

## **COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Avis  
2 mars 2016**

**ivacaftor**

### **KALYDECO 50 mg, granulé en sachet**

Boite de 56 sachets, (CIP : 34009 300 409 9 7)

### **KALYDECO 75 mg, granulé en sachet**

Boite de 56 sachets, (CIP : 34009 300 410 0 0)

Laboratoire VERTEX

Code ATC	<b>R07AX02 (autres médicaments de l'appareil respiratoire)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>Traitement des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène <i>CFTR</i> suivantes : <i>G551D</i>, <i>G1244E</i>, <i>G1349D</i>, <i>G178R</i>, <i>G551S</i>, <i>S1251N</i>, <i>S1255P</i>, <i>S549N</i> ou <i>S549R</i>.</b>

<b>SMR</b>	<b>Important chez les enfants de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg.</b>
<b>ASMR</b>	Comme chez les patients de 6 ans et plus, KALYDECO apporte une amélioration du service médical rendu importante (de niveau II) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les enfants de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Compte-tenu des éléments disponibles, KALYDECO représente un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée chez les enfants de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg et plus porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R. La durée de traitement optimale n'est pas connue.
<b>Recommandations</b>	<p>La Commission souhaite que les données sollicitées pour les patients de 6 ans et plus porteurs d'une mutation de classe III, soient aussi collectées pour les patients concernés dans cet avis. La Commission souhaite que les données sollicitées pour les patients de 6 ans et plus porteurs d'une mutation de classe III, soient aussi collectées pour les patients concernés dans cet avis. Il s'agira donc de fournir dans le cadre d'une étude exhaustive portant sur tous les patients français traités par KALYDECO (avec notamment leur statut au regard des mutations G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R du gène CFTR), les caractéristiques de l'ensemble des patients traités quel que soit leur âge, et de renseigner l'impact en termes de morbimortalité, en pratique réelle, de cette spécialité. Cette étude pourra notamment s'appuyer sur les données déjà collectées dans le registre des patients atteints de mucoviscidose. Seront notamment recueillies pour l'ensemble des patients mis sous KALYDECO et quel que soit leur statut génétique : les valeurs des paramètres ci-dessous décrits, antérieurement à la mise sous traitement (avec recueil rétrospectif si nécessaire) puis au cours du traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la valeur des tests spirométriques dont le VEMS avant la mise sous KALYDECO puis l'évolution de ces tests toutes les 24 semaines ;</li> <li>- le nombre d'exacerbations pulmonaires avant la mise sous traitement par KALYDECO puis tout au long du traitement ;</li> <li>- le nombre d'exacerbations pulmonaires, ayant donné lieu à un traitement antibiotique (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous KALYDECO) ;</li> <li>- le nombre de surinfections pulmonaires ayant donné lieu à une hospitalisation à domicile ou en établissement (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous KALYDECO) ;</li> <li>- le nombre d'effets indésirables imputables au traitement et notamment les effets hépatiques.</li> </ul> <p>Sera également recueillie la valeur moyenne du VEMS à l'inclusion pour les patients présentant ces mutations du gène CFTR puis la variation de la valeur moyenne toutes les 24 semaines.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM	Date initiale (centralisée) : 23 juillet 2012 Extension d'indication pédiatrique (2 à 5 ans) : 24 septembre 2015  L'AMM est accompagnée d'un PGR (cf. paragraphe 9.4)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (juillet 2008)  Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle, Prescription réservée à certains spécialistes (médecins expérimentés dans le traitement de la Mucoviscidose). Délivrance réservée à certains spécialistes 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

---

En date du 7 novembre 2012, la Commission de la transparence a rendu un avis favorable à l'inscription de KALYDECO 150 mg dans le « traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de la mutation CFTR-G551D » (SMR important, ASMR II).

En date du 5 novembre 2014, la Commission de la transparence a rendu un avis favorable à l'extension d'indication de KALYDECO 150 mg chez les patients porteurs des autres mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R (SMR important, ASMR II).

La présente demande concerne l'inscription de deux nouvelles présentations (50 et 75 mg, granulés en sachet) pour **les enfants de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg** porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) précitées (population non incluse dans l'AMM de KALYDECO 150 mg).

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

« Traitement des enfants atteints de mucoviscidose âgés de **2 ans et plus et pesant moins de 25 kg**, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.»

## 04 POSOLOGIE

---

Cf. RCP

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE<sup>1,2,3</sup>

---

La mucoviscidose est une maladie génétique grave liée à une altération de la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator). 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 et pancréatique exocrine notamment).

Au niveau gastro-intestinal, près de 85 % des patients touchés par la mucoviscidose présente une insuffisance pancréatique responsable d'une malabsorption des graisses. Le mucus présent au sein du tractus intestinal favorise les stases (arrêt du transit), les alternances diarrhées/constipation, la malabsorption des nutriments et des vitamines. Ces atteintes gastro-intestinales ont pour conséquence des troubles de la croissance staturopondérale (notamment retard de croissance) en particulier chez les jeunes enfants.

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.

Habituellement progressive, la maladie s'exprime souvent tôt dans la petite enfance, parfois dès la naissance. La forme la plus commune associe atteinte respiratoire et atteinte pancréatique exocrine (défaut d'absorption des graisses avec stéatorrhée et/ou constipation, retard de croissance). L'atteinte broncho-pulmonaire 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 ou en lien avec un centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose.

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, mannitol inhalé, antibiothérapie,
- la prise en charge nutritionnelle et digestive,
- la mise en place d'une prévention optimale des infections pulmonaires respectant le calendrier vaccinal,
- l'éducation thérapeutique des patients.

A ce jour, KALYDECO est le premier traitement ciblant les anomalies fonctionnelles de la protéine CFTR qui a démontré son efficacité en termes d'amélioration du VEMS à court et moyen termes, de l'état nutritionnel des patients de 6 ans et plus porteurs des mutations G551D G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R (augmentation du poids) ainsi que la concentration sudorale en sodium, marqueur biologique de la maladie.

La mise à disposition d'une forme pédiatrique chez les enfants de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg, répond à un besoin thérapeutique identifié.

---

<sup>1</sup> Conférence de consensus. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. Pneumologie et infectiologie, novembre 2002.

<sup>2</sup> Bellon G. Mucoviscidose. Encyclopédie Orphanet. Avril 2006. <http://www.orphanet.fr>

<sup>3</sup> Guide ALD. Mucoviscidose Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. HAS Novembre 2006

## **06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS**

---

### **06.1 Médicaments**

Il n'y a pas de traitement chez les enfants de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg ciblant les causes de la maladie.

### **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, pas de comparateur cliniquement pertinent de KALYDECO chez les enfants de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg.**

## **07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL**

---

KALYDECO a obtenu un avis favorable de la FDA en date du 13/03/2015 dans l'indication suivante : Treatment of cystic fibrosis (CF) in patients age 2 years and older who have one of the following mutations in the CFTR gene: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, or S549R. Treatment of CF in patients age 2 years and older who have an R117H mutation in the CFTR gene.

Au Canada, l'indication pédiatrique a été approuvée le 6 janvier 2016.

## **08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS**

---

Date de l'avis (motif de la demande)	7 novembre 2012 Inscription KALYDECO 150 mg
Indication	Traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de la mutation <b>CFTR-G551D</b>
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 <b>CFTR-G551D</b> .
Etudes demandées	La Commission de la Transparence souhaite que le laboratoire l'informe annuellement des données nouvelles disponibles, notamment en ce qui concerne les atteintes hépatiques.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	5 novembre 2014 Extension d'indication
<b>Indication</b>	KALYDECO est indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, <b>G1244E</b> , <b>G1349D</b> , <b>G178R</b> , <b>G551S</b> , <b>S1251N</b> , <b>S1255P</b> , <b>S549N ou S549R</b>
<b>SMR</b>	Important
<b>ASMR</b>	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 l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R
<b>Etudes demandées</b>	La Commission souhaite que les données sollicitées pour les patients porteurs de la mutation G551D, soient aussi collectées pour les patients concernés dans cet avis.

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription de KALYDECO 50 et 75 mg (ivacaftor) chez les enfants de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg, le laboratoire a déposé une étude de phase III ouverte (étude 108 - KIWI<sup>4</sup>) dont les objectifs principaux étaient d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique de l'ivacaftor 50 ou 75 mg chez 34 enfants de 2 à 5 ans suivis pendant 24 semaines. Cette étude a été réalisée conformément aux recommandations en vigueur du CHMP pour la conduite des essais en population pédiatrique (ICH E11).

Pour rappel, l'évaluation de l'efficacité en termes de variation du Volume Expiratoire Maximum par Seconde (VEMS) et de la tolérance de l'ivacaftor par rapport au placebo chez les patients de 6 ans et plus repose sur les études STRIVE, ENVISION, PERSIST et KONNECTION déjà évaluées par la Commission et détaillées dans ses avis des 7 novembre 2012 et 5 novembre 2014.

### 09.1 Etude KIWI<sup>4</sup>

Méthode : étude de phase III, en deux parties, ouverte réalisée chez des patients de 2 à 5 ans avec atteints de mucoviscidose et avec une mutation de classe III du gène traités par ivacaftor (KALYDECO) 50 ou 75 mgx2/jour<sup>5</sup>.

- Les objectifs principaux de la partie 1 étaient d'évaluer la tolérance après 4 jours de traitement (n=9).
- L'objectif principal de la période 2 était d'évaluer la tolérance de l'ivacaftor à 24 semaines ; les paramètres pharmacodynamiques étaient des objectifs secondaires (n=34).

#### Critères d'inclusion :

- patients de 2 à 5 ans à J1,
- avec une mucoviscidose confirmée par une concentration de chlore sudoral  $\geq$  60 mmol/l ou 2 mutations génétiques caractéristiques de la mucoviscidose dont une des mutations CFTR de classe III suivantes : G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D,

<sup>4</sup> Jane C Davies et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2–5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. Lancet Respir Med 2016. Published Online January 20, 2016.

<sup>5</sup> 50 mg/2xpar jours chez les patients de moins de 14 kg et 75 mg/2xpar jour chez les patients de plus de 14 kg.

- poids minimum de 8 kg.

#### Traitements :

Tous les patients étaient traités par ivacaftor : 50 mg/2x par jour pour les patients de moins de 14 kg et 75 mg / 2x par jour pour les patients de plus de 14 kg.

Dans la partie 1, un minimum de 8 patients (représentant 3 classes d'âge : 2 ans, 3 ans et 4-5 ans) était prévu sans calcul formel de la taille de l'échantillon. Un minimum de 20 patients a été prévu pour la période 2 et estimé comme représentant 7% des patients de 2 à 5 ans avec mucoviscidose (sachant que tous 8/9 patients de la période 1 ont été intégrés à la période 2). Ce nombre de sujets ne repose sur aucune hypothèse statistique. De ce fait, l'étude n'est pas conçue pour permettre de détecter une différence significative de l'effet du traitement.

#### Partie 1 : après 4 jours

##### Critères principaux d'évaluation :

- incidence des effets indésirables,
- pharmacocinétique de l'ivacaftor et de deux métabolites (hydroxyméthyl-ivacaftor – M1 et ivacaftor carboxylate – M6) après 4 jours de traitement.

#### Partie 2 : après 24 semaines, incidence des effets indésirables.

Critères secondaires, notamment pour la période 2 : variation des taux de de chlorure sudoral (mmol/l), du poids (kg), de la taille (cm) et de l'IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) après 24 semaines.

L'analyse des exacerbations pulmonaires, du recours à des antibiotiques, des hospitalisations, et la spirométrie n'ont été analysés qu'en tant que critères tertiaires.

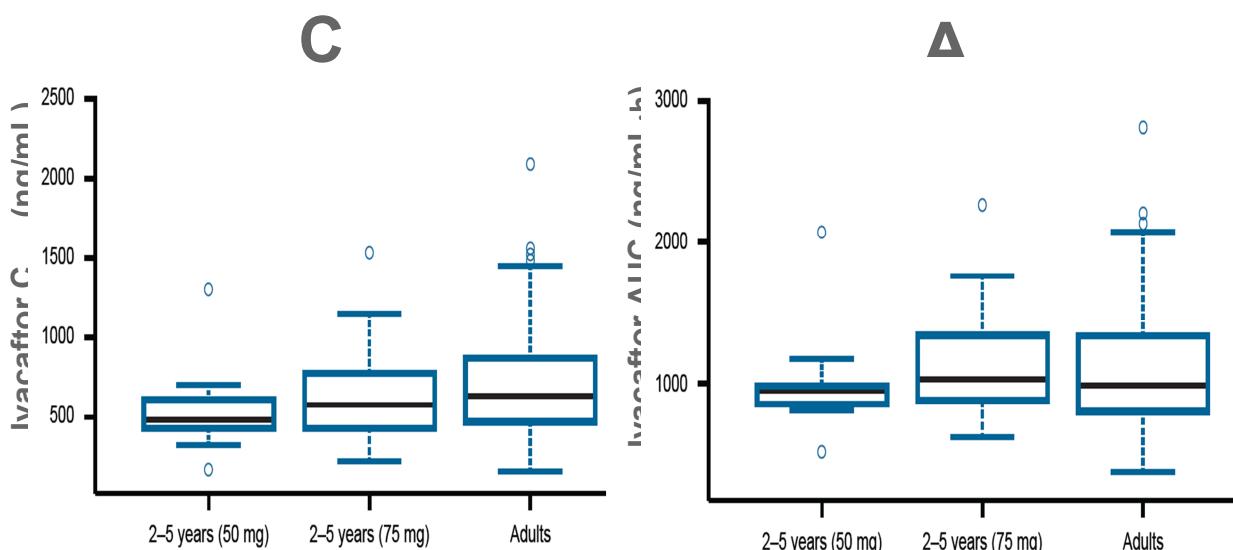
Analyse statistique : L'analyse des critères de jugement repose sur des analyses descriptives.

#### RÉSULTATS :

Au total 32/34 patients inclus dans les deux phases de l'étude présentaient une mutation G551D seule ou associée à une autre mutation, à l'exception de 2 patients (S549/Del508 et S549/R553X).

Pour les résultats sur l'incidence des effets indésirables se reporter au paragraphe 9.2.1.

**Période 1 : Répartition de l'ivacaftor en termes de Cmin et AUC. La comparaison à la pharmacocinétique n'était pas prévue dans l'étude mais a été fournie par le laboratoire.**



#### Période 2 :

A l'inclusion, les valeurs moyennes étaient les suivantes :

- VEMS :  $87,73 \pm 16,83$ ,

- Taux de chlorure sudoral : 97,88 mmol/l  $\pm$  14,00,
- Taille : 98,4 cm  $\pm$  8,44 (rapportée à l'âge : -0,34  $\pm$  0,82),
- Poids : 15,54 kg  $\pm$  2,55 (rapporté à l'âge : -0,16  $\pm$  0,82).
- IMC : 15,98 kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  1,03 (rapporté à l'âge : 0,13  $\pm$  0,80).

A 24 semaines, sur les critères secondaires, on observe par rapport à l'inclusion une modification :

- du taux de chlorure sudoral (n=25/34) : -46,86 mmol/l [-57,67 ; 36,05].
- du poids (n=33/34) : 1,36 kg [1,16 ; 1,56].
- de la taille (n=32/34) : 3,3 cm [2,84 ; 3,68].
- de l'IMC (n=32/34) : 0,32 kg/m<sup>2</sup> [0,13 ; 0,51].

*En ce qui concerne les exacerbations pulmonaires :*

Selon la définition n°1 (cf annexe) : 15 patients ont présenté un total de 35 exacerbations pulmonaires dont 13 patients ayant présenté 30 évènements dans le groupe ivacaftor 75 mg. 2 patients ont été hospitalisés suite à une exacerbation pulmonaire (à 2 occasions pour chacun) et 2 patients ont présenté 5 exacerbations ayant nécessité un traitement antibiotique IV. La durée moyenne globale des exacerbations pulmonaires était de 18,95 ( $\pm$  32,39) jours.

Selon la définition n°2 (cf annexe) : 5 patients ont présenté 6 exacerbations pulmonaires. Un patient du bras ivacaftor 50 mg a présenté 2 évènements et 4 patients du bras ivacaftor 75 mg ont présenté 4 évènements. Aucun patient n'a été hospitalisé ou n'a nécessité de traitement antibiotique IV. La durée moyenne globale des exacerbations pulmonaires était de 2,87 ( $\pm$  7,82) jours.

*En ce qui concerne la spirométrie :*

Le VEMS moyen en pourcentage de la valeur prédictive n'a pas varié entre l'état initial (87,73% ( $\pm$ 16,83%)) et l'issue de l'étude après 24 semaines de traitement (87,75% ( $\pm$ 22,52%)).

## 09.2 Tolérance

### 9.2.1 Données issues des études cliniques

Au cours de la période 1, 8/9 patients (88,9%) ont rapportés des événements indésirables dont 4 liés au traitement. Les événements indésirables les plus fréquents ont été : fièvre, vomissements, ecchymoses, augmentations des ALAT/ASAT et rhinorrhées. Aucun événement grave ou décès n'a été rapporté. Un patient a momentanément arrêté le traitement en raison d'événements indésirables (fièvre, distension et douleurs abdominales et vomissements).

Au cours de la période 2, 33/34 patients (97,1%) ont rapportés des événements indésirables dont 11 liés au traitement. Les événements indésirables les plus fréquents (>10%) ont été : toux, congestion nasale, rhinorrhées, infection respiratoire haute, exacerbations pulmonaires, vomissements, constipation, éruption et fièvre.

Au total 12 patients ont arrêté leur traitement pour cause d'événement indésirable (dont 1 grave).

### 9.2.2 RCP

Données issues du RCP : « Chez les patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, les effets indésirables les plus fréquents étaient : congestion nasale (26,5 %), infections des voies respiratoires supérieures (23,5 %), augmentations des transaminases (14,7 %), rash cutané (11,8 %) et contamination bactérienne de l'expectoration (11,8 %).

Les effets indésirables graves rapportés chez les patients qui recevaient l'ivacaftor étaient notamment des douleurs abdominales et des augmentations des transaminases ».

### **9.2.3 Données issues des PSUR**

Le laboratoire a fourni les derniers PSUR (4 et 5) couvrant la période entre le 24 janvier 2014 et le 23 janvier 2015. Au cours de cette période, l'exposition des patients au traitement est estimée à 293 181 patients par journée de traitement. Au total, 52 effets indésirables graves et 165 effets indésirables non graves ont été rapportés chez 130 patients lors de la notification spontanée. 79 autres effets indésirables graves ont été rapportés chez 54 patients au cours d'études post-AMM non interventionnelles ou d'autres sources. 177 effets indésirables non graves enregistrés chez 107 patients ont également été rapportés par ces autres sources.

#### Evénements d'intérêts : Atteintes hépatiques

Dans le PSUR 4, 13 cas ont été rapportés et concernent tous des tests anormaux de la fonction hépatique, incluant une élévation modérée de la bilirubine.

Dans le PSUR 5, 22 cas ont été rapportés, dont 15 concernaient des augmentations des enzymes hépatiques, un cas concernait un patient avec une transplantation hépatique et pulmonaire et 6 concernaient des patients avec divers états hépatiques.

### **9.2.4 Données issues du PGR**

Une mise à jour du Plan de Gestion des risques (PGR) a été réalisée pour KALYDECO™ en septembre 2015 (version 4.9).

Aucun risque important identifié n'a été mis en évidence.

Les risques importants potentiels sont :

- Effets sur la fonction hépatique ;
- Cataracte ;
- Utilisation concomitante de l'ivacaftor avec les inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques puissants du CYP3A ;
- Arythmies cardiaques ;
- Mésusage chez les enfants et les adolescents d'un âge non approuvé et chez les patients sans mutation CFTR approuvée.

Les informations manquantes sont :

- Utilisation chez la femme enceinte ou en cours d'allaitement ;
- Exacerbations pulmonaires et colonisation bactérienne des expectorations lors d'un traitement au long cours sous ivacaftor ;
- Utilisation chez les enfants âgés de deux à onze ans ;
- Patients présentant un VEMS < 40% ;
- Tolérance chez les patients souffrant de pathologies cardiaques ;
- Tolérance au long cours ;
- Intérêt clinique de l'inhibition de la protéine P-gp par l'ivacaftor ;
- Patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée à sévère.

## **09.3 Résumé & discussion**

La demande d'inscription de KALYDECO 50 et 75 mg (ivacaftor) chez les enfants de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg, repose sur une étude de phase III ouverte (étude 108 - KIWI) dont les objectifs principaux étaient d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique de l'ivacaftor 50 ou 75 mg chez 34 enfants suivis pendant 24 semaines.

#### Principales données d'efficacité :

Pour rappel, l'évaluation de l'efficacité en termes de variation du Volume Expiratoire Maximum par Seconde (VEMS) et de la tolérance de l'ivacaftor par rapport au placebo chez les patients de 6 ans

et plus repose sur les études STRIVE, ENVISION, PERSIST et KONNECTION déjà évaluées par la Commission et détaillées dans ses avis des 7 novembre 2012 et 5 novembre 2014.

Dans l'étude KIWI, l'efficacité de l'ivacaftor était évaluée en tant que critères secondaires ou tertiaires. Les résultats sont les suivants :

A 24 semaines, sur les critères secondaires, on observe par rapport à l'inclusion une modification :

- une réduction des taux de chlorure sudoral (n=25/34) : -46,86 mmol/l [-57,67 ; 36,05].
- une augmentation du poids (n=33/34) : 1,36 kg [1,16 ; 1,56].
- une augmentation de la taille (n=32/34) : 3,3 cm [2,84 ; 3,68].
- une augmentation de l'IMC (n=32/34) : 0,32 kg/m<sup>2</sup> [0,13 ; 0,51].

Le VEMS moyen en pourcentage de la valeur prédictive n'a pas varié entre l'état initial : 87,73% ( $\pm 16,83\%$ ) et après 24 semaines de traitement 87,75% ( $\pm 22,52\%$ ).

#### **Principales données de tolérance :**

Données issues du Selon le RCP : « Chez les patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, les effets indésirables les plus fréquents étaient : congestion nasale (26,5 %), infections des voies respiratoires supérieures (23,5 %), augmentations des transaminases (14,7 %), rash cutané (11,8 %) et contamination bactérienne de l'expectoration (11,8 %).

Les effets indésirables graves rapportés chez les patients qui recevaient l'ivacaftor étaient notamment des douleurs abdominales et des augmentations des transaminases. »

« En général, le profil de sécurité est semblable chez les enfants et les adolescents et similaire à celui observé chez les patients adultes.».

#### **Discussion :**

Les données disponibles chez les enfants de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg reposent sur une étude ouverte qui a étudié essentiellement la tolérance et la cinétique de l'ivacaftor. Les données cliniques disponibles (VEMS, taille, poids, IMC) sont issues d'analyses descriptives reposant sur des critères secondaires ou tertiaires dont il est difficile de tirer des conclusions.

En l'absence de donnée comparative vis-à-vis des traitements standards, l'intérêt de l'ajout de l'ivacaftor par rapport aux traitements standards seuls, ne peut être déterminé.

## **09.4 Programme d'études**

Dans le cadre du PGR :

- Quatre études additionnelles prévues sont en cours notamment afin d'évaluer la tolérance à long terme de l'ivacaftor chez différents patients (âge et mutations différentes) ; leurs résultats sont attendus en 2016 ou 2017.
- Une étude d'efficacité au long cours est également prévue avec pour objectif de comparer la progression de la maladie chez des enfants souffrant de mucoviscidose porteurs d'une mutation spécifiée de classe III du gène CFTR et âgés de deux à cinq ans au moment de l'instauration du traitement par KALYDECO versus la progression de la maladie chez une cohorte d'enfants appariés souffrant de mucoviscidose et n'ayant jamais été traités par KALYDECO (résultats prévus en 2023).

Par ailleurs, le laboratoire a fait état des études suivantes :

- Etude de suivi VX11-770-109 afin d'évaluer la tolérance au long cours et les propriétés pharmacodynamiques de l'ivacaftor chez les patients pédiatriques atteints de mucoviscidose et porteurs d'une mutation de classe III du gène CFTR (extension de l'étude KIWI, rapport final prévu en décembre 2016).
- Etude H : Etude chez les patients âgés de 0 à 2 ans et porteurs d'une mutation de classe III.
- Etude de phase 3b VX15-770-123 afin d'évaluer l'efficacité de l'ivacaftor versus placebo chez des patients pédiatriques âgés de 3 à 5 ans présentant une mutation de classe III du gène CFTR spécifiée.

## 09.5 Développement à venir

Le laboratoire a mentionné l'avis positif du CHMP du 24/09/15 pour KALYDECO 150 mg comprimé dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 18 ans et plus porteurs d'une mutation R117H du gène CFTR.

## 010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

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) 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 mutations régulations de classe III (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R) du gène CFTR, notamment en termes d'amélioration du VEMS à court et moyen termes. Par ailleurs, il en est de même pour les symptômes respiratoires, le poids et l'IMC ainsi que la concentration sudorale en sodium, marqueurs biologiques de la maladie. Ces données ont été confirmées à plus long terme (jusqu'à 144 semaines) chez les patients porteurs de la mutation G551D.

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 à long terme, l'intérêt du médicament sur la prise en charge globale de la maladie et de son évolution reste à démontrer.

Les données disponibles chez les enfants de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg reposent sur une étude ouverte qui a étudié essentiellement la tolérance et la cinétique de l'ivacaftor. Les

données cliniques disponibles (VEMS, taille, poids, IMC) sont issues d'analyses descriptives reposant sur des critères secondaires ou tertiaires difficilement interprétables.

Compte-tenu de l'ensemble de ces éléments, KALYDECO est un traitement de fond de la mucoviscidose qui peut être prescrit d'emblée aux patients avec mucoviscidose âgés de 2 à 5 ans porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R. La durée de traitement optimale n'est pas connue.

## 011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 011.1 Service Médical Rendu

- La mucoviscidose est une maladie grave qui met prématûrement en jeu le pronostic vital des patients.
- Les spécialités KALYDECO (ivacaftor) entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- Leur rapport efficacité/effets indésirables chez l'enfant de 2 à 5 ans est important.
- Il n'existe, à ce jour, aucun autre traitement ciblant les causes de la maladie.
- Ces spécialités sont des traitements de première intention.

#### ► Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, si la mucoviscidose est une maladie grave, incurable à ce jour, son poids sur la santé publique est modéré en raison de sa prévalence peu élevée. Dans l'indication concernée, le poids est faible compte tenu du nombre restreint de patients porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.

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 (2<sup>ème</sup> Plan national Maladies Rares, 2011-2014).

Au vu des résultats observés (mais non comparatifs versus prise en charge habituelle sans KALYDECO) chez l'enfant de 2 ans ou plus, notamment sur les critères biologiques, symptomatiques et de croissance staturo-pondérale, il est attendu un impact modéré de ce traitement chez les enfants traités. Cependant, en l'absence de donnée comparative, l'impact de KALYDECO sur la morbi-mortalité et la qualité de vie ne peut être quantifié. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

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 d'enfants présentant des problèmes des voies respiratoires basses ou hautes ou une colonisation bactérienne par des germes associés à un déclin plus rapide de la fonction pulmonaire.

Aussi, KALYDECO est 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 impact faible sur la santé publique pour la spécialité KALYDECO chez les enfants de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg, atteints de mucoviscidose et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KALYDECO (ivacaftor) est important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « KALYDECO est indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les enfants de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R » et aux posologies de l'AMM.**

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

## **011.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

Comme chez les patients de 6 ans et plus, KALYDECO apporte une amélioration du service médical rendu importante (de niveau II) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les enfants de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.

## **011.3 Population cible**

La population cible de KALYDECO 50 à 75 mg correspond aux enfants de 2 à 5 ans atteints de mucoviscidose et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R, non greffés.

Elle peut être estimée à partir des éléments suivants :

- Selon le Registre français de la mucoviscidose, 169 patients sont porteurs d'au moins une des mutations de classe III dont 24 enfants de 2 à 5 ans.
- Considérant que ce registre ne couvre que 88% de la population française, l'extrapolation donne un nombre de 27 enfants.

**La population cible de KALYDECO 50 à 75 mg dans cette extension d'indication est donc au maximum 30 patients.**

## **012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION**

---

► **Conditionnements**

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 particulières inhérentes à la prise en charge**

Médicament d'exception comme pour le dosage à 150 mg.

► **Demande de données**

La Commission souhaite que les données sollicitées pour les patients de 6 ans et plus porteurs d'une mutation de classe III, soient aussi collectées pour les patients concernés dans cet avis. Il s'agira donc de fournir dans le cadre d'une étude exhaustive portant sur tous les patients français traités par KALYDECO (avec notamment leur statut au regard des mutations G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R du gène CFTR), les caractéristiques de l'ensemble des patients traités quel que soit leur âge, et de renseigner l'impact en termes de morbidité, en pratique réelle, de cette spécialité. Cette étude pourra notamment s'appuyer sur les données déjà collectées dans le registre des patients atteints de mucoviscidose.

Seront notamment recueillies pour l'ensemble des patients mis sous KALYDECO et quel que soit leur statut génétique : les valeurs des paramètres ci-dessous décrits, antérieurement à la mise sous traitement (avec recueil rétrospectif si nécessaire) puis au cours du traitement :

- la valeur des tests spirométriques dont le VEMS avant la mise sous KALYDECO puis l'évolution de ces tests toutes les 24 semaines ;
- le nombre d'exacerbations pulmonaires avant la mise sous traitement par KALYDECO puis tout au long du traitement ;
- le nombre d'exacerbations pulmonaires, ayant donné lieu à un traitement antibiotique (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous KALYDECO) ;
- le nombre de surinfections pulmonaires ayant donné lieu à une hospitalisation à domicile ou en établissement (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous KALYDECO) ;
- le nombre d'effet indésirables imputables au traitement et notamment les effets hépatiques.

Sera également recueillie la valeur moyenne du VEMS à l'inclusion pour les patients présentant ces mutations du gène CFTR puis la variation de la valeur moyenne toutes les 24 semaines.

La Commission de la Transparence rappelle que lors de la demande d'inscription, elle a souhaité que le laboratoire l'informe annuellement des données nouvelles disponibles, notamment en ce qui concerne les atteintes hépatiques ; ceci reste valable pour les patients correspondants à l'extension d'indication.

## Etude KIWI

### Exacerbations pulmonaires : définitions

Pour cette étude, étant donné l'absence de définition de consensus pour une exacerbation pulmonaire dans les essais cliniques dans ce type de population, deux définitions ont été appliquées aux signes et symptômes décrits ci-dessous pour l'analyse des exacerbations pulmonaires :

- Définition 1 : Traitement antibiotique oral ou inhalé ou IV et présence d'un ou de plusieurs critères des listes A et B ci-dessous, au cours de la période couvrant les 3 jours avant le début du traitement antibiotique jusqu'à la fin de ce traitement antibiotique ;
- Définition 2 : Traitement antibiotique oral ou inhalé ou IV et présence d'un critère de la liste A ou de deux critères de la liste B, au cours de la période couvrant les 3 jours avant le début du traitement antibiotique jusqu'à la fin de ce traitement antibiotique<sup>Erreur ! Signet non défini.</sup>

#### Liste A :

- Diminution du VEMS  $\geq 10\%$  par rapport à la plus forte valeur au cours des 6 derniers mois avant la première dose sans réponse à l'albutérol (si applicable) ;
- Saturation en O<sub>2</sub> < 90% en air ambiant ou diminution  $\geq 5\%$  depuis l'état initial ;
- Nouveaux infiltrats lobaires ou atélectasie visibles à la radiographie ;
- Hémoptysie (plus que des traces de sang plus d'une fois au cours des dernières semaines) ;

#### Liste B :

- Travail respiratoire accru ou augmentation du rythme respiratoire (au cours d'une durée  $\geq 3$  jours) ;
- Modification de l'auscultation lors de l'examen pulmonaire (durée  $\geq 3$  jours) ;
- Perte de poids  $\geq 5\%$  par rapport à la plus forte valeur au cours des 6 derniers mois ou diminution d'un pourcentage significatif pour l'âge du patient au cours des 6 derniers mois ;
- Augmentation de la toux (durée  $\geq 3$  jours) ;
- Travail respiratoire accru au cours d'une activité physique (au cours d'une durée  $\geq 3$  jours) ;
- Augmentation de l'encombrement bronchique ou variation des expectorations (d'une durée  $\geq 3$  jours).