



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
13 OCTOBRE 2021

ivacaftor
KALYDECO 25 mg, 50 mg, 75 mg, granulés en sachet
KALYDECO 150 mg, comprimés pelliculés

Réévaluation

01 CONTEXTE

Cet avis porte sur les résultats finaux de l'étude post-inscription de la spécialité KALYDECO (ivacaftor) indiquée dans le traitement de la mucoviscidose chez les 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*.

Dans son avis d'inscription en date du 5 novembre 2012, la Commission de la Transparence avait octroyé un service médical rendu (SMR) important à KALYDECO (ivacaftor) 150 mg, comprimé pelliculé et une amélioration du service médical rendu (ASMR) importante (de niveau 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*.

Dans son avis d'extension d'indication en date du 5 novembre 2014, la Commission de la Transparence avait octroyé un service médical rendu (SMR) important à KALYDECO (ivacaftor) 150 mg, comprimé pelliculé et une amélioration du service médical rendu (ASMR) importante (de niveau II) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus.

La Commission dans un avis en date du 2 mars 2016 portant sur KALYDECO (ivacaftor) 50 mg, 75 mg, granulés en sachet avait évalué l'inscription chez les enfants âgés de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg (SMR important, ASMR importante (de niveau II) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose).

Dans un avis en date du 10 juillet 2019, la Commission avait évalué l'extension d'indication de KALYDECO (ivacaftor) 50 mg, 75 mg, granulés en sachet aux enfants âgés de 12 mois et plus et pesant de 7 kg à moins de 25 kg (SMR important, ASMR importante (de niveau II) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose).

Dans un avis en date du 3 juin 2020, la Commission avait évalué l'extension d'indication de KALYDECO (ivacaftor) 50 mg, 75 mg, granulés en sachet et l'inscription de KALYDECO (ivacaftor) 25 mg, granulés en sachet chez les nourrissons âgés d'au moins 6 mois, pesant plus de 5 kg (SMR important, ASMR importante (de niveau II) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose).

Dans un avis du 30 juin 2021, la Commission avait évalué l'extension d'indication de KALYDECO (ivacaftor) 25 mg, 50 mg, 75 mg, granulés en sachet chez les nourrissons âgés d'au moins 4 mois pesant plus de 5 kg (SMR important, ASMR importante (de niveau II) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose).

Dans son avis d'inscription en date du 5 novembre 2012, la Commission avait souhaité que le laboratoire l'informe annuellement des données nouvelles disponibles, notamment en ce qui concerne les atteintes hépatiques.

Dans son avis d'extension d'indication en date du 5 novembre 2014, la Commission avait également formulé la demande d'une étude exhaustive portant sur tous les patients français traités par KALYDECO (avec notamment leur statut au regard des mutations « *gating* »¹, à savoir *G551D*, *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 morbi-mortalité, en pratique réelle, de cette spécialité.

¹ Mutation « *gating* » = mutation qui entraîne la formation d'une protéine CFTR qui arrive bien à la membrane mais dont la fonction est anormale

Cette étude pouvait s'appuyer sur les données déjà collectées dans le registre des patients atteints de mucoviscidose.

La Commission souhaitait le recueil pour l'ensemble des patients traités par KALYDECO (ivacaftor) et quel que soit leur statut génétique, antérieurement à la mise sous traitement (avec recueil rétrospectif si nécessaire) puis au cours du traitement des valeurs des paramètres suivants :

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

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

Afin de répondre à la demande de la Commission de la Transparence, le laboratoire a mis en place l'étude observationnelle post-inscription² « BRIO » rétrospective et prospective portant sur tous les patients français, traités par KALYDECO (ivacaftor) en monothérapie.

02 INDICATIONS

KALYDECO, comprimés est indiqué :

« En monothérapie dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus, et pesant 25 kg et plus atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation *R117H*³ du gène *CFTR* ou de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) suivantes : *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R* (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

En association avec tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg comprimés, dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène *CFTR* : *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* et *3849+10kbC→T*.

En association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg comprimés dans le traitement des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* avec une mutation à fonction minimale (voir rubrique 5.1 du RCP). »

KALYDECO 25 mg, 50 mg, 75 mg, granulés en sachets

« KALYDECO granulés est indiqué dans le traitement des nourrissons âgés d'au moins 4 mois, des jeunes enfants et des enfants pesant de 5 kg à moins de 25 kg atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation *R117H*³ du gène *CFTR* ou de l'une des mutations de

² Dominique Hubert . Christophe Marguet . Jacques Benichou et al. Real-World Long-Term Ivacaftor for Cystic Fibrosis in France: Clinical Effectiveness and Healthcare Resource Utilization. *Pulm Ther* <https://doi.org/10.1007/s41030-021-00158-5>. Published online 8 June 2021.

³ Le laboratoire n'a pas sollicité le remboursement chez les patients porteurs de la mutation *R117H* du gène *CFTR*, cette indication n'est pas prise en charge.

défaut de régulation (classe III) du gène *CFTR* suivantes : *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R* (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).»

03 POSOLOGIE

Cf. RCP

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de KALYDECO (ivacaftor) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en monothérapie dans le traitement des adultes, adolescents, enfants, jeunes enfants et nourrissons âgés d'au moins 4 mois et pesant au moins 5 kg atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation *R117H* du gène *CFTR* ou de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) suivantes : *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R*.

04.1 Médicaments

Il n'existe pas d'autre traitement améliorant la fonction de la protéine *CFTR* chez les patients adultes, adolescents, enfants, jeune enfants et nourrissons âgés d'au moins 4 mois et pesant au moins 5 kg, atteints de mucoviscidose et porteurs d'une mutation de classe III (*G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, ou *S549R*).

D'autres traitements sont utilisés dans la prise en charge de la mucoviscidose :

- à visée respiratoire : dornase alfa par voie inhalée (PULMOZYME) pour les patients de plus de 5 ans, corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs, antibiothérapie en cas d'exacerbation ou d'infection chronique,
- à visée 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.

Ces traitements sont uniquement symptomatiques, ils ne sont pas spécifiques du traitement étiopathogénique des patients relevant des indications de KALYDECO (ivacaftor). En conséquence, ils ne sont pas retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

04.2 Comparateurs non médicamenteux

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 médicament ou d'autre technologie de santé agissant directement sur le mécanisme physiopathologique de la mucoviscidose en alternative à KALYDECO (ivacaftor) chez les patients adultes, adolescents, enfants, jeunes enfants et nourrissons âgés d'au moins 4 mois et pesant au moins 5 kg, atteints de mucoviscidose et porteurs d'une mutation de classe III (*G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R*) : il n'existe donc pas de comparateur cliniquement pertinent.

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

HAS - Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation
Avis version définitive

05.1 Nouvelles données d'efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité :

- l'étude Salvatore et al. 2019⁴, une étude multicentrique ayant évalué l'efficacité d'ivacaftor dans le cadre d'un programme compassionnel en Italie incluant des patients atteints de mucoviscidose sévère, porteurs d'une mutation de défaut de régulation (classe III) du gène *CFTR* autre que *G551D* ;
- l'étude Pilewski et al. 2020⁵, une étude d'extension de phase III multicentrique, réalisée en ouvert, ayant évalué l'efficacité et la tolérance à long terme d'ivacaftor utilisé dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés d'au moins 6 ans et porteurs d'une mutation de défaut de régulation (classe III) du gène *CFTR* autre que *G551D*.

Ces nouvelles données ne sont pas de nature à modifier les conclusions des avis précédents.

05.2 Données de tolérance issues du RCP

Aucune modification du RCP concernant les rubriques « 4.3 Contre-indications », « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » ou « 4.8 Effets indésirables » n'a été réalisée depuis l'avis précédent.

05.3 Données relatives à l'étude post-inscription sollicitée par la CT

5.3.1 Méthode

Référence	Etude VX14-770-118 (EudraCT number: 2014-003500-67) Real-world Observational Study – KALYDECO (Ivacaftor) in Patients with Cystic Fibrosis in France
Objectifs de l'étude	<p>L'objectif principal de cette étude était de décrire les caractéristiques de tous les patients traités par ivacaftor et d'évaluer l'impact du traitement sur la fonction respiratoire des patients atteints de mucoviscidose dans les conditions réelles d'utilisation.</p> <p>Les objectifs secondaires de l'étude étaient d'évaluer :</p> <ul style="list-style-type: none">- l'impact du traitement par ivacaftor sur les autres paramètres cliniques de la mucoviscidose (nombre d'exacerbations pulmonaires, état nutritionnel, survie globale, transplantation pulmonaire, colonisation bactérienne pulmonaire et incidence d'autres événements cliniques significatifs),- l'impact du traitement par ivacaftor sur la consommation des ressources de santé (hospitalisation, traitements antibiotiques intraveineux (IV) et traitements symptomatiques concomitants),- l'impact du traitement par ivacaftor sur la qualité de vie des patients,- l'observance au traitement,- la sécurité du traitement par ivacaftor en vie réelle.
Type de l'étude	Etude observationnelle, multicentrique, rétrospective et prospective réalisée en France chez les patients atteints de mucoviscidose et traités par ivacaftor.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 16 mars 2016 Fin de l'étude (dernière visite du dernier patient) : 2 décembre 2019 La durée de l'étude était de 2 ans post-inclusion, quelle que soit la date d'instauration du traitement par l'ivacaftor.

⁴ Salvatore D, Carnovale V, Iacotucci P et al. Effectiveness of ivacaftor in severe cystic fibrosis patients and non-G551D gating mutations. *Pediatr Pulmonol.* 2019 Sep;54(9):1398-1403.

⁵ Pilewski JM, De Boeck K, Nick JA et al. Long-Term Ivacaftor in People Aged 6 Years and Older with Cystic Fibrosis with Ivacaftor-Responsive Mutations. *Pulm Ther.* 2020 Sep 23.

Principaux critères d'inclusion	Patients atteints de mucoviscidose et traités par ivacaftor ou débutant un traitement par ivacaftor au moment de l'étude.
Principaux critères de non-inclusion	Patients participant à une étude interventionnelle évaluant ivacaftor ou un autre modulateur du gène <i>CFTR</i> , seul ou en association.
Schéma de l'étude	<p>L'étude comportait 2 périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pré-instauration du traitement (période 1) - Post-instauration du traitement (période 2). <p>L'instauration du traitement pouvait intervenir avant l'inclusion dans l'étude ou au moment de celle-ci. Les données avant l'inclusion ont été collectées rétrospectivement, au moment de l'inclusion du patient dans l'étude. Les données prospectives ont été collectées environ tous les 6 mois jusqu'à la fin de l'étude.</p>
Traitements étudiés	<p>Tous les patients ont reçu un traitement par ivacaftor.</p> <p>Le traitement par ivacaftor et les traitements concomitants ont été administrés selon la pratique habituelle du médecin, les besoins thérapeutiques du patient et les recommandations de prise en charge de la mucoviscidose.</p>
Critères d'évaluation	<p>Fonction respiratoire évaluée par la variation absolue du volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) moyen, en % de la valeur théorique.</p> <p>Autres critères de jugement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autres critères d'évaluation de la fonction respiratoire : <ul style="list-style-type: none"> o Variation absolue du VEMS, en % de la valeur théorique, définie comme la différence entre la dernière valeur de VEMS disponible avant l'instauration d'ivacaftor et la dernière valeur de VEMS mesurée avant la fin de l'étude. o Variation absolue du débit expiratoire moyen entre 25% et 75% (DEM₂₅₋₇₅) en % de la valeur théorique entre la dernière valeur disponible avant l'instauration d'ivacaftor et la moyenne des valeurs de DEM₂₅₋₇₅ mesurées tous les 6 mois jusqu'à la fin de l'étude. o Variation absolue de la capacité vitale forcée (CVF) en % de la valeur théorique entre la dernière valeur disponible avant l'instauration d'ivacaftor et la moyenne des valeurs de CVF mesurées tous les 6 mois jusqu'à la fin de l'étude. - Exacerbations pulmonaires⁶ : nombre et taux d'événements (annualisé) ; nombre d'événements conduisant à un traitement antibiotique par voie IV ; nombre d'événements conduisant à un traitement antibiotique par voie orale ou inhalé ; durée des traitements pour la prise en charge d'un événement ; proportion de patients ayant déclaré ≥ 1 événement ; - Statut nutritionnel : variation du poids, de l'IMC, du z-score du poids pour l'âge et du z-score de l'IMC pour l'âge depuis l'instauration du traitement par ivacaftor. - Survie Globale : nombre de décès ; - Transplantation pulmonaire : nombre de patients ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire après instauration de l'ivacaftor et délai entre l'instauration du traitement et la transplantation ; - Comorbidités ; - Cultures microbiologiques qualitatives. <p>Qualité de vie et observance des patients âgés d'au moins 6 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Qualité de vie (<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> [CFQ-R] self-questionnaire)⁷ ; - Observance (<i>Morisky Medication Adherence Scale</i> [MMAS-8])⁸. <p>Tolérance :</p>

⁶ Une exacerbation pulmonaire était définie comme une aggravation de l'état clinique nécessitant un traitement antibiotique aigu et qualifiée d'exacerbation par le clinicien

⁷ Le CFQ-R est un outil de mesure spécifique à la mucoviscidose

⁸ L'échelle MMAS-8 est un auto-questionnaire, non-spécifique de la mucoviscidose, permettant d'évaluer l'observance au traitement ainsi que les raisons de l'inobservance.

	<ul style="list-style-type: none"> - Tous les événements indésirables (EI), graves et non graves, observés chez les patients exposés à ivacaftor au cours de cette étude, à l'exception des exacerbations pulmonaires et des hospitalisations dues aux exacerbations pulmonaires, évaluées au titre de l'efficacité ; - Enzymes hépatiques : proportion de patients traités par ivacaftor avec une augmentation anormale des enzymes hépatiques (aspartate transaminase sérique, alanine transaminase sérique, gamma-glutamyl transpeptidase, phosphatase alcaline sérique, bilirubine totale). <p>Consommation des ressources de santé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre et durée totale d'hospitalisations par an ; - Nombre de consultations médicales par an ; - Nombre et durée totale de traitements antibiotiques IV par an ; - Nombre d'antibiothérapies orales et inhalées par an.
Taille de l'échantillon	Tous les centres français de référence de prise en charge de la mucoviscidose ont été invités à participer à l'étude. L'étude a été proposée à tous les patients éligibles et traités par ivacaftor en France. Cette étude devait inclure entre 70 et 150 patients.
Méthode d'analyse des résultats	<p>2 analyses intermédiaires ont été réalisées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La première à la date de <i>cut-off</i> du 1^{er} octobre 2017 (caractéristiques des patients à l'instauration) ; - La seconde à la date de <i>cut-off</i> du 2 août 2018. <p>L'analyse finale a été réalisée le 2 décembre 2019 lorsque tous les patients disposaient de 2 ans de suivi post inclusion.</p> <p>Toutes les analyses ont été réalisées par comparaison des paramètres cliniques au cours du traitement (Période 2, post-instauration) par rapport à la période avant traitement (Période 1, pré-instauration). La valeur avant traitement a été définie comme la dernière valeur disponible à l'instauration ou avant l'instauration du traitement.</p> <p>L'analyse de la fonction respiratoire (variation absolue du VEMS en % de la valeur théorique), se basait sur un modèle mixte et à mesures répétées (MMRM ; SAS PROC MIXED), avec la variation moyenne par rapport à l'instauration comme variable dépendante, les intervalles de 6 mois consécutifs comme effet fixe (jusqu'à 36 mois en raison de la rareté des données au-delà), la valeur de référence continue comme covariable et le patient en tant qu'effet aléatoire. Une matrice de covariance non structurée a été utilisée pour modéliser la corrélation entre les erreurs intra-individuelles, une matrice de covariance de symétrie composée était utilisée en l'absence de convergence du modèle. Aucune imputation des données manquantes n'a été effectuée.</p> <p>Le modèle a été estimé à l'aide de la méthode du maximum de vraisemblance restreinte (méthode Kenward-Roger pour l'estimation des degrés de liberté du dénominateur de la statistique de Wald).</p> <p>Les autres critères relatifs à la fonction respiratoire (variation absolue du VEMS, du DEM et de la CVF en pourcentage de la valeur théorique) et du statut nutritionnel (variation du poids et de l'IMC pour les patients âgés de ≥ 20 ans ; et variation du z-score du poids et du z-score de l'IMC pour les patients <20 ans à l'inclusion) ont été analysés selon la même méthode que l'analyse du critère de jugement principal de variation du VEMS.</p> <p>L'analyse de chaque critère de jugement lié aux exacerbations pulmonaires, a été réalisée sur les 12 premiers mois de la Période 2 (post instauration du traitement par ivacaftor) par rapport à la Période 1 (<i>i.e.</i> les 12 mois précédents). Une analyse complémentaire pour chaque paramètre a été réalisée sur les données cumulatives de la période 2 globale par rapport aux 12 mois de la période 1.</p> <p>Pour l'analyse principale, un modèle binomial négatif a été utilisé pour estimer les taux annualisés et les ratios de taux annualisés au cours des 12 premiers mois du traitement par ivacaftor par rapport aux 12 mois précédant l'instauration du traitement.</p>

	<p>Le modèle incluait le nombre d'exacerbations pulmonaires par patient (ou le nombre de jours avec exacerbation pulmonaire par patient) comme variable dépendante, la période pré et post instauration comme effet fixe et le VEMS (en % de la valeur théorique) à l'instauration du traitement comme covariable. Une matrice de covariance non structurée a été utilisée pour modéliser la corrélation entre les mesures répétées intra-individuelles.</p> <p>Les taux annualisés estimés et le ratio de taux annualisé du nombre d'exacerbations pulmonaires (ou nombre de jours avec exacerbations pulmonaires) au cours des 12 premiers mois du traitement par ivacaftor par rapport aux 12 mois précédant l'instauration d'ivacaftor ont chacun été présentés avec un intervalle de confiance (IC) à 95% (IC_{95%}). Une approche similaire a été utilisée pour estimer le taux annualisé et l'IC_{95%} pour les périodes 1 et 2 dans l'analyse complémentaire.</p> <p>Des analyses similaires ont été effectuées pour le nombre d'hospitalisations et le nombre de jours d'hospitalisation ; le nombre de visites ambulatoires, le nombre de cycles de traitement antibiotique et le nombre de jours d'utilisation d'antibiotiques pour les exacerbations pulmonaires.</p> <p>La microbiologie respiratoire, les comorbidités, les médicaments chroniques et les niveaux d'enzymes hépatiques ont été résumés par intervalles de 12 mois au cours des périodes 1 et 2 jusqu'à 48 mois après la date d'indexation à l'aide de statistiques descriptives.</p> <p><u>Population d'analyse</u> L'ensemble des analyses a été réalisée sur la population full analysis set (FAS) correspondant aux patients inclus dans l'étude et traités par ivacaftor.</p>
<p>Principaux amendements au protocole</p>	<p><u>Amendements du protocole</u> Un seul amendement au protocole daté du 4 mai 2017 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Recrutement étendu aux patients âgés de 2 à 5 ans suite à l'extension d'AMM européenne dans cette tranche d'âge. - Augmentation de la taille de l'échantillon pour inclure les patients éligibles âgés de 2 à 5 ans. - Il a été précisé que les questionnaires CFQ-R et MMAS-8 sur la qualité de vie ne seraient recueillis et analysés que pour les patients âgés de 6 ans ou plus, car ces outils n'ont été validés que pour cette tranche d'âge. - Limitation des exigences de la période d'inclusion pour permettre une plus grande flexibilité dans la participation des patients. - Il a été précisé que la spirométrie ne serait recueillie que pour les patients âgés de 6 ans ou plus en raison de la variabilité des résultats et des difficultés d'administration aux patients de moins de 6 ans.

5.3.2 Résultats

► Effectifs

Au total, 129 patients de 35 centres ont été inclus dans la population d'analyse (FAS). A l'issue de l'étude, 124 patients (96,1%) avaient terminé l'étude et 5 patients (3,9%) avaient arrêté prématurément l'étude dont 3 (2,3%) sur décision de l'investigateur (Tableau 1).

La majorité des patients (n=120 ; 93,0%) a été inclus dans l'étude après l'instauration d'ivacaftor, dont près de la moitié (48,8%) plus de 24 mois après l'instauration. La durée totale du traitement par ivacaftor était d'au moins 24 mois pour 123 patients (95,3%) et d'au moins 48 mois pour 68 patients (52,7%).

Tableau 1 : Etude BRIO - Disposition des patients

	Groupe ivacaftor (N = 129), n(%)
Etude terminée	124 (96,1)
Arrêt de l'étude	5 (3,9)
Raison d'arrêt de l'étude	
Sur décision de l'investigateur ^a	3 (2,3)
Autre ^b	2 (1,6)
Inclusion dans l'étude après l'instauration d'ivacaftor	120 (93,0)
Délai entre l'instauration du traitement et l'inclusion dans l'étude :	
>0 à 6 mois post-instauration	12 (9,3)
>6 à 12 mois post-instauration	14 (10,9)
>12 à 24 mois post-instauration	31 (24,0)
>24 à 36 mois post instauration	7 (5,4)
>36 à 48 mois post instauration	15 (11,6)
> 48 mois post-instauration	41 (31,8)
Inclusion dans l'étude avant l'instauration d'ivacaftor	9 (7,0)
Durée du traitement par ivacaftor (mois)	
≥12 mois	129 (100,0)
≥24 mois	123 (95,3)
≥36 mois	99 (76,7)
≥48 mois	68 (52,7)
Dernière visite complétée pour les patients ayant terminé l'étude	
>18 à 24 mois	10 (7,8)
>24 à 36 mois	25 (19,4)
>36 à 48 mois	31 (24,0)
>48 à 60 mois	7 (5,4)
>60 à 72 mois	15 (11,6)
>72 à 84 mois	33 (25,6)
Après 84 mois	3 (2,3)

FAS : full analysis set

^a un patient a subi une transplantation pulmonaire bilatérale, et 2 patients ont été inclus dans une autre étude d'un modulateur CFTR

^b Un patient a arrêté l'étude après avoir déménagé dans une autre ville et un patient n'est pas venu pour sa visite

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Dans la population FAS, la majorité des patients (56,6%) étaient de sexe masculin. L'âge à l'instauration du traitement était en moyenne de 19,1 ans. La majorité des patients (58,9%) était âgée de moins de 18 ans, dont 14 patients (10,9%) âgés de moins de 6 ans.

Les deux-tiers (64,3%) des patients étaient porteurs d'une mutation *G551D*. Le génotype le plus répandu (51 patients, 39,5%) était *G551D/F508del*.

Le VEMS en % de la valeur théorique était en moyenne de 75,2% à l'instauration et 29,5% des patients avaient un VEMS <70%. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'instauration du traitement sont présentées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Etude BRIO - Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'instauration du traitement (population FAS)

	Groupe ivacaftor (N = 129)
Sexe n (%)	
Homme	73 (56,6)
Femme	56 (43,4)
Âge à l'instauration du traitement (années)	
Moyenne (DS)	19,1 (14,7)
Médiane	15,0
Min ; Max	2 ; 64
Âge par catégories (années), n (%)	
< 6	14 (10,9)
≥ 6 à <12	39 (30,2)
≥ 12 à <18	23 (17,8)
≥ 18	53 (41,1)
Génotype pour l'allèle 1 du gène <i>CFTR</i>¹, n (%)	
<i>G551D/F508del</i>	51 (39,5)
<i>G551D/autre</i>	32 (24,8)
<i>G1244E</i>	11 (8,5)
<i>S1251N</i>	11 (8,5)
<i>G178R</i>	6 (4,7)
<i>S549N</i>	6 (4,7)
<i>S549R</i>	6 (4,7)
Autre	6 (4,7)
VEMS en % de la valeur théorique	
n	115
Moyenne (DS)	75,22 (24,86)
Médiane	79,56
Min ; Max	17,7 ; 125,8
VEMS en % de la valeur théorique par classe, n (%)	
n	129
< 70%	38 (29,5)
≥ 70% à ≤ 90%	42 (32,6)
> 90%	35 (27,1)
Données manquantes	14 (10,9)
Poids (kg) (patients âgés de ≥ 20 ans à l'instauration du traitement)	
n	48
Moyenne (DS)	62,65 (9,47)
Médiane	63,50
Min ; Max	36,0 ; 85,0
IMC (kg/m²) (patients âgés de ≥ 20 ans à l'instauration du traitement)	
n	48
Moyenne (DS)	22,040 (2,607)
Médiane	21,778
Min ; Max	14,98 ; 29,11
z-score du poids pour l'âge (patients âgés de < 20 ans à l'instauration du traitement)	
n	74
Moyenne (DS)	-0,554 (1,148)
Médiane	-0,402
Min ; Max	-3,47 ; 1,75
z-score de l'IMC pour l'âge (patients âgés de < 20 ans à l'instauration du traitement)	
n	74
Moyenne (DS)	-0,484 (1,036)
Médiane	-0,426
Min ; Max	-3,11 ; 1,53

¹ Pour les patients avec une mutation G551D pour l'allèle 1, l'allèle 2 est représenté par F508del ou "autre".
DS : déviation standard ; ; IMC : indice de masse corporelle, VEMS : volume expiratoire maximum par seconde

■ Critères de jugement de la fonction respiratoire (Population FAS)

Variation absolue du volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) moyen⁹

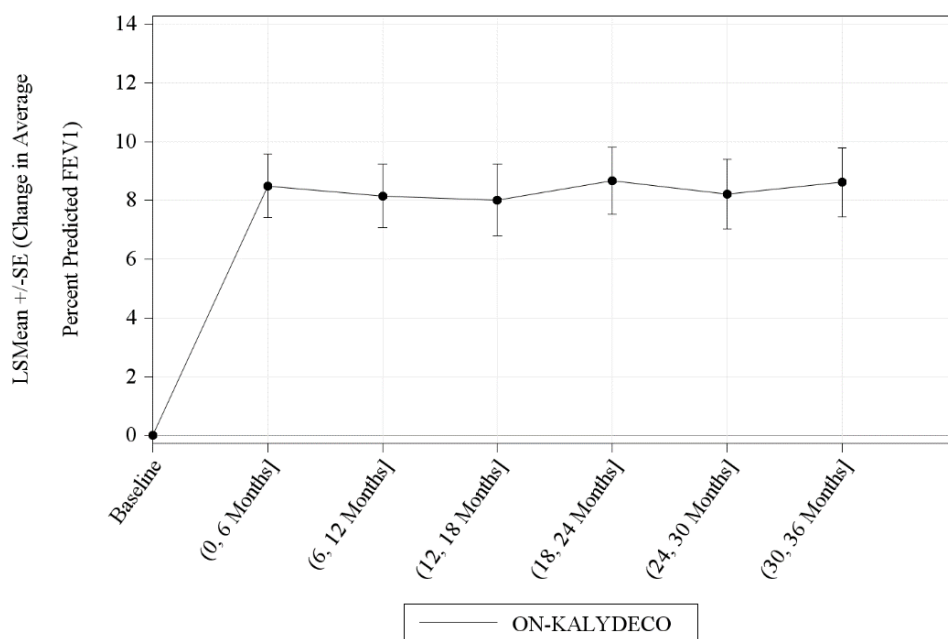
L'analyse principale de la variation absolue du VEMS, en % de la valeur théorique, a mis en évidence une amélioration moyenne de 8,49 points (IC_{95%} [6,35 ; 10,63]) au cours des 6 premiers mois de traitement. Cette amélioration s'est maintenue au cours du temps, jusqu'à 36 mois de suivi (Tableau 3).

Tableau 3 : Etude BRIO - Variation absolue du VEMS moyen, en % de la valeur théorique, par rapport à la valeur de VEMS avant traitement par ivacaftor - MMRM (population FAS)

Intervalles	N	Variation moyenne* (ES)	[IC _{95%}]
0 à 6 mois	97	8,49 (1,08)	[6,35 ; 10,63]
6 à 12 mois	108	8,15 (1,07)	[6,03 ; 10,28]
12 à 18 mois	103	8,01 (1,22)	[5,59 ; 10,42]
18 à 24 mois	102	8,66 (1,14)	[6,40 ; 10,91]
24 à 30 mois	94	8,20 (1,19)	[5,85 ; 10,55]
30 à 36 mois	87	8,62 (1,17)	[6,29 ; 10,94]

ES : erreur standard, VEMS : volume expiratoire maximum par seconde, MMRM : modèle mixte et à mesures répétées, FAS : full analysis set

Figure 1 : Etude BRIO - Variation absolue du VEMS moyen, en % de la valeur théorique, par rapport à l'instauration - MMRM (population FAS)



VEMS : volume expiratoire maximum par seconde, MMRM : modèle mixte et à mesures répétées FAS : full analysis set

⁹ Le critère de jugement principal de variation absolue du VEMS, en % de la valeur théorique est défini comme la différence entre la dernière valeur de VEMS disponible avant l'instauration d'ivacaftor et la moyenne des valeurs mesurées de VEMS comprises entre chaque intervalle de 6 mois jusqu'à la fin de l'étude.

A noter que les résultats relatifs au critère de jugement secondaire de variation absolue du VEMS, en % de la valeur théorique, définie comme la différence entre la dernière valeur de VEMS disponible avant l'instauration d'ivacaftor et la dernière valeur de VEMS mesurée avant la fin de l'étude, sont disponibles en pièce complémentaire 5.1.

► Autres critères de jugement évalués

Exacerbations pulmonaires¹⁰

Le taux d'exacerbations pulmonaires total par patient-année (PA) a diminué après instauration du traitement par ivacaftor passant de 0,86 à 0,49 exacerbation pulmonaire/PA au cours de la 1^{ère} année de traitement (RR=0,57, IC_{95%} [0,43 ; 0,75]) par rapport à l'année précédente (Tableau 4).

Le taux d'exacerbations pulmonaires nécessitant une hospitalisation a diminué, passant de 0,11 à 0,03 exacerbations pulmonaires nécessitant une hospitalisation/PA au cours de la 1^{ère} année de traitement (RR=0,25 IC_{95%} [0,13 ; 0,48]) par rapport à l'année précédente (Tableau 4).

Sur l'ensemble de la période 2, une diminution du même ordre a été observée, avec respectivement un taux d'exacerbation pulmonaire total et un taux d'exacerbation pulmonaire nécessitant une hospitalisation de 0,57 et 0,06 exacerbations pulmonaires/PA (Tableau 4).

Les résultats concernant la durée des exacerbations totales et nécessitant une hospitalisation suggéraient une diminution (Tableau 5).

¹⁰ Une exacerbation pulmonaire était définie comme une aggravation de l'état clinique nécessitant un traitement antibiotique aigu et qualifiée d'exacerbation par le clinicien.

Tableau 4 : Etude BRIO - Exacerbations pulmonaires par période (population FAS)

Périodes	Intervalles	N	Nombre (%) de patient avec ≥1 ExP	Nombre d'ExP	Durée totale de l'étude à l'intérieur de l'intervalle (PA)	Taux d'ExP observé par PA	Taux d'ExP estimé par PA [IC _{95%}]	RR [IC _{95%}]
Toutes les exacerbations pulmonaires								
1	-12 mois à 0	129	55 (42,6)	114	129,4	0,88	0,86 [0,66 ; 1,13]	-
2	0 à 12 mois	129	44 (34,1)	63	128,6	0,49	0,49 [0,36 ; 0,66]	0,57 [0,43 ; 0,75]
	> 0 mois (Période 2)	129	78 (60,5)	372	567,3	0,66	0,57 [0,44 ; 0,73]	-
Exacerbations pulmonaires nécessitant une hospitalisation								
1	-12 mois à 0	129	15 (11,6)	24	129,4	0,19	0,11 [0,04 ; 0,27]	-
2	0 à 12 mois	129	7 (5,4)	7	128,6	0,05	0,03 [0,01 ; 0,08]	0,25 [0,13 ; 0,48]
	> 0 mois (Période 2)	129	22 (17,1)	56	567,3	0,10	0,06 [0,03 ; 0,13]	-

FAS : full analysis set, ExP : exacerbation pulmonaire, PA : patients-années, RR : risk ratio, IC : intervalle de confiance

Tableau 5 : Etude BRIO - Nombre de jours d'exacerbations pulmonaires par période (population FAS)

Périodes	Intervalles	N	Nombre de jour	Durée totale de l'étude à l'intérieur de l'intervalle (PA)	Nombre de jour observés par PA	Nombre de jours estimés par PA [IC _{95%}]	RR [IC _{95%}]
Toutes les exacerbations pulmonaires							
1	-12 mois à 0	129	2 666	129,4	20,61	19,22 [14,24 ; 25,95]	-
2	0 à 12 mois	129	1 363	128,6	10,59	10,92 [7,98 ; 14,95]	0,57 [0,43 ; 0,75]
	> 0 mois (Période 2)	129	8 261	567,3	14,56	12,46 [9,61 ; 16,15]	-
Exacerbations pulmonaires nécessitant une hospitalisation							
1	-12 mois à 0	129	469	129,4	3,63	1,82 [0,82 ; 4,04]	-
2	0 à 12 mois	129	116	128,6	0,90	0,51 [0,19 ; 1,34]	0,28 [0,13 ; 0,59]
	> 0 mois (Période 2)	129	1 044	567,3	1,84	1,04 [0,51 ; 2,15]	-

FAS : full analysis set, PA : patients-années, RR : risk ratio, IC : intervalle de confiance

Etat nutritionnel

Chez les patients âgés de 20 ans ou plus à l'instauration du traitement, le poids moyen était de 62,65 ± 9,47 kg et l'IMC moyen de 22,04 ± 2,61 kg/m². Le poids moyen a augmenté progressivement tout au long de l'étude. Cette augmentation a été plus importante pendant les 12 premiers mois et s'est maintenue au cours du temps jusqu'à atteindre une augmentation moyenne du poids de 3,24 ± 0,66 kg à 36 mois (Tableau 6).

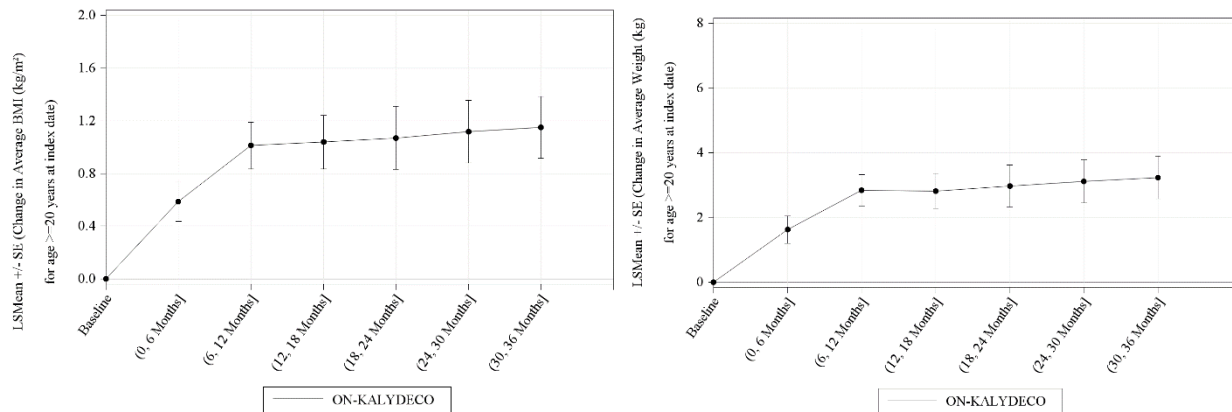
L'IMC moyen a augmenté progressivement tout au long de l'étude avec une augmentation plus importante pendant les 12 premiers mois qui s'est maintenue au cours du temps jusqu'à atteindre une augmentation moyenne de l'IMC de 1,15 ± 0,2 kg/m² à 36 mois (Tableau 6).

Tableau 6 : Etude BRIO - Variation du poids et de l'IMC chez les patients ≥ 20 ans par rapport à l'instauration d'ivacaftor - MMRM (population FAS)

Intervalles	N (N=50)	Variation moyenne (ES)	[IC _{95%}]
Poids (kg)			
0 à 6 mois	43	1,63 (0,42)	[0,77 ; 2,49]
6 à 12 mois	45	2,84 (0,48)	[1,86 ; 3,81]
12 à 18 mois	44	2,82 (0,54)	[1,74 ; 3,90]
18 à 24 mois	47	2,97 (0,65)	[1,67 ; 4,28]
24 à 30 mois	45	3,12 (0,67)	[1,78 ; 4,46]
30 à 36 mois	40	3,24 (0,66)	[1,91 ; 4,57]
IMC (kg/m²)			
0 à 6 mois	43	0,589 (0,153)	[0,280 ; 0,897]
6 à 12 mois	45	1,013 (0,177)	[0,656 ; 1,370]
12 à 18 mois	44	1,038 (0,202)	[0,631 ; 1,445]
18 à 24 mois	47	1,070 (0,240)	[0,586 ; 1,554]
24 à 30 mois	45	1,118 (0,238)	[0,639 ; 1,597]
30 à 36 mois	40	1,150 (0,235)	[0,677 ; 1,623]

IMC : indice de masse corporelle, FAS : full analysis set, MMRM : modèle mixte et à mesures répétées, ES : erreur standard, IC : intervalle de confiance

Figure 2 : Etude BRIO - Variation du poids (à gauche) et de l'IMC (à droite) chez les patients ≥ 20 ans par rapport à l'instauration d'ivacaftor - MMRM (population FAS)



IMC : indice de masse corporelle, FAS : full analysis set, MMRM : modèle mixte et à mesures répétées

Chez les patients âgés de moins de 20 ans, le z-score^k du poids pour l'âge était de -0,554 ± 1,148 et le z-score de l'IMC pour l'âge était de -0,484 ± 1,036 à l'instauration du traitement.

^k Le z-score exprime l'écart par rapport à la valeur moyenne, en déviation standard.

L'amélioration du z-score du poids moyen a été observée pour tous les intervalles de la période 2 par rapport à la période 1 avec les plus grandes variations observées entre le 1^{er} et le 12^{ème} mois de traitement (Tableau 7).

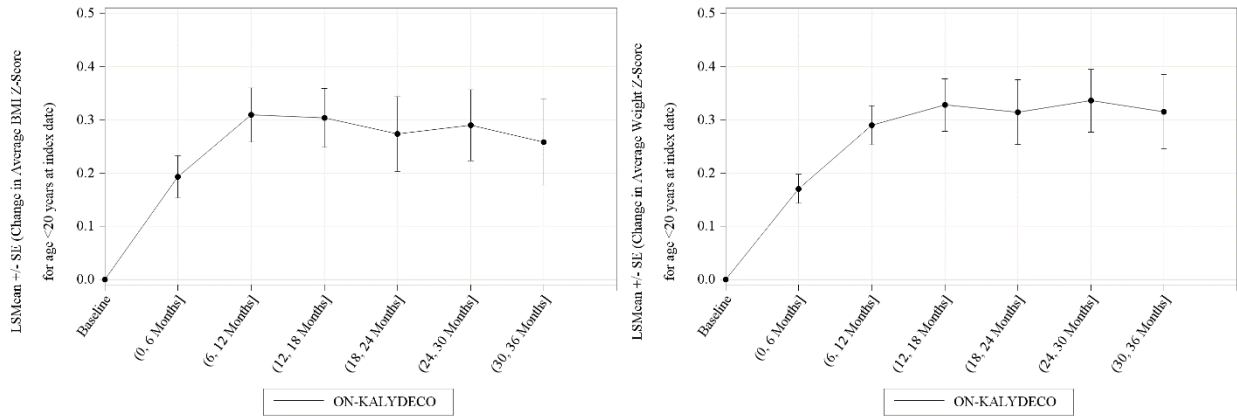
Une amélioration du z-score de l'IMC moyen a été observée pour tous les intervalles de la période 2 par rapport à la période 1 avec les plus grandes variations observées entre le 1^{er} et le 12^{ème} mois de traitement (Tableau 7).

Tableau 7 : Etude BRIO - Variation du z-score du poids et du z-score de l'IMC chez les patients <20 ans par rapport à l'instauration d'ivacaftor (population FAS)

Intervalles	N (N=79)	Variation moyenne (ES)	[IC _{95%}]
z-score du poids pour l'âge			
0 à 6 mois	69	0,171 (0,027)	[0,117 ; 0,225]
6 à 12 mois	72	0,290 (0,037)	[0,216 ; 0,364]
12 à 18 mois	70	0,328 (0,049)	[0,230 ; 0,426]
18 à 24 mois	70	0,315 (0,061)	[0,194 ; 0,435]
24 à 30 mois	57	0,336 (0,059)	[0,219 ; 0,453]
30 à 36 mois	52	0,315 (0,070)	[0,176 ; 0,455]
z-score de l'IMC pour l'âge			
0 à 6 mois	69	0,193 (0,040)	[0,113 ; 0,273]
6 à 12 mois	72	0,309 (0,051)	[0,208 ; 0,411]
12 à 18 mois	70	0,304 (0,055)	[0,194 ; 0,415]
18 à 24 mois	70	0,274 (0,070)	[0,133 ; 0,414]
24 à 30 mois	57	0,290 (0,067)	[0,157 ; 0,423]
30 à 36 mois	52	0,258 (0,081)	[0,097 ; 0,419]

IMC : indice de masse corporelle ; FAS : full analysis set, ES : erreur standard, IC : intervalle de confiance

Figure 3 : Etude BRIO - Variation du z-score du poids (à gauche) et de l'IMC (à droite) pour l'âge chez les patients < 20 ans par rapport à l'instauration d'ivacaftor (population FAS)



IMC : indice de masse corporelle, FAS : full analysis set

Transplantations : un patient a bénéficié d'une transplantation pulmonaire après l'instauration du traitement par ivacaftor. L'investigateur a estimé que la transplantation pulmonaire n'était pas liée à la prise d'ivacaftor.

Décès : aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

Comorbidités

Les résultats n'ont pas mis en évidence d'augmentation des comorbidités. Les comorbidités les plus fréquemment rapportées ($\geq 10\%$) étaient l'insuffisance pancréatique, le reflux gastro-œsophagien, les polypes nasaux et le diabète de la mucoviscidose (Tableau 8).

Tableau 8 : Etude BRIO - Comorbidités rapportés chez $\geq 10\%$ des patients, n (%) (population FAS)

Période	Intervalles	N	Insuffisance pancréatique	Reflux GO	Polypes nasaux	Diabète de la mucoviscidose
1	-12 à 0 mois	129	59 (45,7)	15 (11,6)	13 (10,1)	12 (9,3)
	0 à 12 mois	129	60 (46,5)	15 (11,6)	13 (10,1)	12 (9,3)
2	12 à 24 mois	129	58 (45,0)	15 (11,6)	13 (10,1)	12 (9,3)
	24 à 36 mois	119	56 (47,1)	15 (12,6)	12 (10,1)	11 (9,2)
	36 à 48 mois	94	50 (53,2)	11 (11,7)	12 (12,8)	10 (10,6)
	> 48 mois	63	35 (55,6)	8 (12,7)	8 (12,7)	5 (7,9)

FAS : full analysis set, GO : gastro-œsophagien

Microbiologie respiratoire

Au cours de l'étude, l'analyse microbiologique des sécrétions bronchiques a retrouvé certains germes chez plus de 10% des patients.

Les pathogènes les plus fréquemment identifiés étaient le *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline, le *Pseudomonas aeruginosa*, l'*Haemophilus influenzae*, l'*Aspergillus fumigatus* et le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline.

La proportion observée de patients avec des cultures positives à 3 des 4 premiers agents pathogènes au cours des 4 premières années de traitement (48 mois) était inférieure à celle observée avant l'instauration d'ivacaftor (Période 1) :

- de 40,3% à 49,6% vs 58,2% en période 1 pour le *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline ;
- de 27,5% à 33,9% vs 48,2% en période 1 pour le *Pseudomonas aeruginosa* ;
- de 10,4% à 17,5 vs 18,2% en période 1 pour l'*Haemophilus influenzae*.

La prévalence de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline était de 8,2% à l'inclusion et aucune diminution substantielle n'a été observée. Concernant *Aspergillus fumigatus*, les résultats n'ont pas permis d'apprécier une variation.

Consommation des ressources de santé

Nombre d'hospitalisation et nombre de jours d'hospitalisation

La comparaison sur des périodes de même durée a montré que **le taux d'hospitalisation toutes causes** par patient-année (PA) a diminué après instauration du traitement par ivacaftor passant de 0,47 à 0,22 hospitalisations/PA au cours de la 1^{ère} année de traitement (RR=0,48, IC_{95%} [0,32 ; 0,71]) par rapport à l'année précédente (Tableau 9).

Le **taux des hospitalisations liées à une exacerbation pulmonaire** a diminué, passant de 0,11 à 0,03 hospitalisations/PA au cours de la 1^{ère} année de traitement (RR=0,23 IC_{95%} [0,11 ; 0,49]) par rapport à l'année précédente (Tableau 9).

Sur l'ensemble de la période 2 une diminution du même ordre a été observée, avec respectivement un taux d'hospitalisation total et un taux d'hospitalisation liée à une exacerbation pulmonaire de 0,22 et 0,06 hospitalisations/PA (Tableau 9).

Les tendances pour les nombres de jours d'hospitalisations toutes causes et liées aux exacerbations pulmonaires étaient similaires (Tableau 10).

Tableau 9 : Etude BRIO - Hospitalisations par période (population FAS)

P	Intervalles	N	Nombre (%) de patients hospitalisés	Nombre d'hospitalisations	Durée de l'étude pendant l'intervalle (PA)	Taux d'hospitalisation observé par PA	Taux d'hospitalisation estimé par PA [IC _{95%}]	RR [IC _{95%}]
Hospitalisations toutes causes								
1	-12 à 0 mois	129	38 (29,5)	70	129,4	0,54	0,47 [0,33 ; 0,67]	-
2	0 à 12 mois	129	24 (18,6)	34	128,6	0,26	0,22 [0,15 ; 0,33]	0,48 [0,32 ; 0,71]
	> 0 mois	129	51 (39,5)	155	567,3	0,27	0,22 [0,16 ; 0,31]	-
Hospitalisations liées à une exacerbation pulmonaire, hémoptysie, pancréatite, et obstruction intestinale distale								
1	-12 à 0 mois	129	16 (12,4)	27	129,4	0,21	0,14 [0,07 ; 0,29]	-
2	0 à 12 mois	129	8 (6,2)	8	128,6	0,06	0,04 [0,01 ; 0,10]	0,27 [0,14 ; 0,53]
	> 0 mois	129	22 (17,1)	60	567,3	0,11	0,06 [0,03 ; 0,13]	-
Hospitalisations liées à une exacerbation pulmonaire								
1	-12 à 0 mois	129	15 (11,6)	26	129,4	0,20	0,11 [0,05 ; 0,28]	-
2	0 à 12 mois	129	7 (5,4)	7	128,6	0,05	0,03 [0,01 ; 0,09]	0,23 [0,11 ; 0,49]
	> 0 mois	129	21 (16,3)	53	567,3	0,09	0,06 [0,03 ; 0,12]	-

FAS : full analysis set, PA : patients-années, RR : risk ratio, IC : intervalle de confiance

Tableau 10 : Etude BRIO - Nombre de jours d'hospitalisation par période (population FAS)

P	Intervalles	N	Nombre de jours d'hospitalisation	Durée de l'étude pendant l'intervalle (PA)	Durée d'hospitalisation observé par PA	Durée d'hospitalisation estimé par PA [IC _{95%}]	RR [IC _{95%}]
Hospitalisations toutes causes							
1	-12 à 0 mois	129	607	129,4	4,69	3,65 [2,16 ; 6,18]	-
2	0 à 12 mois	129	301	128,6	2,34	1,43 [0,78 ; 2,63]	0,39 [0,24 ; 0,63]
	> 0 mois	129	1 497	567,3	2,59	1,58 [1,01 ; 2,49]	-
Hospitalisations liées à une exacerbation pulmonaire, hémoptysie, pancréatite, et obstruction intestinale distale							
1	-12 à 0 mois	129	380	129,4	2,94	2,01 [0,96 ; 4,19]	-
2	0 à 12 mois	129	98	128,6	0,76	0,51 [0,20 ; 1,32]	0,26 [0,12 ; 0,55]
	> 0 mois	129	772	567,3	1,36	0,65 [0,32 ; 1,33]	-
Hospitalisations liées à une exacerbation pulmonaire							
1	-12 à 0 mois	129	375	129,4	2,90	1,93 [0,90 ; 4,14]	-
2	0 à 12 mois	129	91	128,6	0,71	0,51 [0,19 ; 1,32]	0,26 [0,12 ; 0,57]
	> 0 mois	129	722	567,3	1,27	0,63 [0,30 ; 1,31]	-

FAS : full analysis set, PA : patients-années, RR : risk ratio, IC : intervalle de confiance

Nombre de consultations médicales

Les consultations médicales englobent les consultations de routine et les consultations non programmées y compris celles réalisées en médecine d'urgence.

La comparaison sur des périodes de même durée a montré que **le nombre de consultations total** en patients-années (PA) était similaire avant et après l'instauration du traitement (4,93 au cours de l'année précédente *versus* 4,88 au cours de la première année, RR=0,99 IC_{95%} [0,91 ; 1,08]).

Le **nombre de consultations non programmées** par PA a diminué après l'instauration du traitement (0,30 consultations par PA au cours de l'année précédente *vs* 0,09 au cours de la première année) (RR=0,30 IC_{95%} [0,16 ; 0,57]). Cette diminution était du même ordre pendant l'ensemble de la période 2.

Traitements antibiotiques prescrits pour les exacerbations pulmonaires

Le nombre de patients ayant eu recours à un traitement antibiotique pour la prise en charge d'une exacerbation pulmonaire en patients-années (PA) a diminué après instauration du traitement par ivacaftor, passant de 1,43 à 0,79 cures par PA au cours de la 1^{ère} année de traitement (RR=0,55 IC_{95%} [0,40 ; 0,75]) par rapport à l'année précédente. La réduction relative était respectivement de 61% (RR=0,39 IC_{95%} [0,23 ; 0,66]) et de 28% (RR=0,72 IC_{95%} [0,50 ; 1,03]), pour la prescription d'**antibiotiques IV** et de prescription d'**antibiotiques oraux ou inhalés** (Tableau 11). Les tendances pour le nombre de jours de traitement antibiotique étaient similaires (Tableau 12).

Tableau 11 : Etude BRIO - Nombre de traitements antibiotiques prescrits pour les exacerbations pulmonaires (population FAS)

	Inter- valles	N	Nombre (%) de patients utilisant ces ATB	N cures	Durée totale de l'étude (PA)	N de cures observés par PA	Nombre de cures estimé par PA [IC _{95%}]	Risque relatif [IC _{95%}]
Tous les traitements antibiotiques prescrits pour les exacerbations pulmonaires								
1	-12 à 0	129	52 (40,3)	204	129,4	1,58	1,43 [1,06 ; 1,93]	-
2	0 à 12	129	45 (34,9)	106	128,6	0,82	0,79 [0,58 ; 1,07]	0,55 [0,40 ; 0,75]
	> 0	129	79 (61,2)	638	567,3	1,12	0,88 [0,65 ; 1,20]	-
Traitements antibiotiques IV prescrits pour les exacerbations pulmonaires								
1	-12 à 0	129	23 (17,8)	88	129,4	0,68	0,45 [0,26 ; 0,78]	-
2	0 à 12	129	12 (9,3)	32	128,6	0,25	0,18 [0,09 ; 0,36]	0,39 [0,23 ; 0,66]
	> 0	129	27 (20,9)	178	567,3	0,31	0,15 [0,09 ; 0,27]	-
Traitements antibiotiques oraux et inhalés prescrits pour les exacerbations pulmonaires								
1	-12 à 0	129	39 (30,2)	103	129,4	0,80	0,81 [0,57 ; 1,15]	-
2	0 à 12	129	40 (31,0)	73	128,6	0,57	0,58 [0,42 ; 0,80]	0,72 [0,50 ; 1,03]
	> 0	129	77 (59,7)	442	567,3	0,78	0,66 [0,48 ; 0,90]	-

PA = patients-années

Tableau 12 : Etude BRIO - Nombre de jours de traitements antibiotiques prescrits pour les exacerbations pulmonaires (population FAS)

	Inter- valles	N	Nombre (%) de jours d'utilisation	Durée totale de l'étude (PA)	Nombre de jours d'utilisation observé / PA	Nombre de jours d'utilisation estimé par PA [IC _{95%}]	Risque relatif [IC _{95%}]
Tous les traitements antibiotiques prescrits pour les exacerbations pulmonaires							
1	-12 à 0	129	2 452	129,4	18,96	17,82 [12,45 ; 25,52]	-
2	0 à 12	129	1 317	128,6	10,24	10,10 [7,26 ; 14,07]	0,57 [0,41 ; 0,78]
	> 0	129	7 214	567,3	12,72	10,20 [7,65 ; 13,62]	-
Traitements antibiotiques IV prescrits pour les exacerbations pulmonaires							
1	-12 à 0	129	714	129,4	5,52	3,56 [1,99 ; 6,39]	-
2	0 à 12	129	279	128,6	2,17	1,33 [0,65 ; 2,72]	0,37 [0,23 ; 0,61]

	Inter- valles	N	Nombre (%) de jours d'utilisation	Durée totale de l'étude (PA)	Nombre de jours d'utilisation observé / PA	Nombre de jours d'utilisation estimé par PA [IC _{95%}]	Risque relatif [IC _{95%}]
	> 0	129	1 377	567,3	2,43	1,00 [0,58 ; 1,73]	-
Traitements antibiotiques oraux et inhalés prescrits pour les exacerbations pulmonaires							
1	-12 à 0	129	1 684	129,4	13,02	12,93 [8,23 ; 20,29]	-
2	0 à 12	129	1 084	128,6	8,43	8,50 [5,91 ; 12,21]	0,66 [0,47 ; 0,93]
	> 0	129	5 731	567,3	10,10	8,42 [6,43 ; 11,04]	-

PA : patients-années

Qualité de vie

En raison du nombre très important de données manquantes, aucune conclusion sur la qualité de vie des patients adultes (questionnaire CFQ-R) et des enfants (version parents/soignants du questionnaire CFQ-R) n'était possible.

► Tolérance

L'exposition moyenne par ivacaftor était de 52,7 mois, avec un minimum de 20 mois et un maximum de 92 mois (Tableau 13).

A noter que 7 patients ont arrêté le traitement. Tous ces patients avaient reçu ivacaftor pendant au moins 4 ans avant l'arrêt du traitement.

Tableau 13 : Etude BRIO - Exposition au traitement par ivacaftor (population FAS)

	Groupe ivacaftor (N = 129)
Durée d'exposition (en mois)	
n	129
Moyenne (DS)	52,7 (20,8)
Médiane	47,0
Min ; Max	20 ; 92
Durée d'exposition (en mois) par classe, n (%)	
> 0 à ≤ 12	0
> 12 à ≤ 24	10 (7,8)
> 24 à ≤ 36	25 (19,4)
> 36 à ≤ 48	31 (24,0)
> 48	63 (48,8)

DS : déviation standard ;

Au moment de l'analyse finale, 58,1% des patients ont rapporté au moins un EI. Un total de 252 EI a été rapporté chez 75 patients, dont 47 ont été considérés comme graves. Parmi eux, un seul a été jugé comme lié au traitement par l'investigateur (Tableau 14).

Tableau 14 : Etude BRIO – Tolérance générale (population FAS)

Type d'EI	Nombre de patients (%)	Nombre d'évènements
Tous EI	75 (58,1)	252
EI jugés liés au traitement	6 (4,7)	6
EI graves	25 (19,4)	47
dont jugés liés au traitement	1 (0,8)	1

Sur les 252 EI rapportés, les plus fréquents étaient les douleurs abdominales (8,5%), la toux (7,8%), la rhinopharyngite (6,2%), l'hémoptysie (4,7%), la fièvre (4,7%) et l'otite (4,7%).

La quasi-totalité des évènements indésirables rapportés (97,6%) n'ont pas été jugés comme liés au traitement. Ainsi, seuls 6 EI, survenus chez 6 patients (4,7%), ont été jugés liés au traitement. Il

s'agissait d'une augmentation du poids corporel (4 évènements), d'un rash (1 évènement) et d'une hémorragie (1 évènement de "saignement de la joue").

► Evènements indésirables graves (EIG)

Parmi les 252 EI rapportés, 47 étaient des EI graves (EIG). Les trois EIG les plus fréquents étaient l'exacerbation pulmonaire de la mucoviscidose (2,3%), l'hémoptysie (1,6%) et la grippe (1,6%).

Un seul EIG a été jugé comme lié au traitement. Il s'agissait d'une hémorragie rapportée chez un garçon de 14 ans. Le patient a présenté un "saignement de la joue", évalué comme un évènement médical important. Le manque d'information a empêché l'évaluation optimale de l'évènement et par conséquent, le lien de causalité avec ivacaftor n'a pas pu être écarté. L'évènement a été considéré comme résolu le lendemain.

Tableau 15 : Etude BRIO - EIG rapportés plus d'une fois au cours de l'étude

Type d'EI	Nombre de patients(%)	Nombre d'évènements
Tous EIG	25 (19,4)	47
Exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose	3 (2,3)	3
Hémoptysie	2 (1,6)	5
Grippe	2 (1,6)	2

Des interruptions de traitement ont été rapportées chez 22 patients. Les EI étaient la raison la plus fréquente d'interruption. Les autres causes étaient la volonté ou l'oubli du patient de prendre le traitement, la difficulté à se procurer le traitement et les voyages. La durée des interruptions a varié de 1 à 177 jours.

► Fonction hépatique

Concernant la fonction hépatique, environ la moitié des patients ont rapporté une élévation des transaminases (ALAT ou ASAT) supérieure à la limite supérieure de la normale (LSN), au moins une fois au cours de l'étude. Seuls 7 patients (5,6%) et 8 patients (8,5%) ont rapporté une élévation supérieure à 3 fois la LSN des ALAT et des ASAT respectivement. A noter toutefois qu'une élévation des ALAT et une élévation des ASAT entre 8 et 20 fois supérieure à la LSN ont été respectivement observées chez 1 patient (0,8%). Des élévations cliniquement significatives de la phosphatase alcaline (supérieure à 1,5 fois la LSN), de la bilirubine totale (supérieure à 2 fois la LSN) ou de la GGT (supérieure à 2,5 fois la LSN) ont été observées peu fréquemment, chez respectivement, 4 (3,4%), 1 (0,8%) et 5 (4,1%) patients.

05.4 Données relatives à l'étude observationnelle VOCAL

De plus, le laboratoire a fourni les résultats de la 3^{ème} analyse intermédiaire à 36 mois de suivi de l'étude VOCAL qui est une étude observationnelle, multicentrique, rétrospective et prospective réalisée **au Pays-Bas, au Royaume-Uni et en Italie**. Ses objectifs et sa méthodologie sont similaires à ceux de l'étude BRIO. L'analyse finale sera réalisée lorsque l'ensemble des patients disposera de 48 mois de suivi. Il s'agissait d'une étude de phase IV réalisée chez des patients atteints de mucoviscidose, porteurs d'une mutation de défaut de régulation du gène *CFTR* autre que *G551D* : *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R*.

La population de l'étude est composée de 73 patients. L'âge moyen (ET) des patients était de 26,9±13,5 ans, et 10 patients (13,7%) avaient moins de 12 ans. Le VEMS moyen en % de la valeur théorique était de 64,82±23,60 et l'IMC moyen était de 22,947±3,806 kg/m² chez les patients âgés de plus de 20 ans.

La 3^{ème} analyse intermédiaire de l'étude suggérait :

- une réduction des exacerbations pulmonaires, avec au cours des 36 premiers mois de traitement une diminution du nombre d'exacerbations pulmonaires estimée par patient-année (0,28 versus 0,74 l'année précédant l'instauration) et de la durée des exacerbations

pulmonaires estimée par patient-année (4,37 versus 17,73 jours par patient-année durant l'année précédant l'instauration). Il a également été observé une diminution du nombre et de la durée des exacerbations pulmonaires nécessitant une hospitalisation et des exacerbations pulmonaires nécessitant un traitement antibiotique ;

- une amélioration de la fonction respiratoire, avec une amélioration moyenne du VEMS en % de la valeur théorique par rapport à l'instauration de 10,78 points au cours des 6 premiers mois, maintenue à 36 mois ;
- une amélioration de l'état nutritionnel chez les patients âgés d'au moins 20 ans avec une augmentation du poids et de l'IMC moyen continue jusqu'à atteindre une augmentation moyenne du poids de +3,75 kg et de l'IMC de 1,36 kg/m² à 36 mois de traitement. Chez les patients âgés de moins de 20 ans, des améliorations du z-score du poids pour l'âge et du z-score de l'IMC pour l'âge ont été observées pour tous les intervalles de la période 2 par rapport à la période 1, avec les plus grandes variations observées au cours de la première année de traitement ;
- une diminution de la proportion de patients avec une culture positive pour certains germes respiratoires dans les 36 premiers mois de traitement et notamment une diminution de la prévalence du *Pseudomonas aeruginosa*, d'*Haemophilus influenzae* et d'*Aspergillus fumigatus* ;
- une diminution des ressources consommées avec une diminution du nombre d'hospitalisations et du nombre de jours d'hospitalisations et une diminution des traitements antibiotiques.

En raison du nombre très important de données manquantes, aucune conclusion n'a été possible concernant les critères de qualité de vie.

05.5 Résumé & discussion

Pour répondre à la demande de la Commission de fournir une étude exhaustive portant sur tous les patients français traités par KALYDECO (ivacaftor), les caractéristiques de l'ensemble des patients traités quel que soit leur âge, avec notamment leur statut au regard des mutations « *gating* » du gène *CFTR*, et de renseigner l'impact en termes de morbi-mortalité, en pratique réelle, de cette spécialité, le laboratoire a fourni les résultats de l'étude post-inscription BRIO des patients traités par l'ivacaftor, étude non interventionnelle, d'utilisation et de tolérance de l'ivacaftor.

Cette étude observationnelle, multicentrique, rétrospective et prospective a été réalisée en France chez les patients atteints de mucoviscidose et traités par ivacaftor entre le 16 mars 2016 et le 2 décembre 2019.

► Résultats de l'étude post-inscription

Un total de 129 patients a été inclus dans la population d'analyse (FAS, correspondant aux patients inclus dans l'étude et traités par ivacaftor). A la fin de l'étude, 124 patients (96,1%) avaient terminé l'étude et 5 patients (3,9%) avaient arrêté l'étude. La majorité des patients (n=120 ; 93,0%) a été inclus dans l'étude après l'instauration d'ivacaftor, dont près de la moitié (48,8%) plus de 24 mois après l'instauration. La durée totale du traitement par ivacaftor était d'au moins 24 mois pour 123 patients (95,3%) et d'au moins 48 mois pour 68 patients (52,7%).

La majorité des patients (n=120 ; 93,0%) a été inclus dans l'étude après l'instauration d'ivacaftor, dont près de la moitié (48,8%) plus de 24 mois après l'instauration. La durée totale du traitement par ivacaftor était d'au moins 24 mois pour 123 patients (95,3%) et d'au moins 48 mois pour 68 patients (52,7%).

Dans la population FAS, les patients étaient majoritairement de sexe masculin (56,6%). L'âge à l'instauration du traitement était en moyenne de 19,1 ans. La majorité des patients (58,9%) était âgée de moins de 18 ans, dont 14 patients (10,9%) âgés de moins de 6 ans.

Les deux-tiers (64,3%) des patients étaient porteurs d'une mutation *G551D*. Le génotype le plus répandu (51 patients, 39,5%) était *G551D/F508del*.

Le VEMS en % de la valeur théorique était en moyenne de 75,2% à l'instauration et 29,5% des patients avaient un VEMS <70%.

L'analyse principale de la variation absolue du VEMS, en % de la valeur théorique, a mis en évidence une amélioration moyenne de 8,49 points (IC_{95%} [6,35 ; 10,63]) au cours des 6 premiers mois de traitement. Cette amélioration s'est maintenue au cours du temps, jusqu'à 36 mois de suivi.

Le taux d'exacerbations pulmonaires total par patient-année (PA) a diminué après instauration du traitement par ivacaftor passant de 0,86 à 0,49 exacerbation pulmonaire/PA au cours de la 1^{ère} année de traitement (RR=0,57, IC_{95%} [0,43 ; 0,75]) par rapport à l'année précédente.

Le taux d'exacerbations pulmonaires nécessitant une hospitalisation a diminué, passant de 0,11 à 0,03 exacerbations pulmonaires nécessitant une hospitalisation/PA au cours de la 1^{ère} année de traitement (RR=0,25 IC_{95%} [0,13 ; 0,48]) par rapport à l'année précédente.

Les résultats ont suggéré un bénéfice sur le poids. Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation des comorbidités. En raison du nombre très important de données manquantes, aucune conclusion sur la qualité de vie des patients enfants et adultes n'était possible.

Au cours de l'étude, l'analyse microbiologique des sécrétions bronchiques a identifié certains germes chez plus de 10% des patients. Les pathogènes les plus fréquemment identifiés étaient le *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline, le *Pseudomonas aeruginosa*, l'*Haemophilus influenzae*, l'*Aspergillus fumigatus* et le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline.

La proportion observée de patients avec des cultures positives à 3 des 4 premiers agents pathogènes au cours des 4 premières années de traitement (48 mois) était inférieure à celle observée avant l'instauration d'ivacaftor.

La prévalence de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline était de 8,2% à l'inclusion et aucune diminution substantielle n'a été observée. Concernant *Aspergillus fumigatus*, les résultats ne permettent pas d'apprécier une variation.

Les résultats ont suggéré un impact sur l'organisation des soins (nombre d'hospitalisation et nombre de jours d'hospitalisation).

Les résultats de l'étude BRIO ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité. La Commission avait en particulier souhaité suivre les événements indésirables hépatiques. Dans l'étude BRIO, environ la moitié des patients ont rapporté une élévation des transaminases (ALAT ou ASAT) supérieure à la limite supérieure de la normale (LSN), au moins une fois au cours de l'étude. Seuls 7 patients (5,6%) et 8 patients (8,5%) ont rapporté une élévation supérieure à 3 fois la LSN des ALAT et des ASAT respectivement. Une élévation des ALAT et une élévation des ASAT entre 8 et 20 fois supérieure à la LSN ont été respectivement observées chez 1 patient (0,8%). Des élévations cliniquement significatives de la phosphatase alcaline (supérieure à 1,5 fois la LSN), de la bilirubine totale (supérieure à 2 fois la LSN) ou de la GGT (supérieure à 2,5 fois la LSN) étaient peu fréquentes, chez respectivement, 4 (3,4%), 1 (0,8%) et 5 (4,1%) patients.

► Discussion

Les résultats de l'étude post-inscription soumis par le laboratoire ont permis de répondre à la demande de la Commission de la Transparence. Toutefois, la Commission regrette que certains résultats concernant les exacerbations et les hospitalisations soient uniquement présentés sous forme agrégée et non pas par année, ce qui ne permet pas d'analyser de façon précise l'évolution du critère au cours du temps.

En conclusion, la Commission estime que les résultats de l'étude post-inscription BRIO concernant KALYDECO (ivacaftor) en pratique courante de soins ne sont pas de nature à modifier les conclusions de ses avis précédents du 7/11/2012, 5/11/2014, 2/03/2016, 10/7/2019, 3/06/2020, 30/06/2021.

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les données acquises de la science sur la mucoviscidose et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte.

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). La prise en charge symptomatique, nécessaire à vie, repose sur 4 types d'interventions complémentaires à visée symptomatique :

- la prise en charge respiratoire : kinésithérapie, dornase alfa inhalé (qui ne peut pas être administrée chez des patients de moins de 5 ans), 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.

Place dans la stratégie thérapeutique :

Depuis les dernières évaluations par la commission de la transparence en date du 7/11/2012, 5/11/2014, 2/03/2016, 10/7/2019, 3/06/2020, 30/06/2021, la place de KALYDECO (ivacaftor) dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

KALYDECO (ivacaftor) reste un traitement de fond de la mucoviscidose qui doit être prescrit d'emblée aux patients avec mucoviscidose âgés d'au moins 4 mois et pesant 5 kg et plus, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR précitées.

La durée de traitement optimale par KALYDECO (ivacaftor) n'est pas connue, mais il s'agit probablement d'un traitement à vie.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

07.1 Service médical rendu

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

Intérêt de santé publique :

KALYDECO (ivacaftor) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par KALYDECO (ivacaftor) reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

07.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission estime que les données de cette étude ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu formulée dans les avis précédents du 7/11/2012, 5/11/2014, 2/03/2016, 10/7/2019, 3/06/2020, 30/06/2021.

08 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 13 octobre 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Vaincre la mucoviscidose
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>KALYDECO 150 mg, comprimés pelliculés</u> B/56 (CIP : 34009 266 060 5 3) <u>KALYDECO 150 mg, comprimés pelliculés</u> B/56 (CIP : 34009 266 061 1 4) <u>KALYDECO 75 mg, granulés en sachet</u> B/56 (CIP : 34009 300 410 0 0) <u>KALYDECO 50 mg, granulés en sachet</u> B/56 (CIP : 34009 300 409 9 7) <u>KALYDECO 25 mg, granulés en sachet</u> B/56 (CIP : 34009 301 951 5 4)
Demandeur	VERTEX PHARMACEUTICALS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (centralisée) : 23/07/2012 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (08/07/2008) ATU nominative (du 20 avril 2012 au 12 octobre 2012) et ATU de cohorte (du 20 juillet 2012 au 12 octobre 2012) dans l'indication «traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de la mutation G551D du gène CFTR.» Médicament à prescription initiale hospitalière semestrielle (PH) Médicament d'exception
Code ATC	R07AX02 Autres médicaments de l'appareil respiratoire