

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

KALYDECO (ivacaftor), potentiateur sélectif de la protéine CFTR

Progrès thérapeutique important dans la prise en charge de la mucoviscidose chez les enfants de 2 ans et plus, pesant moins de 25 kg, porteurs de mutations de classe III du gène CFTR

L'essentiel

- ▶ KALYDECO 50 et 75 mg, a l'AMM dans le traitement des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.
- ▶ Son efficacité a été démontrée chez les enfants âgés de 6 ans et plus, porteurs de ces mutations, notamment en termes d'amélioration du VEMS à court et moyen termes. Les conséquences de ces résultats sur l'évolution des patients sont inconnues mais il semble que les lésions pulmonaires établies ne puissent pas guérir. En l'absence de données de morbi-mortalité à long terme, l'intérêt du médicament dans la prise en charge globale de la maladie et son évolution reste à démontrer.
- ▶ Le profil de sécurité est comparable chez les enfants et les adolescents à celui observé chez les adultes.

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), qui améliore modestement la fonction respiratoire et le nombre d'exacerbations nécessitant une antibiothérapie et dont l'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 (avec des produits de courte durée d'action) avant le début de la séance de kinésithérapie, afin d'améliorer le drainage bronchique.
 - 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, 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 de la mucoviscidose qui peut être prescrit d'emblée aux enfants âgés de 2 à 5 ans porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R. La durée de traitement optimale n'est pas connue.

Données cliniques

Dans une étude ouverte qui a étudié la tolérance et la cinétique de l'ivacaftor, les données cliniques disponibles (VEMS, taille, poids, IMC) sont issues d'analyses descriptives. L'efficacité de l'ivacaftor était évaluée en tant que critères secondaires ou tertiaires. A 24 semaines, on observe par rapport à l'inclusion:

- une réduction des taux de chlorure sudoral (n=25/34) : -46,86 mmol/l [-57,67 ; 36,05].
- une augmentation du poids (n=33/34) : 1,36 kg [1,16 ; 1,56].
- une augmentation de la taille (n=32/34) : 3,3 cm [2,84 ; 3,68].
- une augmentation de l'IMC (n=32/34) : 0,32 kg/m² [0,13 ; 0,51].

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

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

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

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

Conditions particulières de prescription

- Médicament orphelin
- Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle
- Prescription réservée à certains spécialistes (médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose).
- Délivrance réservée à certains spécialistes
- Médicament d'exception

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par KALYDECO 25 et 50 mg est important chez les enfants de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg.
- Comme chez les patients de 6 ans et plus, KALYDECO apporte une amélioration du service médical rendu importante (de niveau II) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les enfants de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 02 mars 2016 (CT-14863) disponible sur www.has-sante.fr

* 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 collectivité.

** 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 »