment to inform on potential daily dosing recommendations of patients with severe hepatic impairment	Not applicable	June 2013	Planned **REQUESTED BY CHMP**
Study VX-770-TX-025 Juvenile Toxicity Study in Rats	Not applicable	Final Report June 2012	Completed
Report regarding histologic examination of the eyes from head sections of the fetuses retained in alcohol from the rat embryo-foetal study	Not applicable	Final Report December 2012	Planned **REQUESTED BY CHMP**