

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

KALYDECO (ivacaftor), potentiateur de la protéine CFTR**Progrès thérapeutique important dans la mucoviscidose chez les patients avec mutation de CFTR**

L'essentiel

- ▶ KALYDECO a l'AMM dans la mucoviscidose chez les patients âgés d'au moins 6 ans et porteurs d'au moins une mutation G551D du gène CFTR.
- ▶ Il a démontré son efficacité par rapport au placebo sur la réduction du VEMS et sur l'état nutritionnel.
- ▶ Il apporte un progrès thérapeutique important chez les patients porteurs de cette mutation.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge respiratoire de la mucoviscidose repose sur :
 - La kinésithérapie respiratoire quotidienne.
 - L'aérosolthérapie :
 - la dornase alfa par voie inhalée (PULMOZYME) améliore modestement la fonction respiratoire ainsi que le nombre d'exacerbations nécessitant une antibiothérapie. Son administration doit être suivie d'une séance de kinésithérapie respiratoire.
 - le mannitol inhalé (BRONCHITOL) peut également être utilisé.
 - les données disponibles ne permettent pas de recommander la prescription systématique de corticoïdes inhalés et de 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 avant le début de la séance de kinésithérapie, afin d'améliorer le drainage bronchique (avec des produits de courte durée d'action).
 - Une antibiothérapie, nécessaire en cas d'exacerbation ou d'infection chronique, en cures rapprochées ou au long cours.
- La prise en charge nutritionnelle comprend un régime hypercalorique et normolipidique, un apport 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.
- La transplantation pulmonaire, voire hépatique, est proposée dans les formes avancées.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

KALYDECO est un traitement de fond qui peut être prescrit d'emblée aux patients âgés de 6 ans et plus avec une mucoviscidose et porteurs de la mutation G551D du gène CFTR.

Données cliniques

- Dans une étude randomisée en double aveugle chez 52 enfants âgés de 6 à 11 ans, après 24 semaines de traitement :
 - L'ivacaftor a amélioré, par rapport au placebo :
 - le VEMS (critère principal) : +12,58 % (variation absolue) *versus* 0,13, soit une différence de +12,45 [6,56 ; 18,34] ($p < 0,0001$).
 - la concentration en ions chlorure dans la sueur : réduction de 54,32 mmol/l [-61,83 ; -46,82], pour une concentration initiale moyenne de $104,55 \pm 11,919$ mmol/l ($p < 0,0001$).
 - le poids : gain de 1,90 kg [0,86 ; 2,94], pour un poids initial moyen de $30,93 \text{ kg} \pm 8,628$ ($p < 0,0004$).
 - En revanche :
 - les symptômes respiratoires déclarés par le patient (CFQ-R) n'ont pas été statistiquement différents ;
 - les infections des voies aériennes supérieures ont été plus fréquentes avec l'ivacaftor : 23,1 % *versus* 7,7 %.

- Dans une étude randomisée en double aveugle chez 161 patients d'âge ≥ 12 ans, après 24 semaines de traitement, l'ivacaftor a amélioré par rapport au placebo :
 - le VEMS (critère principal) : +10,4 % (variation absolue) *versus* -0,2, soit une différence de 10,6 [8,6 ; 12,6], $p < 0,0001$).
 - les symptômes respiratoires déclarés par le patient (CFQ-R) : gain de 8,08 points [4,73 ; 11,42] sur une échelle de 100 points ($p < 0,0001$).
 - la concentration en ions chlorures dans la sueur : réduction de 47,93 mmol/l [-51,34 ; -44,52], pour une concentration initiale moyenne de $100,24 \pm 10,275$ mmol/l ($p < 0,0001$).
 - le poids : gain de 2,75 kg [1,76 ; 3,74] pour un poids initial moyen de $61,47 \text{ kg} \pm 14,056$ ($p < 0,0001$).
- Une étude ouverte de suivi ayant inclus des patients (tous traités par ivacaftor) des études précédentes est en cours. Les analyses intermédiaires, à la semaine 48 pour les patients d'âge ≥ 12 ans et à la semaine 24 pour les enfants âgés de 6 à 11 ans, sont en faveur d'un maintien de l'efficacité de l'ivacaftor, notamment sur le VEMS.
- On ne dispose pas de données à long terme de morbi-mortalité, ni sur l'évolution de la colonisation bactérienne pulmonaire.
- Les événements indésirables plus fréquents avec l'ivacaftor qu'avec le placebo ont été, selon les études : infection des voies aériennes supérieures ; augmentation des ALAT et des ASAT (dont la surveillance est prévue dans l'AMM) ; douleurs abdominales ; augmentation des éosinophiles sanguins.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par KALYDECO est important.
- KALYDECO apporte une amélioration du service médical rendu** importante (ASMR II) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus et porteurs de la mutation CFTR-G551D.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

