

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 novembre 2014

KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé

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

Laboratoire VERTEX

DCI	ivacaftor
Code ATC	R07AX02 (autres médicaments de l'appareil respiratoire)
Motif de l'examen	Extension d'indication Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données, conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« 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, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R »

SMR	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, le SMR est 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 l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte-tenu des éléments disponibles, KALYDECO représente un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients avec mucoviscidose âgés de 6 ans 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.
Recommandations	<p>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. Il s'agira donc de collecter :</p> <p>Dans 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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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'effets indésirables imputables au traitement et notamment les effets hépatiques. <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> <p>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.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (centralisée)	Date initiale; 23 juillet 2012 Extension d'indication : 26 juin 2014 Etudes complémentaires demandées par le CHMP : cf. avis du 7/11/2012 Plan de Gestion des risques (PGR) incluant notamment un suivi des risques potentiels suivants (effets sur les tests hépatiques, cataracte, arythmies cardiaques) et des informations manquantes.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (juillet 2008) Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle, réservée à certains spécialistes (médecins expérimentés dans le traitement de la Mucoviscidose). 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).

La présente demande d'inscription concerne :

- une extension d'indication 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,
- la présentation pour informations de nouvelles données cliniques à 3 ans chez les patients porteurs de la mutation G551D (indication initiale), pour laquelle le laboratoire ne sollicite pas de modification du SMR et de l'ASMR attribués initialement (important/ASMR II).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« 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, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R** ».

04 POSOLOGIE

Cf. RCP

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2,3}

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).

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 porteurs de la mutation G551D (augmentation du poids) ainsi que la concentration sudorale en sodium, marqueur biologique de la maladie.

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

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

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

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

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

- Prise en charge respiratoire : dornase alfa par voie inhalée (PULMOZYME), mannitol inhalé (BRONCHITOL⁴), corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs, antibiothérapie en cas d'exacerbation ou d'infection chronique,
- Prise en charge nutritionnelle : vitamines liposolubles (A, D, E, K), oligoéléments (Fer, Zinc, Sélénium), supplémentation en chlorure de sodium et l'apport et la compensation de l'insuffisance pancréatique externe par des extraits pancréatiques.

06.2 Autres technologies de santé

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

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

► Conclusion

Il n'existe, à ce jour, pas de médicament ou d'autre technologie de santé agissant directement sur le mécanisme physiopathologique de la mucoviscidose en alternative à KALYDECO.

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
USA	OUI 22/02/2014	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, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R
Canada	En cours d'évaluation	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, G1244E, G1349D, G178R, G551S, G970R, S1251N, S1255P, S549N ou S549R

⁴ En cours d'évaluation par la Commission de la Transparence

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	7 novembre 2012 Inscription
Indication	Traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de la mutation <i>CFTR-G551D</i>
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 <i>CFTR-G551D</i> .
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.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'extension d'indication de KALYDECO (ivacaftor) à d'autres mutations de défaut de régulation (classe III) de la protéine CFTR, le laboratoire a déposé une étude clinique de phase III (KONNECTION⁵) dont l'objectif était de comparer l'efficacité de l'ivacaftor au placebo en termes de variation du Volume Expiratoire Maximum par Seconde (VEMS) après 2 séquences de 8 semaines chez 39 patients.

Le laboratoire a également déposé des données à long terme chez les patients avec mutation G551D (indication initiale) :

- Les données à 96 semaines de l'étude de suivi ouverte (PERSIST) des patients inclus dans les deux études pivot initiales (STRIVE et ENVISION) ; les résultats à 48 semaines avaient été présentés dans l'avis d'inscription en date du 7 novembre 2012.
- Des données observationnelles sur l'utilisation de KALYDECO dans les conditions réelles d'utilisation (étude Hubert, Barry⁶ et GOAL disponibles uniquement sous forme d'abstract qui ne seront pas développées dans cet avis)

09.1 Efficacité

9.1.1 Données d'efficacité chez les patients avec d'autres mutations de classe III (extension d'indication) : étude KONNECTION

Méthode : étude de phase III, comparative ivacaftor (KALYDECO) 150 mgx2/jour versus placebo en association aux thérapies standards⁷, randomisée en double-aveugle réalisée chez des patients atteints de mucoviscidose et ayant une mutation de classe III à l'exception de la mutation G551D du gène *CFTR* traités pendant 2 périodes :

- La période 1 correspond à une phase en cross-over de 20 semaines (cross over) ; le critère de jugement principal était évalué à 8 semaines (n=39).
- La période 2 correspond à un suivi en ouvert des patients prévu jusqu'à 36 semaines (n=36).

⁵ Kris De Boeck et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *Journal of Cystic Fibrosis* 2014 ;13 :674-80.

⁶ Barry PJ et al. Effects of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who carry the G551D mutation and have severe lung disease. *Chest* 2014 ;146 :152-8.

⁷ dornase alfa (PULMOZYME), substituts pancréatiques, antibiotiques inhalés...

Critères d'inclusion : patients avec une mucoviscidose confirmée par une concentration de chlore sudoral ≥ 60 mmol/l ou 2 mutations génétiques caractéristiques de la mucoviscidose et une pathologie sinuso-pulmonaire et :

- une des mutations CFTR de classe III suivantes : G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D ;
- un VEMS $\geq 40\%$ en pourcentage de la valeur théorique selon l'âge, le sexe et la taille lors de la période d'observation ;
- âgés de six ans ou plus ;
- poids minimum de 15 kg.

Traitements :

Période 1

Séquence 1 : ivacaftor 150 mg/j pendant 8 semaines puis wash-out de 4 semaines puis placebo 8 semaines (n=20).

Séquence 2 : placebo pendant 8 semaines puis wash-out de 4 semaines puis ivacaftor 150 mg/j 8 semaines (n=19).

Période 2

Les patients ont été traités par ivacaftor 150 mg/j jusqu'à 36 semaines (n=36).

Critère principal d'évaluation : variation absolue du VEMS (en pourcentage de la valeur théorique) après 8 semaines de chacune des séquences de traitement de la 1^{ère} période.

Analyse statistique :

L'analyse du critère principal était basée sur un modèle par mesures répétées à effets mixtes. Le modèle inclut la variation par rapport à l'origine dans chaque période de traitement comme variable dépendante et avec comme effets fixes la séquence, les traitements, la période de traitement et la visite au cours de la période ; le VEMS moyen en pourcentage de la valeur théorique et l'âge en tant que co-variables et les patients inclus dans la séquence en tant qu'effets aléatoires.

Ce modèle avait pour hypothèse des variances égales pour les mesures répétées et des covariances égales entre chaque paire de mesures pour chacun des patients.

Du fait de l'utilisation d'un modèle à effets mixtes, aucune imputation des données manquantes n'a été effectuée.

Critères secondaires, notamment :

- variation des symptômes respiratoires évaluée via un questionnaire validé⁸ CFQ-R⁹,
- variation de la concentration en ions chlorure dans la sueur,
- évolution de l'indice de masse corporelle (IMC).

Critère tertiaires, notamment :

- nombre d'événements clinique (exacerbations, nombre de traitement par antibiotiques),
- durées de traitement par antibiotiques.

RÉSULTATS : cf. Tableau (période 1 : analyse en ITT)

Au total 2/3 des patients inclus dans les deux périodes de l'étude avaient un VEMS $> 70\%$ et 1/3 un VEMS $< 70\%$ pour un âge moyen d'environ 23 ans et des poids rapportés à l'âge de $0,08 \pm 1,11$ points.

Le VEMS moyen était de 78,38%

⁸ Quittner et al. Development and Validation of the Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: A Health-Related Quality-of-Life Measure for Cystic Fibrosis. *Chest* 2005;128 :2347-2354

⁹ Le CFQ-R est un questionnaire spécifique destiné à évaluer la qualité de vie des adolescents et adultes avec mucoviscidose. Ce questionnaire contenant 3 modules (qualité de vie, symptôme et état de santé général) et repose sur 44 items (cf. annexe 1). Les scores obtenus sont définis à partir des réponses des patients. Une variation ≥ 4 points par rapport à l'état initial est considérée comme cliniquement pertinente chez les patients avec mucoviscidose stable (Quittner 2009) et $\geq 8,5$ points pour les patients avec exacerbations.

Les mutations **G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R** étaient présentes chez 1 à 8 patients.

La mutation **G970R** a également été testée (4 patients) mais n'a pas été retenue dans l'AMM compte tenu de l'absence d'amélioration cliniquement significative du VEMS observée après 8 semaines (variation absolue du VEMS de -1,5) et de la diminution du taux de chlorures dans la sueur inférieure à 5 mmol/l.

Tableau 1 : Résultats des critères principaux et secondaires d'évaluation après 8 semaines de traitement

	KALYDECO	Placebo	Différence [IC 95%] p
	n=38	n=37	
Critère principal VEMS (% valeur prédite)			
- valeur moyenne initiale,	76,37	79,34	
- valeur moyenne finale,	83,71	76,04	
- Variation absolue de la valeur théorique du VEMS	+7,49	-3,19	+10,68* [7,26 ; 14,10] p<0,0001
Critères secondaires			
- Variation de l'IMC (kg/m ²)	0,679	0,016	+0,66 [0,34 ; 0,99] p<0,0001
- Variation de la concentration en ions chlorure dans la sueur (mmol/l)	-52,28	-3,11	- 49,17 [-56,95 ; -41,38] p<0,0001
- Variation des symptômes respiratoires (points CFQ-R)	8,94	-0,67	+ 9,61 [4,48; 14,73] p<0,0001

* correspondant à une variation de 0,367 litre

Après 8 semaines de traitement, une amélioration supérieure du pourcentage de la valeur théorique du VEMS (critère principal) a été observée avec KALYDECO par rapport au placebo : +7,49 versus -3,19, différence +10,68 points, IC 95% [7,26 ; 14,10], p<0,0001.

Des améliorations supérieures à celles observées avec le placebo ont été observées sur les critères secondaires, notamment :

- Variation de l'IMC : gain de 0,66 kg/m² [0,34 ; 0,99], p<0,001.
- Symptômes respiratoires déclarés par le patient (CFQ-R) : gain de 9,61 points [4,48 ; 14,73] sur une échelle de 100 points.
- Concentration en ions chlorure dans la sueur : réduction de 49,17 mmol/l [-56,95 ; -41,38], pour une concentration moyenne initiale de 97,54 ± 18,58 mmol/l.

Au cours de la période de suivi ouvert (période 2), après 24 semaines de suivi supplémentaires, ces effets ont été maintenus :

- la valeur théorique moyenne du VEMS (**critère de jugement principal**) était de 88,37 % (± 20,50) soit une variation moyenne par rapport à l'inclusion de 13,53 points (± 810,18),
- l'IMC moyen était de 23,48 (± 6,43) soit une variation moyenne par rapport à l'inclusion de 1,26 kg/m² (± 0,76),
- La concentration moyenne en ions chlorure dans la sueur était de 33,50 mmol/l (± 30,30) soit une variation moyenne par rapport à l'inclusion de -59,24 (± 32,57).

Pour approcher l'impact du traitement par KALYDECO sur la consommation d'antibiotiques, des analyses tertiaires ont été prévues ; le nombre d'exacerbations n'a pas été différent après 20 semaines (10 événements versus 10, NS) de même que le nombre d'exacerbation ayant nécessité un traitement par antibiotiques (3 versus 5, NS).

9.1.2 Données d'efficacité à 3 ans chez les patients avec mutation G551D (indication initiale)

Etude PERSIST : Rappel des données mentionnées dans l'avis du 7/12/5012

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

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

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

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

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

Nouvelles données disponibles à 96 semaines :

Après 48 semaines de suivi en ouvert supplémentaire, l'efficacité de KALYDECO sur la valeur absolue du VEMS a été maintenue :

- chez les patients ayant reçu initialement un placebo (traités pendant 96 semaines par ivacaftor): + 9,82% (DS 11,23),
- chez les patients ayant reçu initialement ivacaftor (traités pendant 144 semaines par ivacaftor) : + 9,63% (DS 11,16).

De même, il a été observé :

- un maintien de l'amélioration des symptômes respiratoire quantifié par le CFQ-R :
 - o chez les patients ayant reçu initialement un placebo (traités pendant 96 semaines par ivacaftor): +10 05 points (DS 15,25),
 - o chez les patients ayant reçu initialement ivacaftor (traités pendant 144 semaines par ivacaftor) : + 7,83 points (DS 19,38).
- un maintien de l'amélioration de l'IMC :
 - o chez les patients ayant reçu initialement un placebo (traités pendant 96 semaines par ivacaftor) : +1,12 kg/m² (DS 1,52),
 - o chez les patients ayant reçu initialement ivacaftor (traités pendant 144 semaines par ivacaftor) : + 1,26 kg/m² (DS 1,99).

Etude Barry et al Erreur ! Signet non défini.

Il s'agit d'un suivi (avant après) de patients inclus dans un programme compassionnel réalisé en UK et Irlande dans lequel 31 patients dont le VEMS était < 40% ont été inclus et suivis pendant 90 à 270 jours après un début de traitement par ivacaftor.

Ce suivi montre :

- une amélioration de 26,5% à 30,7% de la valeur prédictive du VEMS,
- une augmentation du poids médian de 49,8 kg à 51,6kg,
- une réduction des antibiotiques IV : de 23 jours/an à 0 jour/an.

Compte tenu de la méthodologie de cette étude, les résultats doivent être interprétés avec prudence.

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues des essais cliniques

Dans l'étude KONNECTION, après 8 semaines (période 1), des événements indésirables ont été observés chez 28/38 patients (73,7%) du groupe KALYDECO et 31/37 (83,8%) patients du groupe placebo. Les événements indésirables les plus fréquents (≥ 3 %) ont été :

- infection pulmonaire, exacerbation pulmonaire de la mucoviscidose : 9 patients versus 11 patients,
- toux : 6 versus 7 patients,
- céphalée : 3 versus 5 patients,

Au cours de la période 2, des événements indésirables ont été observés chez 15/18 patients (83,3%) du groupe KALYDECO et 15/18 (83,3%) patients du groupe placebo (43,6%). Les événements indésirables les plus fréquents ($>10\%$) ont été :

- infection pulmonaire, exacerbation pulmonaire de la mucoviscidose : 8 patients versus 5 patients,
- toux : 2 versus 3 patients.

Dans l'étude PERSIST, après 96 semaines de traitement 176/191 patients (91,7%) dont 22 (11,5%) liés au traitement. Les événements indésirables les plus fréquents ont été :

- exacerbation pulmonaire de la mucoviscidose : 44,7%,
- toux : 26,2%,
- infection respiratoire haute : 29,1%,
- céphalées : 16,5%.

9.2.2 Données issues des PSUR

La présente synthèse des données internationales de pharmacovigilance couvre la période entre 23/07/2012 et le 23/01/2014 (PSUR 1, 2 et 3).

PSUR 1 : 23/07/2012 au 23 janvier 2013

Au cours de cette période l'exposition des patients au traitement est estimée 6 719 patients par jour en Europe (127 924 patients/jours aux Etats-Unis).

Au cours de cette période, 158 effets indésirables ont été notifiés dont 11 graves qui concernaient principalement des exacerbations pulmonaires de la mucoviscidose.

Aucun nouveau signal n'a été mis en évidence au cours du PSUR n°1.

PSUR 2 : 24 janvier 2013 au 23 juillet 2013 :

Au cours de cette période l'exposition des patients au traitement est estimée 81 130 patients par jour en Europe (154 260 patients/jours aux Etats-Unis).

Au cours de cette période, 191 effets indésirables ont été notifiés dont 41 graves.

Au cours de la période couvrant le PSUR n°2, un nouveau signal d'hypersensibilité a été mis en évidence sur la base de deux notifications d'hypersensibilité liée à l'ivacaftor.

PSUR 3 : 24 juillet 2013 au 23 janvier 2014 :

Au cours de cette période l'exposition des patients au traitement est estimée 126 256 patients par jour en Europe (138 439 patients/jours aux Etats-Unis).

Au cours de cette période, 151 effets indésirables ont été notifiés dont 38 graves.

Au cours de cette période, un nouveau signal d'hémoptysie a été observé après la première analyse des données de l'étude PASS au long cours.

La validité de cette observation n'a pas été établie du fait des limitations de cette analyse préliminaire (nombreux biais, nombreux événements d'hémoptysie prétraitement).

Ce signal sera plus longuement évalué lors des prochains PSURS, des futures études cliniques et lors de la prochaine analyse de l'étude PASS.

Fonction hépatique :

Une recherche des effets indésirables impactant la fonction hépatique a été **spécifiquement** réalisée pour chacun des trois PSUR.

Dans le PSUR n°1 :

Un cas américain de notification spontanée d'insuffisance hépatique fatale chez une femme de 55 ans a été rapporté.

De même, 10 cas de troubles hépatiques ont été notifiés dont 9 cas d'augmentations des enzymes hépatiques.

Dans le PSUR n°2 :

Dans ce PSUR, 23 cas d'anomalie des paramètres biologiques hépatiques ont été observés, majoritairement léger à modéré et un taux d'ALAT ou d'ASAT supérieur à 5 fois la limite normale a été rapporté chez 8 patients.

Dans le PSUR n°3 :

Dans ce PSUR, 9 cas ont été notifiés dont :

- 2 cas notifiés en France ont concerné une potentielle cirrhose (fille de 10 ans) avec hypertension portale et lésion hépatocellulaire et une cytolyse hépatique sous traitement oestro-progestatif (femme de 26 ans),
- 7 cas ont concerné une anomalie des paramètres biologiques hépatiques, dont 1 avec une élévation légère de la bilirubine.

9.2.3 Données issues du RCP

Selon le RCP, « Les événements indésirables les plus fréquemment observés chez les patients ayant reçu l'ivacaftor dans l'ensemble des études de phase III contrôlées contre placebo étaient : douleur abdominale (15,6 % contre 12,5 % avec le placebo), diarrhée (12,8 % contre 9,6 % avec le placebo), sensations vertigineuses (9,2 % contre 1,0 % avec le placebo), rash cutané (12,8 % contre 6,7 % avec le placebo), affections des voies respiratoires supérieures (dont infections des voies respiratoires supérieures, congestion nasale, érythème laryngé, douleur oro-pharyngée, rhinite, congestion sinusienne et nasopharyngite) (63,3 % contre 50,0 % avec le placebo), des céphalées (23,9 % contre 16,3 % avec le placebo) et contamination bactérienne de l'expectoration (7,3 % contre 3,8 % avec le placebo). »

09.3 Résumé & discussion

Principaux résultats d'efficacité

La demande d'extension d'indication de KALYDECO (ivacaftor) dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs d'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR (G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R) repose sur une étude de phase III, randomisée en double-aveugle comparant ivacaftor au placebo réalisé chez 39 patients ≥ 6 ans.

Le critère principal de jugement était la variation absolue du VEMS (en pourcentage de la valeur théorique) par rapport à l'inclusion après 8 semaines (cross-over). Au cours de la seconde période de l'étude, tous les patients ont été traités par KALYDECO et suivis pendant 24 semaines.

Au total 2/3 des patients inclus avaient un VEMS > 70% et 1/3 un VEMS < 70% pour un âge moyen d'environ 23 ans.

Après 8 semaines de traitement, une amélioration supérieure du pourcentage de la valeur théorique du VEMS (critère principal) a été observée avec KALYDECO par rapport au placebo : +7,49 versus -3,19, différence +10,68 points, IC 95% [7,26 ; 14,10], p<0,0001.

Des améliorations supérieures à celles observées avec le placebo ont été observées sur les critères secondaires, notamment :

- Variation de l'IMC : gain de 0,66 kg/m² [0,34 ; 0,99], p<0,001.

- Symptômes respiratoires déclarés par le patient (CFQ-R) : gain de 9,61 points [4,48 ; 14,73] sur une échelle de 100 points.
- Concentration en ions chlorure dans la sueur : réduction de 49,17 mmol/l [-56,95 ; -41,38], pour une concentration moyenne initiale de 97,54 ± 18,58 mmol/l.

Au cours de la période de suivi ouvert (période 2), après 24 semaines de suivi supplémentaires, ces effets ont été maintenus :

- la valeur théorique moyenne du VEMS (**critère de jugement principal**) était de 88,37 % (± 20,50) soit une variation moyenne par rapport à l'inclusion de 13,53 points (± 810,18),
- l'IMC moyen était de 23,48 (± 6,43) soit une variation moyenne par rapport à l'inclusion de 1,26 kg/m² (± 0,76),
- La concentration moyenne en ions chlorure dans la sueur était de 33,50 mmol/l (± 30,30) soit une variation moyenne par rapport à l'inclusion de -59,24 (± 32,57).

Les nouvelles données relatives aux patients avec mutation G551D (indication initiale) reposent sur les données à 96 semaines de l'étude de suivi ouvert (PERSIST) des patients inclus dans les deux études pivot initiales (STRIVE et ENVISION) dont les résultats à 48 semaines avaient été présentés dans l'avis d'inscription en date du 7 novembre 2012.

Les résultats à 96 semaines montrent un maintien du bénéfice à long terme de KALYDECO sur la variation absolue du VEMS (en pourcentage de la valeur théorique), l'amélioration des symptômes respiratoires quantifiés par le CFQ-R, et l'IMC.

Principaux résultats de tolérance

Selon le RCP, « Les événements indésirables les plus fréquemment observés chez les patients ayant reçu l'ivacaftor dans l'ensemble des études de phase III contrôlées contre placebo étaient : douleur abdominale (15,6 % contre 12,5 % avec le placebo), diarrhée (12,8 % contre 9,6 % avec le placebo), sensations vertigineuses (9,2 % contre 1,0 % avec le placebo), rash cutané (12,8 % contre 6,7 % avec le placebo), affections des voies respiratoires supérieures (dont infections des voies respiratoires supérieures, congestion nasale, érythème laryngé, douleur oro-pharyngée, rhinite, congestion sinusienne et nasopharyngite) (63,3 % contre 50,0 % avec le placebo), des céphalées (23,9 % contre 16,3 % avec le placebo) et contamination bactérienne de l'expectoration (7,3 % contre 3,8 % avec le placebo). ».

Aucun nouvel événement indésirable n'a été notifié chez les patients porteurs d'une des autres mutations de classe III.

Principaux points de discussion et données manquantes

Chez les patients avec une des mutations de classe III à l'exception de la mutation G551D, les données disponibles se limitent à 24 semaines, ce qui ne permet pas d'évaluer l'intérêt du médicament sur la prise en charge globale de la maladie et de son évolution ni sur la tolérance à plus long terme.

Les données disponibles à 96 semaines pour les patients avec mutation G551D semblent confirmer les résultats initialement observés à 24 semaines en termes de VEMS, syndromes respiratoires et d'IMC notamment mais l'impact du traitement sur l'évolution de la maladie des patients reste inconnue.

09.4 Programme d'études

Le laboratoire a fait état de 4 études en cours :

- Etude KONTINUE (étude 112): Etude d'extension en ouvert de l'étude KONNECTION.
- Etude R117H : le dépôt d'une extension d'indication d'AMM pour la mutation R117H est prévu mi 2014.
- Etude KIWI : Etude chez les patients âgés de 2 à 5 ans et porteurs d'une mutation de classe III; le dépôt d'extension d'AMM est prévu au quatrième trimestre 2014.
- Etude H : Etude chez les patients âgés de 0 à 2 ans et porteurs d'une mutation de classe III prévue en 2015.

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 qui avait déjà été démontrée chez les patients avec mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs de la mutation G551D du gène CFTR, notamment en termes d'amélioration du VEMS à court et moyen termes a été également démontrée chez les patients avec d'autres mutations de régulations de classe III (G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R). 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.

Compte-tenu de l'ensemble de ces éléments, KALYDECO représente un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients avec mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs de 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.

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 prématurément en jeu le pronostic vital des patients.

▀ La spécialité KALYDECO (ivacaftor) entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Chez les patients atteints de mucoviscidose et une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R, l'efficacité de KALYDECO a été démontrée en termes d'amélioration de la variation absolue du VEMS (en pourcentage de la valeur théorique), des symptômes respiratoires déclarés par le patient (CFQ-R), de l'IMC et de la concentration sudorale en chlore après 2 périodes de 8 semaines de traitements

Chez les patients atteints de mucoviscidose porteurs d'au moins une copie de la mutation G551D, l'efficacité de KALYDECO démontrée en termes d'amélioration de la variation absolue du VEMS (en pourcentage de la valeur théorique), des symptômes respiratoires (CFQ-R), du poids, de l'IMC et de la concentration sudorale en chlore à 24 semaines est confirmée jusqu'à 144 semaines.

▀ Il n'existe, à ce jour, aucun autre traitement qui agisse directement sur le mécanisme physiopathologique de la maladie.

▀ Cette spécialité est un traitement de première ou de deuxième intention.

▀ Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, si la mucoviscidose est une maladie grave, incurable à ce jour, le fardeau est modéré en raison de sa prévalence peu élevée. Dans l'indication concernée, le fardeau est faible compte tenu du nombre restreint de patients porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : 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^{ème} Plan national Maladie Rares, 2011-2014).

Au vu des résultats observés sur le VEMS et les symptômes fonctionnels respiratoires, il est attendu un impact modéré sur les symptômes présentés par les patients traités. En l'absence de données probantes sur la morbidité et de données sur la qualité de vie (seuls des résultats sur les symptômes respiratoires de l'échelle CFQ-R ont été présentés), l'impact de KALYDECO sur la morbidité et la qualité de vie ne peut être quantifié.

. Par ailleurs, la transposabilité des résultats des essais cliniques à la pratique courante n'est que partiellement assurée dans l'extension d'indication objet de cet avis, du fait notamment de la non-inclusion de patients avec un VEMS < 40% (patients sévères) et de l'absence de données à long terme.

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

En conséquence, au vu des données disponibles et compte tenu du faible nombre de patients concernés, il est attendu un intérêt de santé publique faible pour la spécialité KALYDECO chez les patients atteints de mucoviscidose et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par KALYDECO est important dans l'extension d'indication de l'AMM « 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 : G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R ».

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

Au vue des nouvelles données déposées, la Commission considère que l'avis rendu dans l'indication « traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de la mutation G551D », n'a pas à être modifié.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

KALYDECO apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus et porteurs de l'une des mutation de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.

011.3 Population cible

La population cible de KALYDECO correspond aux patients atteints de mucoviscidose, âgés de 6 ans et plus 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, 172 patients de plus de 6 ans sont porteurs d'au moins une des mutations de classe III dont 19 sont transplantés.
- Considérant que ce registre ne couvre que 88% de la population française, l'extrapolation permet d'estimer le nombre de patients à 192 patients dont 160 âgés de plus de 6 ans et 21 transplantés.

La population cible de KALYDECO est donc d'un maximum de 160 patients.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

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

► Demandes de données

La Commission souhaite que les données sollicitées pour les patients porteurs de la mutation G551D, soient aussi collectées pour les patients concernés dans cet avis. Il s'agira donc de collecter :

Dans 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 morbi-mortalité, 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 données lieux à un traitement antibiotique (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous KALYDECO) ;
- 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) ;
- 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 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 atteintes hépatiques ; ceci reste valable pour les patients correspondants à l'extension d'indication.

► **Médicament d'exception**

La Commission rappelle que ce médicament a le statut de médicament d'exception.