



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

3 JUIN 2020

ivacaftor

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

**Première évaluation (25 mg)
Nouvelle indication (50 et 75 mg)**

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des nourrissons âgés d'au moins 6 mois, des jeunes enfants et des enfants pesant de 5 kg à moins de 25 kg atteints de la mucoviscidose porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR mentionnées dans l'AMM.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les enfants âgés d'au moins 6 mois à 1 an et pesant de 5 kg à moins de 25 kg, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR mentionnées dans l'AMM.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge des patients atteints de mucoviscidose nécessite l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire. 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 du médicament

Comme chez l'enfant âgé de 12 mois et plus, KALYDECO (ivacaftor) est un traitement de fond de la mucoviscidose qui doit être prescrit d'emblée aux patients avec mucoviscidose âgés d'au moins 6 mois à 12 mois et pesant de 5 kg à 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*.

La durée de traitement optimale par KALYDECO (ivacaftor) n'est pas connue.

► Recommandations particulières

Compte tenu des caractéristiques du produit et de la complexité de la prise en charge, la Commission rappelle que la prescription de KALYDECO (ivacaftor) est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose et préconise que la prise en charge des patients soit effectuée au sein des centres de référence de la maladie.

Motif de l'examen	Inscription : KALYDECO (ivacaftor) 25 mg Extension d'indication : KALYDECO (ivacaftor) 50 mg et 75 mg
Indication concernée	KALYDECO granulés est indiqué dans le traitement des <u>nourrissons âgés d'au moins 6 mois, des jeunes enfants et des enfants pesant de 5 kg à moins de 25 kg</u> atteints de la mucoviscidose 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 ¹ .
SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une efficacité et d'une tolérance de l'ivacaftor (KALYDECO) chez les enfants âgés d'au moins 6 mois à 1 an similaires à celles déjà évaluées par la Commission chez les enfants âgés de 1 an et plus à moins de 2 ans, reposant sur : <ul style="list-style-type: none"> • les résultats d'une étude de phase III non comparative ayant essentiellement évalué la pharmacocinétique (critère de jugement principal) et la tolérance de l'ivacaftor chez les enfants âgés d'au moins 6 mois à 1 an, • les résultats sur les critères secondaires ou tertiaires biologiques, symptomatiques, de croissance staturo-pondérale et de palatabilité issus d'analyses descriptives exploratoires, • du profil de tolérance de l'ivacaftor qui apparaît acceptable chez les enfants âgés d'au moins 6 mois à 1 an, • du besoin médical identifié en l'absence d'autre traitement ciblant les causes de la maladie, <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le recul limité à 24 semaines de traitement ne permettant pas d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme, <p>la commission de la Transparence considère que KALYDECO (ivacaftor) apporte, comme chez les enfants âgés de plus de 1 an, une amélioration du service médical rendu importante (de niveau II) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les enfants âgés d'au moins 6 mois à 1 an et pesant de 5 kg à moins de 25 kg, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : <i>G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R</i>.</p>
ISP	Comme chez l'enfant âgé de 12 mois et plus, KALYDECO (ivacaftor) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique chez l'enfant âgé d'au moins 6 mois à 12 mois.
Place dans la stratégie thérapeutique	Comme chez l'enfant âgé de 12 mois et plus, KALYDECO (ivacaftor) est un traitement de fond de la mucoviscidose qui doit être prescrit d'emblée aux patients avec mucoviscidose âgés d'au moins 6 mois à 12 mois et pesant de 5 kg à moins de 25 kg, 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.
Population cible	La population cible de KALYDECO dans cette nouvelle tranche d'âge pédiatrique est inférieure à 5 patients en France.
Recommandations	<p>► Conditionnements</p> <p>Les conditionnements en boîte de 56 sachets ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. En effet, la posologie préconise une prise toutes les 12 heures. 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.</p> <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>Médicament d'exception.</p>

¹ Auparavant KALYDECO (ivacaftor) était indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les enfants de **12 mois et plus et pesant de 7 kg** à 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.

La Commission rappelle que la prescription de KALYDECO (ivacaftor) est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose et préconise que la prise en charge des patients soit effectuée au sein des centres de référence de la maladie.

► Demandes de données

Pour rappel dans son avis d'inscription du 2/03/2016, la Commission souhaitait que les données sollicitées pour les patients de 6 ans et plus porteurs d'une mutation de classe III, soient aussi collectées pour les patients âgés de 2 à 5 ans à savoir : « fournir dans le cadre d'une étude exhaustive portant sur tous les patients français traités par KALYDECO (avec notamment leur statut au regard des mutations G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R du gène CFTR), les caractéristiques de l'ensemble des patients traités quel que soit leur âge, et de renseigner l'impact en termes de 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 (ou au maximum annuellement) ;
- le nombre d'exacerbations pulmonaires avant la mise sous traitement par KALYDECO puis tout au long du traitement,
- le nombre d'exacerbations pulmonaires, ayant donné lieu à un traitement antibiotique (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous KALYDECO) ;
- le nombre de surinfections pulmonaires ayant donné lieu à une hospitalisation à domicile ou en établissement (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous KALYDECO) ;
- le nombre d'effet indésirables imputables au traitement et notamment les effets hépatiques.

Cette étude est en cours et sera finalisée fin 2020. Dans son avis du 10 juillet 2019, la Commission avait précisé être intéressée par tout résultat disponible dans cette étude concernant la tranche d'âge de 1 an à 2 ans, ainsi que par les résultats de l'étude de poursuite du traitement sur 96 semaines. De la même façon, la commission sera intéressée par tout résultat disponible dans la tranche d'âge concernée par le présent avis, soit de 6 mois à moins de 1 an.

Il s'agit d'une demande d'inscription dans une extension d'indication pédiatrique de KALYDECO (ivacaftor) 50 mg et 75 mg, granulé en sachet sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés aux collectivités dans le traitement de la mucoviscidose chez les **nourrissons âgés d'au moins 6 mois**², des jeunes enfants et des enfants **pesant de 5 kg** à moins de 25 kg atteints de la mucoviscidose 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*.

De plus, le laboratoire sollicite aussi l'inscription d'un nouveau dosage à 25 mg d'ivacaftor pour KALYDECO, granulé en sachet, adapté à l'utilisation pédiatrique.

Concernant l'historique des évaluations de la Commission de KALYDECO (ivacaftor) dans la mucoviscidose en pédiatrie :

- Dans les avis du 07/11/2012 (inscription) puis du 05/11/2014 (extension d'indication), KALYDECO (ivacaftor) sous forme de comprimé dosé à 150 mg a obtenu un SMR important et une ASMR II dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de **6 ans et plus, et pesant 25 kg et plus**, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR précitées.
- Dans l'avis du 2 mars 2016 (inscription), les spécialités KALYDECO (ivacaftor) 50 mg et 75 mg ont obtenu chez **les enfants de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg** un SMR important et une ASMR II comme chez les enfants âgés de 6 ans et plus, dans la prise en charge.
- Dans l'avis du 10/07/2019 (extension d'indication), les spécialités KALYDECO (ivacaftor) 50 mg et 75 mg ont obtenu chez les **enfants de 12 mois et plus et pesant de 7 kg à moins de 25 kg**, un SMR important et une ASMR II comme chez les enfants âgés de plus de 2 ans, dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose.

La présente évaluation concerne les **nourrissons âgés d'au moins 6 mois jusqu'à 12 mois, pesant de 5 kg à moins de 25 kg**, atteints de la mucoviscidose et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : *G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* ou *S549R*.

Pour rappel, KALYDECO (ivacaftor) 150 mg, comprimé est aussi indiqué dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 18 ans et plus porteurs d'une mutation *R117H* du gène CFTR, pour laquelle le laboratoire n'a, à ce jour, pas sollicité de prise en charge ; ainsi qu'en association avec SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) 100 mg/150 mg comprimés, dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, 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*^{3,4} (avis du 13/05/2020, SMR important, ASMR IV chez les homozygotes, ASMR III chez les hétérozygotes).

² Le libellé antérieur de l'indication de KALYDECO (ivacaftor) 50 et 75 mg était le traitement de la mucoviscidose chez les enfants de **12 mois** et plus et pesant de **7 kg** à 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*.

³ KALYDECO (ivacaftor) 150 mg comprimé et SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) sont en cours d'évaluation par la commission dans cette indication.

⁴ Une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est en cours d'élaboration pour KALYDECO (ivacaftor), en monothérapie, dans l'indication : « adultes et enfants de plus de 6 ans atteints de mucoviscidose porteurs de l'une des mutations du gène CFTR suivantes : *R117H, A1067, A455E, D110E, D110H, D1152H, D1270N, D579G, E193K, E56K, F1052V, F1074L, G1069R, K1060T, L206W, P67L, R1070Q, R1070W, R117C, R347H, R532Q, R74W, S945L, S977F, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T, 711+3A→G* et *E831X* ».

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« KALYDECO granulés est indiqué dans le traitement des **nourrissons âgés d'au moins 6 mois**², des jeunes enfants et des enfants **pesant de 5 kg à moins de 25 kg** atteints de la mucoviscidose 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*. »

03 POSOLOGIE

« La prescription de KALYDECO est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose. Si le génotype du patient n'est pas connu, un génotypage par une méthode fiable et validée devra être réalisé avant l'instauration du traitement, afin de confirmer la présence d'une mutation entrant dans l'indication sur au moins un allèle du gène CFTR.

Posologie

Enfants âgés de 6 mois et plus (tableau 1 ci-dessous).

Tableau 1. Posologies recommandées chez les patients âgés de 6 mois et plus

Poids corporel	Dose	Dose journalière totale
≥ 5 kg à < 7 kg	25 mg de granulés pris par voie orale toutes les 12 heures avec un repas riche en graisses	50 mg
≥ 7 kg à < 14 kg	50 mg de granulés pris par voie orale toutes les 12 heures avec un repas riche en graisses	100 mg
≥ 14 kg à < 25 kg	75 mg de granulés pris par voie orale toutes les 12 heures avec un repas riche en graisses	150 mg
≥ 25 kg	Se reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP) de KALYDECO comprimés pour plus d'informations	

[...]

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de KALYDECO chez les enfants âgés de moins de 6 mois n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Chaque sachet est à usage unique.

Le contenu de chaque sachet de granulés doit être mélangé avec 5 mL d'aliment semi-liquide ou de liquide adapté à l'âge et ingéré immédiatement et en totalité. L'aliment ou le liquide servant à la préparation du mélange doit être à température ambiante ou inférieure. Si le mélange n'est pas consommé immédiatement, il reste stable pendant une heure et doit donc être ingéré dans ce délai. Le médicament doit être administré immédiatement avant ou après un repas ou une collation riche en graisses.

La consommation d'aliments ou de boissons contenant du pamplemousse ou de l'orange amère doit être évitée durant le traitement. »

04 BESOIN MEDICAL

La mucoviscidose est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive liée à une mutation du gène de la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator), dont la plus fréquente est la mutation *F508del*. Il s'agit d'une maladie génétique grave liée à une altération de la protéine CFTR. En l'absence de protéine CFTR fonctionnelle au niveau des membranes des cellules épithéliales, la sueur est anormalement salée et les sécrétions muqueuses anormalement

visqueuses (responsables de stase, d'obstruction, de surinfection au niveau bronchique et pancréatique exocrine notamment).

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

La colonisation bactérienne pulmonaire survient très tôt dans l'histoire naturelle de la maladie et évolue avec le temps. Elle est responsable de l'altération de la fonction pulmonaire.

Habituellement progressive, la maladie s'exprime souvent tôt dans la petite enfance, parfois dès la naissance. La forme la plus commune associe atteinte respiratoire et atteinte pancréatique exocrine (défaut d'absorption des graisses avec stéatorrhée et/ou constipation, retard de croissance). L'atteinte broncho-pulmonaire est responsable de l'essentiel de la mortalité et de la morbidité.

Les patients atteints de mucoviscidose nécessitent l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire (médecin traitant, centres spécialisés, équipe paramédicale avec kinésithérapeute et infirmière), exerçant dans ou en lien avec un centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose.

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 symptomatique⁵ :

- la prise en charge respiratoire : kinésithérapie, dornase alfa inhalé (qui ne peut être administrée chez des patients de moins de 5 ans), antibiothérapie,
- la prise en charge nutritionnelle et digestive⁶,
- la mise en place d'une prévention optimale des infections pulmonaires respectant le calendrier vaccinal,
- l'éducation thérapeutique des patients.

La mucoviscidose fait l'objet d'un dépistage néonatal systématique depuis 2002⁷. Dès le diagnostic posé, il est préconisé d'évaluer la fonction pancréatique par l'élastase-1 fécale. En cas d'insuffisance, un traitement substitutif à base d'enzymes pancréatiques ainsi qu'une supplémentation en vitamines liposolubles et en chlorure de sodium sont instaurées dès le plus jeune âge. Comme pour l'ensemble des patients, les infections respiratoires doivent être prises en charge et traitées sans tarder selon des protocoles spécifiquement établis pour les patients atteints de mucoviscidose. La kinésithérapie respiratoire est instaurée dès les premiers mois, de façon régulière.

KALYDECO (ivacaftor) 50 mg et 75 mg, granulé en sachet est un traitement de fond de la mucoviscidose qui doit être prescrit d'emblée aux patients avec mucoviscidose âgés de 12 mois et plus et pesant de 7 kg à 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*. La forme comprimé dosé à 150 mg est adaptée à l'utilisation chez le patient âgé de 6 ans et plus. La durée de traitement optimale n'est pas connue (il s'agit probablement d'un traitement à vie).

Chez les patients âgés de 6 mois à 12 mois, il n'existe pas d'autre médicament que KALYDECO (ivacaftor) ciblant les anomalies fonctionnelles de la protéine CFTR des patients porteurs des mutations *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R*.

⁵ Filière Muco CFTR. Protocole national de soins de la mucoviscidose. Juillet 2017. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf

⁶ Farrell PM et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. J Pediatr 2001; 107:1-13.

⁷ HAS. Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement. Janvier 2009. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/rapport_depistage_neonatal_systematique_de_la_mucoviscidose_en_france.pdf

Il existe un besoin médical non couvert à disposer d'un traitement médicamenteux dans le traitement de la mucoviscidose chez les nourrissons âgés de plus de 6 mois à moins de 12 mois et pesant plus de 5 kg.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Il n'existe à ce jour aucun autre traitement améliorant la fonction de la protéine CFTR chez les patients âgés de 6 mois à moins de 12 mois et pesant de 5 kg à moins de 25 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.

05.2 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 âgés de 6 mois à moins de 12 mois et pesant de 5 kg à moins de 25 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.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne, Royaume-Uni, USA	Oui	Celle de l'AMM
Belgique, Espagne, Italie, Pays-Bas	En cours	Celle de l'AMM

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	7 novembre 2012 (Inscription KALYDECO 150 mg, comprimé)
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> .

Date de l'avis (motif de la demande)	5 novembre 2014 (Extension d'indication KALYDECO 150 mg, comprimé)
Indication	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 <i>CFTR</i> suivantes : <i>G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R</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 l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène <i>CFTR</i> suivantes : <i>G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R</i>

Date de l'avis (motif de la demande)	5 novembre 2014 (Inscription d'un nouveau conditionnement sous forme de plaquette thermoformée : KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé, plaquette thermoformée)
Indication	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 <i>CFTR</i> suivantes : <i>G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R</i> .
SMR	Important
ASMR	ASMR V

Date de l'avis (motif de la demande)	2 mars 2016 (Inscription KALYDECO 50 mg et 75 mg, granulés en sachet)
Indication	Traitement des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène <i>CFTR</i> suivantes : <i>G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R</i> .
SMR	Important
ASMR	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 <i>CFTR</i> suivantes : <i>G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R</i> .

Date de l'avis (motif de la demande)	10 juillet 2019 (Extension d'indication KALYDECO 50 mg et 75 mg, granulés en sachet)
Indication	Traitement de la mucoviscidose chez les enfants de 12 mois et plus et pesant de 7 kg à moins de 25 kg, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène <i>CFTR</i> suivantes : <i>G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R</i> .

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une efficacité et d'une tolérance de l'ivacaftor (KALYDECO) chez les enfants âgés de 12 mois à moins de 2 ans similaires à celles déjà évaluées par la Commission chez les enfants de 2 ans et plus, reposant sur : <ul style="list-style-type: none"> ▪ les résultats d'une étude de phase III non comparative ayant essentiellement évalué la pharmacocinétique (critère de jugement principal) et la tolérance de l'ivacaftor chez les enfants de moins de 2 ans, ▪ les résultats sur les critères secondaires ou tertiaires biologiques, symptomatiques et de croissance staturopondérale (variations du taux de chlorure sudoral moyen, taille, poids, IMC, marqueurs pancréatiques et intestinaux) issus d'analyses descriptives exploratoires de cette étude, ▪ du profil de tolérance de l'ivacaftor qui apparaît acceptable chez les enfants de 12 mois jusqu'à 2 ans, - du recul limité à 24 semaines de traitement ne permettant pas d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme, - du besoin médical identifié en l'absence d'autre traitement ciblant les causes de la maladie, <p>la Commission considère que KALYDECO apporte, comme chez les enfants âgés de plus de 2 ans, une amélioration du service médical rendu importante (de niveau II) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les enfants de 12 mois à moins de 2 ans pesant de 7 kg à moins de 25 kg, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène <i>CFTR</i> suivantes : <i>G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R</i>.</p>

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de KALYDECO (ivacaftor) 50 mg et 75 mg dans l'extension d'indication et la demande d'inscription du dosage à 25 mg d'ivacaftor de KALYDECO repose sur une étude de phase III, non comparative, ARRIVAL (VX15-770-124) dont l'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique (critère de jugement principal), l'efficacité (critères secondaires et tertiaires non hiérarchisés) et la tolérance de l'ivacaftor et qui a inclus des nourrissons atteints de mucoviscidose âgés de **6 mois à moins de 12 mois** et pesant plus de 5 kg à 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*.

Il s'agit de la même étude qui avait étayé la demande d'inscription dans l'extension d'indication chez l'enfant **de plus de 12 mois jusqu'à 24 mois**, et pesant plus de 7 kg et moins de 25 kg, évaluée dans l'avis du 10 juillet 2019⁸. Pour rappel, les résultats d'efficacité ont montré, sur une cohorte de 19 patients appartenant à cette tranche d'âge, que le taux de chlorure sudoral moyen a diminué au cours des 24 semaines de traitement, reflet d'une amélioration de la fonction du canal *CFTR* (critère de jugement secondaire d'efficacité). A l'instauration, le taux de chlorure sudoral moyen a été de 104,1 mmol/l (n=14) versus 33,8 mmol/l (n=14) à la fin de l'étude, avec une valeur < 30 mmol/l pour 9 enfants. Les autres critères de jugement d'efficacité, à savoir les indicateurs de croissance sont restés normaux durant l'étude, une amélioration des marqueurs pancréatiques et d'un marqueur de l'inflammation intestinale a été observée.

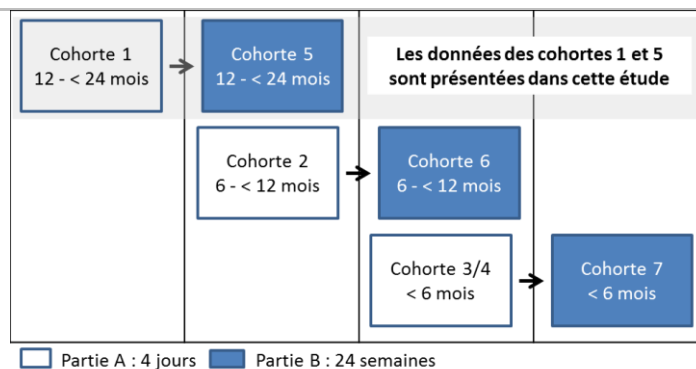
Seuls les résultats relatifs à l'extension d'indication dans la nouvelle tranche d'âge de 6 mois à moins de 12 mois sont présentés ci-après.

⁸ Rosenfeld M, Wainwright CE, Higgins M, et al. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a *CFTR* gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. *Lancet Respir Med.* 2018;6(7):545-53.

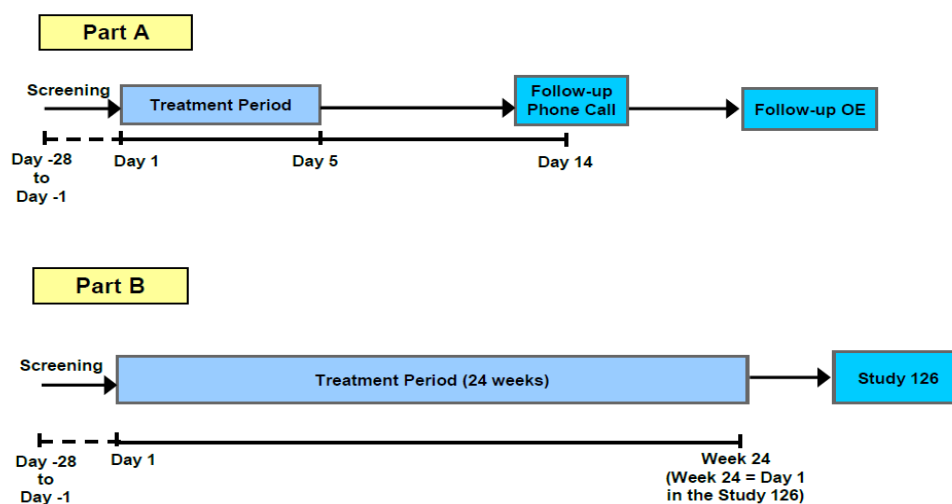
08.1 Efficacité

8.1.1 Etude de phase III non comparative

Référence	Etude VX15-770-124 (ARRIVAL)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : : NCT02725567
Objectif principal de l'étude	Evaluer la tolérance, la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamie (PD) de l'ivacaftor chez les patients atteints de mucoviscidose et porteurs d'une mutation de défaut de régulation du gène CFTR et âgés de moins de 24 mois à l'instauration du traitement.
Type de l'étude	Etude de phase III, multicentrique, internationale, non comparative , en ouvert, réalisée en deux parties (A sur 4 jours et B sur 24 semaines)
Date et durée de l'étude	Début de l'étude : 25 août 2016 Début du recrutement pour la cohorte 2 (1 ^{er} patient inclus) : 22 mai 2017 Date de l'extraction des données pour cette analyse des cohortes des patients de 6 mois à 12 mois (cohortes 2 et 6) : 26 juillet 2018 L'étude est encore en cours. Etude conduite dans 20 centres dans 4 pays (Australie, Etats-Unis, Canada, Royaume-Uni)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Garçon ou fille avec un diagnostic confirmé de mucoviscidose, défini par un taux de chlorure sudoral ≥ 60 mmol/l (mesurée par iontophorèse quantitative à la pilocarpine) ou la présence de deux mutations responsables de la mucoviscidose). - Présence d'une des 10 mutations du gène CFTR sur au moins l'un des deux allèles (<i>G551D</i>, <i>G178R</i>, <i>S549N</i>, <i>S549R</i>, <i>G970R</i>, <i>S549R</i>, <i>G551S</i>, <i>G1244E</i>, <i>S1251N</i>, <i>S1255P</i> ou <i>G1349D</i>). Les patients porteurs d'une mutation <i>R117H</i> étaient admissibles dans les régions où ivacaftor était approuvé chez les patients de 2 à 5 ans porteurs d'une mutation <i>R117H-CFTR</i> (Etats-Unis). - Patients âgés de 0 à <24 mois au jour 1 ; les patients ayant terminé la partie A et âgés de ≥ 24 mois le jour 1 de la partie B n'étaient pas admissibles à s'inscrire à la partie B.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents pathologiques qui selon l'investigateur, pourraient perturber les résultats de l'étude ou générer un risque supplémentaire lors de l'administration du traitement à l'étude. - Infection aiguë des voies respiratoires basses ou hautes, exacerbation pulmonaire, ou un changement de traitement (incluant les antibiotiques) pour pathologie pulmonaire dans les 4 semaines précédant J1. - Colonisation bactérienne par des micro-organismes associés à un déclin plus rapide de la fonction pulmonaire (<i>Burkholderia cenocepacia</i>, <i>Burkholderia dolosa</i>, <i>Mycobacterium abscessus</i>). - Anomalies de la fonction hépatique, ou antécédent de taux élevé cliniquement pertinent (supérieur à 2 fois la limite normale supérieure LNS) d'au moins l'un des paramètres suivants : ASAT, ALAT, gamma-GT, PAL et bilirubine totale (excluant l'hyperbilirubinémie néonatale).
Principaux critères d'exclusion post-randomisation.	Sans objet.
Schéma de l'étude	Au total, 7 cohortes étaient prévues pour 3 différents groupes d'âge :



L'inclusion dans les cohortes successives était conditionnée aux résultats de la partie A et des cohortes les plus âgées.



OE: ophthalmologic examination

Tous les patients ayant terminé la période de traitement de 24 semaines de la partie B étaient éligibles au traitement en ouvert de l'étude d'extension (étude 126). Les patients ayant terminé la période de traitement de 24 semaines dans la partie B mais non inclus dans l'étude d'extension 126 et les patients ayant interrompu prématurément le traitement de l'étude pouvaient être inclus dans un groupe d'observation de l'étude 126. Le présent avis concerne la cohorte de patients âgés de 6 mois à 12 mois.

Traitements étudiés

La partie A a été conçue pour évaluer la tolérance et caractériser la PK de l'ivacaftor à l'état d'équilibre et pour confirmer la pertinence des doses (ou l'ajustement si nécessaire) pour la partie B. La partie B a été conçue pour évaluer la tolérance, la PK/PD et l'efficacité de l'ivacaftor.

Partie A : les doses d'ivacaftor étaient fonction du poids corporel : 25 mg : 5 à <7 kg et 50 mg : 7 à <14 kg. L'ivacaftor a été administré toutes les 12 heures pendant 3 jours (soit 7 doses au total).

Partie B : les patients recevaient les doses d'ivacaftor en fonction du poids corporel au jour 1, puis 50 mg d'ivacaftor pour le reste des 24 semaines. L'ivacaftor a été administré toutes les 12 heures sur la période des 24 semaines. La dose d'ivacaftor a été réévaluée à chaque visite d'étude, en fonction du poids corporel et ajustée si nécessaire.

Une durée de traitement de 24 semaines a été utilisée dans l'analyse primaire.

Traitements concomitants :

Pour tous les patients inclus dans les parties A et/ou B, il a été recommandé que les patients restent sous leur traitement pour la mucoviscidose au moins 28 jours avant J1 jusqu'à la fin de l'étude.

Critère de jugement principal	Concentration plasmatique de l'ivacaftor et de ses métabolites IVA-M1 et IVA-M6 (population de tolérance ⁹)
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critère de jugement secondaire d'efficacité non hiérarchisé :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation absolue du taux de chlorure sudoral (en mmol/l) à la semaine 24 par rapport à l'instauration. <p><u>Principaux critères de jugement tertiaires d'efficacité non hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation absolue du poids (en kg) et du z-score¹⁰ du poids pour l'âge à la semaine 24 par rapport à l'instauration. - Variation absolue de la taille (en cm) et du z-score de la taille pour l'âge à la semaine 24 par rapport à l'instauration. - Variation absolue du poids pour la taille (en kg/m²) et du z-score du poids pour la taille pour l'âge à la semaine 24 par rapport à l'instauration. - Variation du taux d'élastase-1 fécale à la semaine 24 par rapport à l'instauration. - Variation du taux de trypsine immuno-réactive (TIR) à la semaine 24 par rapport à l'instauration. - Evaluation de la palatabilité de l'ivacaftor selon l'investigateur et les patients à J1.
Taille de l'échantillon	Le nombre de sujets nécessaires calculé était de 5 patients dans la partie A et de 5 patients dans la partie B. Ce calcul se basait sur la population cible disponible et sur des considérations d'analyse pharmacocinétique, et non sur des hypothèses statistiques. L'étude n'a pas été conçue pour détecter un effet significatif du traitement, mais conçue pour une évaluation de dose.
Méthode d'analyse des résultats	<p>L'analyse des critères de jugement était descriptive.</p> <p><u>Populations d'analyse</u></p> <p>Les données individuelles et l'ensemble de données relatives à la disposition des patients proviennent de la population totale, définie séparément dans les parties A et B, comme la population de patients éligibles à l'étude ou ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude.</p> <p>L'ensemble des analyses a été mené dans la partie B, sur la population full analysis set FAS qui correspond aux patients éligibles à l'étude et ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude.</p> <p>Les analyses de tolérance et de PK ont été réalisées dans la population de la tolérance définie séparément dans les parties A et B, comme la population de patients ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude.</p> <p><u>Principaux amendements au protocole</u></p> <p>Dans le protocole version 2.0 du 9 mars 2017, ajout d'un suivi de 24 semaines après la dernière dose dans la partie B pour les patients ayant prématurément arrêté l'étude avant que l'étude d'extension 126 ne soit ouverte à l'inclusion.</p> <p>A noter que les plans d'analyses statistiques ont été actualisés en ajoutant des analyses intermédiaires :</p> <p>Version 2.0 du 8 septembre 2017 : analyse intermédiaire pour les cohortes 1 et 5 ;</p> <p>Version 2.2 du 18 juillet 2018 : analyse intermédiaire pour les cohortes 2 et 6 après que tous les patients de la cohorte 6 aient complété leur visite à la semaine 24.</p>

Résultats :

► Effectifs

Partie A : un total de 6 patients a été inclus dans la population de tolérance. Tous les patients ont terminé les 4 jours de traitement. Parmi ces patients, 1 patient a reçu 25 mg d'ivacaftor (IVA) et 5 patients ont reçu 50 mg d'ivacaftor.

Partie B : un total de 11 patients a été inclus dans la population FAS dont 3 ont participé à la fois à la partie A et la partie B. Tous les patients ont terminé les 24 semaines de traitement. À J1 de la partie B tous les patients pesaient moins de 14 kg (de 7,8 à 10,7 kg) et ont donc reçu 50 mg d'ivacaftor. Les patients ont ensuite continué à recevoir la dose de 50 mg d'ivacaftor pour le reste du suivi de 24 semaines.

⁹ Population de patients ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude

¹⁰ Les z-scores ont été calculés en utilisant les normes de croissance de l'enfant âgé de 0 à 24 mois de l'OMS (Organisation mondiale de la santé) Erreur ! Signet non défini.

Tableau 1 : Disposition des patients

Disposition des patients	IVA 25 mg n (%)	IVA 50 mg n (%)	Total n (%)
Partie A (Cohorte 2)			
Population totale	1	5	6
Population de tolérance	1	5	6
Traitement complété	1	5	6
Partie A complétée	1	5	6
Prolongation pour la partie B	1	2	3
Partie B (Cohorte 6)			
Population totale	-	11	11
Population de tolérance	-	11	11
Population FAS (<i>Full analysis set</i>)	-	11	11
Traitement complété	-	11	11

Au cours de l'étude, 3 déviations au protocole ont été identifiées, sans impact en termes d'interprétation des données.

▮ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Partie A : la majorité des patients (5/6) avait une mutation *G551D*, à l'exception de 1 patient qui avait une mutation *R117H*. Le génotype le plus répandu (5/6) était *G551D/F508del*.

Partie B : la majorité (10/11) des patients avait une mutation *G551D* (génotype majoritaire : *G551D/F508del*) à l'exception d'un patient qui avait une mutation *G178R/ F508del*.

A l'instauration, les paramètres poids, taille et IMC étaient normaux.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion

	Partie A (cohorte 2)			Partie B (cohorte 6)
	IVA 25 mg N= 1	IVA 50 mg N= 5	Total N= 6	IVA 50 mg N= 11
Sexe n				
Féminin	1	4	5	9
Âge à l'instauration (mois)				
Moyenne (ET)	6,0 (-)	8,0 (1,9)	7,7 (1,9)	8,4 (1,4)
Médiane	6,0	7,0	7,0	8,0
Min ; Max	6 ; 6	6 ; 10	6 ; 10	6 ; 11
Génotype, n				
<i>G551D/F508del</i>	1	4	5	9
<i>R117H/C1021_1022DUTC</i>	0	1	1	0
<i>G551D/S108F</i>	0	0	0	1
<i>G178R/F508del</i>	0	0	0	1
Poids (kg)				
Moyenne (ET)	6,7 (-)	7,9 (0,6)	7,7 (0,7)	8,9 (1,0)
Médiane	6,7	7,9	7,7	8,6
Min ; Max	6,7 ; 6,7	7,1 ; 8,8	6,7 ; 8,8	7,8 ; 10,7
Taille (cm)				
Moyenne (ET)	67,8 (-)	71,9 (2,4)	71,2 (2,7)	72,5 (2,6)
Médiane	67,8	71,0	70,7	72,0
Min ; Max	67,8 ; 67,8	69,9 ; 76,0	67,8 ; 76,0	68,4 ; 78,0
IMC (kg/m²)				
Moyenne (ET)	14,6 (-)	15,0 (0,7)	15,1 (0,7)	16,8 (1,2)
Médiane	14,6	15,2	15,1	16,8
Min ; Max	14,6 ; 14,6	14,3 ; 16,2	14,3 ; 16,2	14,4 ; 18,65

Partie A : population de tolérance ; Partie B : population FAS

NB= Les caractéristiques des patients ont été mesurées à l'instauration définie comme la mesure la plus récente avant la première dose de l'étude. Les z-scores ont été calculés en utilisant les normes de croissance de l'enfant âgé de 0 à 24 mois de l'organisation mondiale de la santé.

► **Critère de jugement principal évalué par l'investigateur : résultats de pharmacocinétique (population de tolérance)**

Les concentrations plasmatiques moyennes de l'ivacaftor, et de ses métabolites (IVA-M1 et IVA-M6) observées dans la partie A (sur 4 jours) et la partie B (sur 24 semaines) étaient similaires et cohérentes avec celles observées précédemment dans les autres populations étudiées antérieurement. Les concentrations des métabolites étaient comparables d'une visite à l'autre, et étaient cohérentes avec le profil attendu de l'ivacaftor à l'état d'équilibre.

► **Critère de jugement secondaire non hiérarchisé évalué par l'investigateur : variation absolue du taux de chlorure sudoral à 24 semaines par rapport à la valeur initiale (population FAS)**

Par rapport à l'instauration, le taux de chlorure sudoral a diminué dès la 2^{ème} semaine et cette baisse s'est maintenue tout au long des 24 semaines de traitement. La variation absolue moyenne (ET) a été de -52,6 (16,4) mmol/l (n=9) à la semaine 2 et -58,6 (16,5) mmol/l (n=6) à la semaine 24. Le taux moyen (ET) de chlorure sudoral à la fin de l'étude était de 43,1 (19,8) mmol/l (n=6) (Population FAS, n =11 patients ayant reçu au moins une dose d'ivacaftor dans la partie B). Ces résultats ont un caractère exploratoire compte tenu de la méthodologie de l'étude non comparative.

Tableau 3 : Variation absolue du taux de chlorure sudoral (Population FAS) – Partie B / cohorte 6

Visites	IVA 50 mg N=11	
	Taux de chlorure sudoral (mmol/l)	Variation absolue depuis l'instauration (mmol/l)
A l'instauration		
n	11	NA
Moyenne (ET)	101,5 (9,8)	NA
Médiane	106,0	NA
Min ; max	85,5 ; 111,5	NA
Semaine 2		
n	9	9
Moyenne (ET)	48,9 (16,8)	-52,6 (16,4)
Médiane	46,0	-47,5
Min ; max	29,0 ; 81,5	-77,0 ; -30,0
Semaine 12		
n	7	7
Moyenne (ET)	43,2 (26,2)	-57,1 (20,2)
Médiane	30,0	-62,5
Min ; max	25,5 ; 85,5	-79,0 ; -25,5
Semaine 24		
n	6	6
Moyenne (ET)	43,1 (19,8)	-58,6 (16,5)
Médiane	38,8	-62,3
Min ; max	24,0 ; 80,5	-73,5 ; -31,0

► **Autres critères de jugement tertiaires**

A l'instauration, les z-scores du poids et de la taille moyens étaient normaux pour l'âge et étaient maintenus tout au long de l'étude.

L'élastase est sécrétée par le pancréas et n'est pas dégradée le long du tube digestif aussi sa concentration dans les selles permet un test diagnostique fiable de la fonction pancréatique chez les patients atteints de mucoviscidose¹¹. Ce test est utilisé dès les 1^{ères} semaines de vie car l'atteinte pancréatique se manifeste plus tôt que les lésions pulmonaires. Un **taux d'élastase-1 fécale** <200 µg/g est le témoin d'une insuffisance pancréatique exocrine. Les résultats de l'étude ont mis en évidence une augmentation du taux d'élastase-1 fécale dès la 2^{ème} semaine qui s'est maintenue jusqu'à la 24^{ème} semaine. Le taux moyen (ET) d'élastase-1 fécale à l'instauration était de 119,6 µg/g (199,1) et était de 291,3 µg/g (170,5) à la 24^{ème} semaine. La variation absolue moyenne (ET) par

¹¹ Ratjen F, Hug C, Marigowda G et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(7):557-67.

rapport à l'instauration a été de 159,3 µg/g (154,4). Les valeurs de l'élastase-1 fécale à l'instauration et à la semaine 24 de l'étude étaient disponibles pour 9 patients :

- pour 7/9 enfants insuffisants pancréatiques à l'instauration (<200 µg/g) (à noter que 6 avaient un taux d'élastase-1 fécale <50 µg/g) :
 - 5/7 enfants présentaient une valeur >200 µg/g à la fin de l'étude correspondant à une fonction pancréatique normale,
 - 2/7 enfants maintenaient une valeur ≤200 µg/g,
- les 2/9 enfants qui avaient une fonction pancréatique normale à l'instauration (>200 µg/g) ont maintenu une fonction pancréatique suffisante.

Les résultats de **trypsine immunoréactive** (TIR) ont mis en évidence une diminution rapide du taux à la 2^{ème} semaine puis une stabilisation jusqu'à la 24^{ème} semaine. La variation absolue moyenne (ET) par rapport à l'instauration a été de -406,2 ng/mL (363,3) soit une réduction de 36%.

La lipase et l'amylase sont élevées lors d'inflammation ou de souffrance pancréatique. A l'instauration, tous les enfants avaient des valeurs élevées de lipase et la moitié avait des valeurs élevées d'amylase en étant tous asymptomatiques sur le plan digestif. Les résultats de l'étude ont mis en évidence une rapide diminution des taux de lipase et d'amylase au cours du traitement par ivacaftor dans les parties A et B.

Dans la partie A, la diminution de lipase et d'amylase a été observée entre l'instauration et J5 (respectivement avec une variation absolue moyenne de -264,6 U/L et -11,0 U/L).

Dans la partie B, la diminution des taux de lipase et d'amylase a été observée à partir de la 2^{ème} semaine, puis les valeurs se sont stabilisées jusqu'à la 24^{ème} semaine (respectivement avec une variation absolue moyenne par rapport à l'instauration de -240,9 U/L et -21,9 U/L).

Pour la majorité des patients, le **taux de calprotectine fécale** a rapidement diminué au cours des 2 1^{ères} semaines, puis cette diminution s'est poursuivie tout au long des 24 semaines de traitement. La variation absolue moyenne (ET) par rapport à l'instauration a été de -47,0 µg/g (127,7), soit une réduction de 40%.

La palatabilité du traitement a été étudiée à J1 et considérée comme acceptable. La totalité des patients a pris la 1^{ère} dose du traitement à l'étude.

08.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude de phase III, non comparative, dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Etude non comparative chez les enfants de 6 mois à 12 mois

Partie A (Cohorte 2)

Les 6 enfants de la cohorte ont terminé les 4 jours de traitement. Au total, 4 enfants ont déclaré des événements indésirables (EI) dont 1 enfant ayant reçu la dose de 25 mg et 3 patients ayant reçu la dose de 50 mg. Un seul enfant a rapporté des EI (constipation, vomissement et trouble du sommeil) considérés comme liés au traitement de l'étude par l'investigateur. Aucun EI grave, ni EI ayant mené à l'arrêt du traitement, ni décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

Partie B (Cohorte 6)

L'exposition moyenne (ET) au traitement des 11 enfants inclus a été de 24,3 semaines (0,55), tous les enfants ayant reçu au moins 23 semaines de traitement sur les 24 semaines initialement prévues. Au total, 10 des 11 patients ont rapporté un total de 69 EI dont :

- 2 patients ont rapporté des EI considérés comme liés au traitement de l'étude,

- 3 patients ont rapporté 3 EI graves (EIG), tous considérés comme non liés au traitement à l'étude,
- 1 patient a rapporté un EI ayant mené à une interruption temporaire du traitement (rash d'intensité légère) ; aucun patient n'ayant rapporté d'EI menant à l'arrêt du traitement.

Aucun patient n'est décédé pendant l'étude.

Tableau 4 : Tolérance générale, population de tolérance - Partie B (24 semaines)

	IVA 50 mg N=11 n (%)
Patients ayant rapporté ≥ 1 EI	10 (90,9)
Patients ayant rapporté ≥ 1 EI lié au traitement	2 (18,2)
Patients ayant rapporté ≥ 1 EIG	3 (27,3)
Patients ayant rapporté ≥ 1 EI menant au décès	0
Patients ayant rapporté ≥ 1 EI menant à l'arrêt du traitement	0
Patients ayant rapporté ≥ 1 EI menant à l'interruption du traitement	1 (9,1)

La classe de systèmes d'organes (SOC) la plus fréquemment concernée par les EI rapportés était les infections et infestations (81,8% des patients), suivie des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (63,6%) et des affections gastro-intestinales (54,5%).

Les effets indésirables rapportés chez ≥ 30% des patients ont été : la congestion nasale et la rhinorrhée. La majorité des événements indésirables (73%) a été d'intensité légère à modérée.

Tableau 5 : EI apparus chez ≥ 2 patients, par SOC, population de tolérance - Partie B / cohorte 6

	IVA 50 mg N= 11 n (%)
Patients ayant déclaré ≥1 EI	10
Infections et infestations	9
Infection de l'oreille	2
Maladie pied main bouche	2
Otite moyenne	2
Amygdalite	2
Infection des voies respiratoires supérieures	2
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux	7
Toux	7
Congestion nasale	4
Rhinorrhée	4
Affections gastro-intestinales	6
Vomissements	3
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	5
Érythème fessier	2
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	3
Fièvre	3

Aucun patient n'est décédé au cours de l'étude.

Trois patients ont rapporté des événements indésirables graves, tous jugés non liés au traitement. Il s'agissait : un cas de rash viral (suspecté être un eczéma coxsackium), une toux et une infection virale respiratoire.

Les élévations des transaminases rapportées chez tous les patients (n=11) restaient généralement (pour 10/11 patients) inférieures à 2 fois la limite normale supérieure (LNS). Un patient a rapporté une élévation isolée des ALAT d'environ 3xLNS à la semaine 24. Ce patient a continué le traitement et a été inclus dans l'étude d'extension 126. L'élévation des ALAT s'est résolue à la semaine 2 de l'étude 126 alors que le patient recevait toujours le traitement.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)¹²

Risques importants identifiés	-
Risques importants potentiels	- hépatotoxicité - cataracte - utilisation concomitante de l'ivacaftor avec les inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques puissants du CYP3A
Informations manquantes	- utilisation chez la femme enceinte ou en cours d'allaitement - utilisation chez les enfants âgés de moins de 6 ans

8.3.3 Données issues des PSUR

Aucun nouveau PSUR n'est disponible depuis la dernière évaluation par la commission de la transparence en date du 10 juillet 2019, dans lequel il était indiqué que depuis la 1^{ère} AMM de KALYDECO (31/01/2012, aux Etats-Unis), 7 PSUR ont été finalisés dont les derniers rapports disponibles couvraient la période du 24/01/2015 au 23/01/2017. À la date de soumission du dernier PSUR (30/03/2017), KALYDECO était indiqué dès l'âge de 2 ans en France. Un signal de pharmacovigilance portant sur la pancréatite avait été évalué mais les données disponibles n'ont révélé aucun élément suggérant un lien de causalité entre le traitement par ivacaftor et la pancréatite.

8.3.4 Données issues du RCP

« Au cours de l'étude clinique de phase III en ouvert de 24 semaines de l'ivacaftor menée chez des patients âgés de moins de 24 mois (étude 8), l'incidence de l'augmentation des taux de transaminases (ALAT ou ASAT) > 3, > 5 et > 8 x LSN dans la cohorte de patients âgés de 12 mois à moins de 24 mois était respectivement de 27,8 % (5/18), 11,1 % (2/18) et 11,1 % (2/18). Dans la cohorte de patients âgés de 6 mois à moins de 12 mois, un patient (9,1 %) a présenté une élévation des ALAT > 3 et ≤ 5 x LSN.

Aucun patient n'a présenté d'augmentation de la bilirubine totale.

Le traitement n'a été arrêté chez aucun patient en raison de transaminases élevées. Le traitement par l'ivacaftor a été interrompu chez les deux patients présentant des augmentations des ALAT ou des ASAT > 8 x LSN et a été repris ensuite avec succès (voir la rubrique 4.4 du RCP pour la prise en charge des augmentations des transaminases). »

08.4 Données d'utilisation/de prescription

KALYDECO, commercialisé depuis 2017, n'est pas suffisamment prescrit pour apparaître dans le panel des prescriptions IQVIA en cumul mobile annuel.

08.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de KALYDECO (ivacaftor) 50 et 75 mg dans l'extension d'indication chez l'enfant **de plus de 6 mois jusqu'à 12 mois**, et pesant plus de 5 kg et moins de 25 kg (objet de la présente évaluation) et l'inscription d'un nouveau dosage à 25 mg de KALYDECO (ivacaftor) repose sur une étude de phase III, non comparative. L'objectif de cette étude était d'évaluer la pharmacocinétique (critère de jugement principal), l'efficacité (critères secondaires et tertiaires non hiérarchisés) et la tolérance de l'ivacaftor chez les enfants atteints de la mucoviscidose porteurs d'une mutation de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR. Cette étude ouverte descriptive a comporté deux parties (A et B) d'une durée respective de 4 jours et 24 semaines.

Six patients ont été inclus dans la partie A et ont terminé les 4 jours de traitement. Un patient a reçu 25 mg d'ivacaftor et 5 patients ont reçu 50 mg d'ivacaftor. Un total de 11 patients a été inclus dans

¹² Version 8.4 mai 2019

la partie B dont 3 ont participé à la fois à la partie A et la partie B. Tous les patients ont terminé les 24 semaines de traitement. À J1 de la partie B tous les patients pesaient moins de 14 kg (de 7,8 à 10,7 kg) et ont donc reçu 50 mg d'ivacaftor. Les patients ont ensuite continué à recevoir la dose de 50 mg d'ivacaftor pour le reste du suivi de 24 semaines. La majorité (10/11) des patients avait une mutation *G551D* (génotype majoritaire : *G551D/F508del*) à l'exception d'un patient qui avait une mutation *G178R/F508del*. A l'instauration, les paramètres poids, taille et IMC étaient normaux. L'âge moyen était de 8,4 mois (ET 1,4).

Concernant le critère de jugement principal, les concentrations plasmatiques moyennes de l'ivacaftor, et de ses métabolites (IVA-M1 et IVA-M6) observées dans la partie A (sur 4 jours) et la partie B (sur 24 semaines) étaient similaires et cohérentes avec celles observées précédemment dans les autres populations étudiées antérieurement. Les concentrations des métabolites étaient comparables d'une visite à l'autre, et étaient cohérentes avec le profil attendu de l'ivacaftor à l'état d'équilibre.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Concernant le critère de jugement secondaire d'efficacité, le taux de chlorure sudoral moyen a diminué au cours des 24 semaines de traitement, reflet d'une amélioration de la fonction du canal CFTR. Par rapport à l'instauration, le taux de chlorure sudoral a diminué dès la 2^{ème} semaine et cette diminution s'est maintenue tout au long des 24 semaines de traitement. La variation absolue moyenne (ET) a été de -52,6 (16,4) mmol/l (n=9) à la semaine 2 et -58,6 (16,5) mmol/l (n=6) à la semaine 24. Le taux moyen (ET) de chlorure sudoral à la fin de l'étude était de 43,1 (19,8) mmol/l (n=6) (Population FAS, n =11 patients ayant reçu au moins une dose d'ivacaftor dans la partie B). La méthodologie de l'étude non comparative confère à ces résultats un caractère exploratoire.

Concernant les autres critères de jugement d'efficacité exploratoires, les indicateurs de croissance sont restés normaux durant l'étude, une amélioration des marqueurs pancréatiques et d'un marqueur de l'inflammation intestinale a été observée.

On ne dispose pas de données de qualité de vie.

► Tolérance

Sur le plan de la tolérance, les effets indésirables les plus fréquents rapportés (30%) ont été : la congestion nasale et la rhinorrhée. La majorité des événements indésirables (73%) était d'intensité légère à modérée.

Trois patients ont rapporté des événements indésirables graves, tous jugés non liés au traitement, du type : un cas de rash viral (suspecté être un eczéma coxsackium), une toux et une infection virale respiratoire.

Les élévations des transaminases rapportées chez tous les patients (n=11) restaient généralement (pour 10/11 patients) inférieures à 2 fois la limite normale supérieure (LNS). Un patient a rapporté une élévation isolée des ALAT d'environ 3xLNS à la semaine 24.

► Discussion

Le niveau de preuve de l'efficacité de KALYDECO (ivacaftor) 25 mg, 50 mg et 75 mg granulés en sachet chez les enfants âgés de plus de 6 mois jusqu'à 12 mois est du même ordre que celui précédemment évalué par la Commission chez les enfants de 12 mois et plus. En effet, les données cliniques reposent sur la même étude non comparative de phase III qui a essentiellement évalué la tolérance et la pharmacocinétique de l'ivacaftor ainsi que des données de pharmacodynamie. Les données cliniques/paracliniques disponibles (taux de chlorure sudoral moyen, taille, poids, marqueurs pancréatiques et intestinaux) sont issues d'analyses descriptives, exploratoires compte tenu de la méthodologie de l'étude et du recul limité à 24 semaines de traitement, néanmoins cohérentes avec les données recueillies dans les études réalisées dans les tranches d'âges supérieurs. L'étude de la palatabilité du traitement, considérée comme acceptable, est une donnée importante compte tenu de la tranche d'âge concernée.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, des limites en termes de transposabilité des résultats à plus long terme que 24 semaines et de l'absence d'évaluation de la qualité de vie, l'impact de KALYDECO (ivacaftor) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des enfants âgés de plus de 6 mois jusqu'à 12 mois n'est à ce jour pas démontré. Il n'a pas été fourni de données sur un impact éventuel de KALYDECO (ivacaftor) sur l'organisation des soins.

En conséquence, KALYDECO (ivacaftor) apporte une réponse partielle au besoin de santé médical non couvert identifié.

08.6 Programme d'études

L'étude ARRIVAL actuellement en cours fournira des données chez les patients pédiatriques âgés de moins de 6 mois, en vue d'une extension d'indication en 2020.

L'étude à long terme (étude 126) en cours a pour objectif d'évaluer la tolérance à long terme de l'ivacaftor chez les patients atteints de mucoviscidose, âgés de 6 mois à 12 mois 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*.

Une demande d'extension d'indication pédiatrique en association avec SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) est en cours dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus qui sont homozygotes pour la mutation *F508del* ou qui sont hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène : *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* et *3849+10kbC→T*.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des patients atteints de mucoviscidose nécessite l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire (médecin traitant, centres spécialisés, équipe paramédicale avec kinésithérapeute et infirmière). La prise en charge symptomatique, nécessaire à vie, repose sur 4 types d'interventions complémentaires à visée symptomatique **Erreur ! Signet non défini.** :

- 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 de KALYDECO (ivacaftor) dans la stratégie thérapeutique chez l'enfant âgé de plus de 6 mois à moins de 1 an

Comme chez l'enfant âgé de 12 mois et plus, KALYDECO (ivacaftor) est un traitement de fond de la mucoviscidose qui doit être prescrit d'emblée aux patients avec mucoviscidose âgés d'au moins 6 mois à 12 mois et pesant de 5 kg à moins de 25 kg, 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.

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

010.1 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 de KALYDECO (ivacaftor) chez l'enfant âgé de plus de 6 mois à moins de 1 an et pesant de 5 kg à moins de 25 kg est important.
- ▶ Il n'existe, à ce jour, aucun autre traitement ciblant les causes de la maladie.
- ▶ Les spécialités KALYDECO (ivacaftor) sont des traitements de 1ère intention.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
 - de sa prévalence et sa rareté,
 - du besoin médical non couvert identifié,
 - de l'absence d'impact démontré de KALYDECO (ivacaftor) sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact démontré de KALYDECO (ivacaftor) sur l'organisation des soins,
 - de la réponse partielle au besoin identifié du même ordre que celle observée chez les enfants de tranche d'âge supérieure (absence de données de mortalité mais impact sur la morbidité reposant sur les résultats de critères secondaires et tertiaires d'une étude non comparative sur 24 semaines),
- comme chez l'enfant âgé de 1 an et plus, KALYDECO (ivacaftor) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique chez l'enfant âgé d'au moins 6 mois à 1 an.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KALYDECO (ivacaftor) est important dans l'indication de l'AMM pour le dosage à 25 mg et dans l'extension d'indication de l'AMM pour les dosages à 50 mg et à 75 mg.

La Commission donne un avis favorable à 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 de l'AMM pour le dosage à 25 mg et dans l'extension d'indication de l'AMM pour les dosages 50 mg et 75 mg, et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- d'une efficacité et d'une tolérance de l'ivacaftor (KALYDECO) chez les enfants âgés d'au moins 6 mois à 1 an similaires à celles déjà évaluées par la Commission chez les enfants âgés de 1 an et plus à moins de 2 ans, reposant sur :
 - les résultats d'une étude de phase III non comparative ayant essentiellement évalué la pharmacocinétique (critère de jugement principal) et la tolérance de l'ivacaftor chez les enfants âgés d'au moins 6 mois à 1 an,

- les résultats sur les critères secondaires ou tertiaires biologiques, symptomatiques, de croissance staturo-pondérale et de palatabilité issus d'analyses descriptives exploratoires de cette étude,
 - du profil de tolérance de l'ivacaftor qui apparaît acceptable chez les enfants âgés d'au moins 6 mois à 1 an,
 - du besoin médical identifié en l'absence d'autre traitement ciblant les causes de la maladie,
- et malgré :
- le recul limité à 24 semaines de traitement ne permettant pas d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme,

la commission de la Transparence considère que KALYDECO (ivacaftor) apporte, comme chez les enfants âgés de plus de 1 an, une amélioration du service médical rendu importante (de niveau II) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les enfants âgés d'au moins 6 mois à 1 an et pesant de 5 kg à 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*.

010.3 Population cible

La population cible de KALYDECO (ivacaftor) dans son extension d'indication pour les dosages à 50 et 75 mg et pour l'inscription pour le dosage à 25 mg concerne les enfants âgés d'au moins 6 mois à 12 mois et pesant de 5 kg à 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*.

D'après une extraction du registre français de la mucoviscidose, le nombre de patients de moins de 24 mois ayant une de ces mutations était de 3 patients en 2016.

Estimation

La population cible de KALYDECO (ivacaftor) chez les enfants âgés d'au moins 6 mois à 12 mois et pesant de 5 kg à 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* est inférieure à 5 patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Conditionnements

Les conditionnements en boîte de 56 sachets ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. En effet, la posologie préconise une prise toutes les 12 heures. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception.

La Commission rappelle que la prescription de KALYDECO (ivacaftor) est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose et préconise que la prise en charge des patients soit effectuée au sein des centres de référence de la maladie.

Demandes de données

Pour rappel dans son avis d'inscription du 2/03/2016, la Commission souhaitait que les données sollicitées pour les patients de 6 ans et plus porteurs d'une mutation de classe III, soient aussi collectées pour les patients âgés de 2 à 5 ans à savoir : « fournir dans le cadre d'une étude exhaustive portant sur tous les patients français traités par KALYDECO (avec notamment leur statut au regard des mutations *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R*

du gène *CFTR*), les caractéristiques de l'ensemble des patients traités quel que soit leur âge, et de renseigner l'impact en termes de 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 (ou au maximum annuellement) ;
- le nombre d'exacerbations pulmonaires¹³ 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.

Cette étude est en cours et sera finalisée fin 2020. Dans son avis du 10 juillet 2019, la Commission avait précisé être intéressée par tout résultat disponible dans cette étude concernant la tranche d'âge de 1 an à 2 ans, ainsi que par les résultats de l'étude de poursuite du traitement sur 96 semaines. De la même façon, la commission sera intéressée par tout résultat disponible dans la tranche d'âge concernée par le présent avis, soit de 6 mois à moins de 1 an.

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 3 juin 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>KALYDECO 25 mg, granulé en sachet</u> Boîte de 56 sachets (CIP : 34009 301 951 5 4) <u>KALYDECO 50 mg, granulé en sachet</u> Boîte de 56 sachets (CIP : 34009 300 409 9 7) <u>KALYDECO 75 mg, granulé en sachet</u> Boîte de 56 sachets (CIP : 34009 300 410 0 0)
Demandeur	VERTEX PHARMACEUTICALS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 23/07/2012 Date extension d'indication nourrisson de plus de 6 mois : 09/12/2019 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (8/07/2008) Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle. Renouvellement non restreint. Médicament d'exception.
Code ATC	R07AX02 Autres médicaments de l'appareil respiratoire