



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

30 JUIN 2021

ivacaftor

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

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des **nourrissons âgés d'au moins 4 mois à moins de 6 mois, pesant de 5 kg à moins de 25 kg** atteints de mucoviscidose porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène *CFTR* spécifiée dans le libellé de l'AMM.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge de la mucoviscidose des patients âgés de 4 mois à moins de 6 mois porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène *CFTR* spécifiée dans le libellé de l'AMM.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

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

Place du médicament

Comme chez l'enfant âgé de 6 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 4 mois à moins de 6 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* spécifiées dans l'AMM.

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

| | |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Motif de l'examen | Extension d'indication |
| Indication concernée | KALYDECO granulés est indiqué dans le traitement des nourrissons âgés d'au moins 4 mois , pesant de 5 kg à moins de 25 kg atteints de mucoviscidose 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> ¹ . |
| SMR | IMPORTANT chez les nourrissons âgés d'au moins 4 mois à moins de 6 mois , pesant de 5 kg à moins de 25 kg dans l'indication de l'AMM. |
| ASMR | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une efficacité et d'une tolérance de l'ivacaftor chez les nourrissons âgés d'au moins 4 mois à moins de 6 mois similaires à celles observées chez les enfants âgés d'au moins 6 mois à moins de 1 an reposant sur les résultats d'une étude de phase III non comparative, - du profil de tolérance de l'ivacaftor qui apparaît acceptable, - du besoin médical important dans la prise en charge de la mucoviscidose en l'absence d'autre traitement ciblant les causes de la maladie, relayé par l'association de patients, <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 de l'ivacaftor, - le faible effectif des cohortes de l'étude et l'absence de données comparatives à une cohorte historique par exemple, <p>la Commission considère que KALYDECO (ivacaftor) apporte, comme chez les enfants âgés de plus de 6 mois, une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les nourrissons âgés d'au moins 4 mois à moins de 6 mois, pesant de 5 kg à moins de 25 kg atteints de mucoviscidose 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> |
| ISP | Comme chez l'enfant âgé de 6 mois et plus, KALYDECO (ivacaftor) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique chez le nourrisson âgé d'au moins 4 mois à moins de 6 mois. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | Comme chez l'enfant âgé de 6 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 4 mois à moins de 6 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 <i>CFTR</i> spécifiées dans l'AMM. La durée de traitement optimale par KALYDECO (ivacaftor) n'est pas connue, mais il s'agit probablement d'un traitement à vie. |
| Population cible | La population cible de KALYDECO (ivacaftor) dans la tranche d'âge relative à l'enfant âgé d'au moins 4 mois à moins de 6 mois est inférieure à 5 patients en France. |
| Recommandations | <p>► Conditionnements</p> <p>Les conditionnements de KALYDECO (ivacaftor) en boîte de 56 sachets ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La dose recommandée est de 1 sachet de KALYDECO (ivacaftor) toutes les 12 heures, soit 2 sachets de KALYDECO (ivacaftor) par jour. 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 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* 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.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription dans une extension d'indication pédiatrique de KALYDECO (ivacaftor) 25 mg, 50 mg et 75 mg, granulés en sachet sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités dans le traitement de la mucoviscidose chez les **nourrissons âgés d'au moins 4 mois à moins de 6 mois**, 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 Commission a précédemment évalué KALYDECO (ivacaftor) dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène *CFTR* précitées :

- KALYDECO (ivacaftor) 150 mg, comprimé pelliculé, **chez les patients âgés de 6 ans et plus** avec un SMR important et une ASMR II (avis du 7 novembre 2012 (inscription), puis du 5 novembre 2014 (extension d'indication)),
- KALYDECO (ivacaftor) 50 mg et 75 mg, granulés en sachet **chez les enfants âgés de 2 ans et plus** et pesant moins de 25 kg avec un SMR important et une ASMR II, comme chez les enfants âgés de 6 ans et plus, dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose (avis d'inscription du 2 mars 2016), et 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 2 ans et plus, dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose (avis d'extension d'indication du 10 juillet 2019),
- KALYDECO (ivacaftor) 25 mg, 50 mg et 75 mg, granulés en sachet chez les nourrissons **âgés d'au moins 6 mois** et pesant de 5 kg à 25 kg avec un SMR important et une ASMR II (avis d'extension d'indication du 3 juin 2020 pour les dosages à 50 mg et 75 mg et inscription pour le dosage à 25 mg).

L'ivacaftor potentialise l'activité de la protéine *CFTR* et améliore le transport des ions chlorures en augmentant la probabilité d'ouverture (ou de régulation) du canal *CFTR* à la surface cellulaire.

02 INDICATIONS

« KALYDECO granulés est indiqué dans le traitement des **nourrissons âgés d'au moins 4 mois**², des jeunes enfants et des enfants pesant de 5 kg à moins de 25 kg atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation *R117H*³ du gène *CFTR* ou de l'une des mutations de 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'initiation du traitement, afin de confirmer la présence d'une mutation entrant dans l'indication sur au moins un allèle du gène *CFTR* (voir rubrique 4.1 du RCP). Le variant polythymidique [poly-T] identifié avec la mutation *R117H* doit être déterminé conformément aux recommandations locales.

Posologie

² Le libellé précédent concernait les nourrissons âgés d'au moins 6 mois.

³ Le laboratoire n'a pas sollicité de prise en charge dans cette indication.

La posologie chez les nourrissons âgés d'au moins 4 mois, les jeunes enfants, les enfants, les adolescents et les adultes doit être déterminée conformément au tableau 1.

Tableau 1 : Posologies recommandées chez les patients âgés de 4 mois et plus

| Âge | Poids corporel | Dose | Dose journalière totale |
|--------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 4 mois à moins de 6 mois | ≥ 5 kg | 25 mg de granulés pris par voie orale toutes les 12 heures avec un repas riche en graisses | 50 mg |
| 6 mois et plus | ≥ 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. | |

[...]

Administration concomitante avec les inhibiteurs du CYP3A chez les patients âgés de 4 mois à moins de 6 mois

[...]

Du fait de la variabilité de la maturation des enzymes du cytochrome (CYP) impliquées dans le métabolisme de l'ivacaftor, le traitement par l'ivacaftor n'est pas recommandé en cas d'administration d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A chez les patients âgés de 4 mois à moins de 6 mois, sauf si les bénéfices l'emportent sur les risques. Dans ce cas, la dose recommandée est d'un sachet de 25 mg de granulés deux fois par semaine ou moins fréquemment (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP).

L'intervalle entre deux administrations doit être adapté en fonction de la réponse clinique et de la tolérance (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Populations particulières

[...]

Du fait de la variabilité de la maturation des enzymes du cytochrome (CYP) impliquées dans le métabolisme de l'ivacaftor, le traitement par l'ivacaftor n'est pas recommandé chez les patients âgés de 4 mois à moins de 6 mois présentant une insuffisance hépatique, sauf si les bénéfices l'emportent sur les risques. Dans ce cas, la dose recommandée est d'un sachet (ivacaftor 25 mg) une fois par jour ou moins fréquemment. L'intervalle entre deux administrations doit être adapté en fonction de la réponse clinique et de la tolérance (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'ivacaftor chez les enfants âgés de moins 4 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Les données chez les patients de moins de 6 ans porteurs d'une mutation *R117H* du gène *CFTR* sont limitées. Les données disponibles chez les patients âgés de 6 ans et plus sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 du RCP.

Mode d'administration

Voie orale.

Chaque sachet est à usage unique [...] »

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 symptomatique⁴ :

- la prise en charge respiratoire : kinésithérapie, dornase alfa inhalé (qui ne peut être administrée chez des patients de moins de 5 ans) et antibiothérapie,
- la prise en charge nutritionnelle et digestive⁵,
- 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 2002⁶. 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) est un traitement de fond de la mucoviscidose qui doit être prescrit d'emblée aux patients avec mucoviscidose dès l'âge de 6 mois et plus, et pesant de 5 kg à moins de 25 kg

⁴ Filière Muco *CFTR*. Protocole national de soins de la mucoviscidose. Juillet 2017. Disponible en ligne : https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf

⁵ 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.

⁶ 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.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/rapport_depistage_neonatal_systematique_de_la_mucoviscidose_en_france.pdf

porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène *CFTR* précitées. La durée de traitement optimale n'est pas connue, mais il s'agit probablement d'un traitement à vie.

Chez les patients âgés de 4 mois à moins de 6 mois, il n'existe pas d'autre médicament que KALYDECO (ivacaftor) ciblant les anomalies fonctionnelles de la protéine *CFTR* des patients porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène *CFTR* précitées.

Le besoin médical dans le traitement de fond de la mucoviscidose des enfants âgés de 4 mois à moins de 6 mois n'est actuellement pas couvert. Il existe donc un besoin médical à disposer d'un traitement de la mucoviscidose chez les nourrissons âgés d'au moins 4 mois à moins de 6 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*.

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 d'au moins 4 mois à moins de 6 mois et pesant de 5 kg à moins de 25 kg, atteints de mucoviscidose et porteurs d'une mutation de classe III du gène *CFTR* (*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 : 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 d'au moins 4 mois à moins de 6 mois et pesant de 5 kg à moins de 25 kg, atteints de mucoviscidose et porteurs d'une mutation de classe III du gène *CFTR* (*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

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité KALYDECO (ivacaftor) dispose d'une AMM aux Etats-Unis dont le libellé est le suivant : « KALYDECO is a cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) potentiator indicated for the treatment of cystic fibrosis (CF) in patients age 4 months and older who have one mutation in the CFTR gene that is responsive to ivacaftor based on clinical and/or in vitro assay data. (12.1, 14)

If the patient's genotype is unknown, an FDA-cleared CF mutation test should be used to detect the presence of a CFTR mutation followed by verification with bi-directional sequencing when recommended by the mutation test instructions for use. »

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

| Pays | PRISE EN CHARGE | |
|-------------|------------------|-----------------------------------------------|
| | OUI/NON/EN COURS | Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte |
| Royaume-Uni | Oui | Celle de l'AMM |
| Allemagne | Oui | Celle de l'AMM |
| Pays-Bas | En cours | - |
| Belgique | En cours | - |
| Espagne | En cours | - |
| Italie | En cours | - |

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

| | |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Date de l'avis | Avis du 7 novembre 2012 (inscription KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé) |
| Indication | Traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de la mutation G551D du gène CFTR (mutation CFTR-G551D) |
| SMR | Important |
| Place dans la stratégie thérapeutique | KALYDECO est un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients avec mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs de la mutation G551D du gène CFTR. |
| 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 CFTR-G551D . |

| | |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Date de l'avis | Avis du 5 novembre 2014 (extension d'indication KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé) |
| 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 CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R. |
| SMR | Important |
| 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. |
| 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 |

| | |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Date de l'avis | Avis du 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 par rapport aux autres présentations déjà inscrites. |

| | |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Date de l'avis | Avis du 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 |
| Place dans la stratégie thérapeutique | Compte-tenu des éléments disponibles, KALYDECO représente un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée chez les enfants de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg 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> . La durée de traitement optimale n'est pas connue. |
| 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 | Avis du 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 |
| Place dans la stratégie thérapeutique | KALYDECO est un traitement de fond de la mucoviscidose qui doit être prescrit d'emblée aux patients avec mucoviscidose âgés de 12 mois à moins de 2 ans 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> . La durée de traitement optimale n'est pas connue. |
| ASMR | Compte tenu : <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 |

| | |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>taux de chlorure sudoral moyen, taille, poids, IMC, marqueurs pancréatiques et intestinaux) issus d'analyses descriptives exploratoires de cette étude,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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> |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Date de l'avis | Avis du 3 juin 2020 (inscription KALYDECO 25 mg, granulés en sachet et extension d'indication KALYDECO 50 mg et 75 mg, granulés en sachet) |
| Indication | KALYDECO granulés est indiqué 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 <i>CFTR</i> suivantes : <i>G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R</i> . |
| SMR | Important |
| Place dans la stratégie thérapeutique | KALYDECO est un traitement de fond de la mucoviscidose qui doit être prescrit d'emblée aux patients avec mucoviscidose âgés de 12 mois à moins de 2 ans 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> . La durée de traitement optimale n'est pas connue. |
| 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 <i>CFTR</i> suivantes : <i>G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R</i>.</p> |

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

La demande d'inscription de KALYDECO (ivacaftor) granulés en sachet dans l'extension d'indication pédiatrique chez les nourrissons âgés de 4 mois à moins de 6 mois repose sur une étude de phase III, non comparative, ARRIVAL (VX15-770-124). 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 des nourrissons atteints de mucoviscidose âgés de **4 mois à moins de 6 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 le nourrisson âgé **de 6 mois à moins de 12 mois**, évaluée par la Commission dans l'avis du 3 juin 2020⁷ et dont les principaux résultats sont rappelés ci-après. Seuls les résultats relatifs à l'extension d'indication dans la nouvelle tranche d'âge de 4 mois à moins de 6 mois sont présentés dans le présent avis.

8.1.1 Rappel des principales données d'efficacité précédemment évaluées par la Commission chez les patients âgés de 6 mois à moins de 12 mois

Les résultats d'efficacité ont montré, sur une cohorte de 11 patients appartenant à cette tranche d'âge, que le taux de chlorure sudoral a diminué tout au long 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 101,5 mmol/l (n=11) versus 43,1 mmol/l (n=6) à la fin de l'étude. 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. 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.

8.1.2 Données issues des études cliniques chez les enfants de 4 mois à moins de 6 mois

8.1.2.1 Etude de phase III non comparative (124)

| Référence | Etude 124 ou 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 <i>CFTR</i> 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 5 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 3 (1 ^{er} patient inclus) : 25 septembre 2017 Début du recrutement pour la cohorte 7 (1 ^{er} patient inclus) : 27 décembre 2018 |

⁷ Avis de la Commission de la Transparence de KALYDECO du 03 juin 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18423_KALYDECO_PIC_INS_EI_AvisDef_CT18423&18428.pdf (consulté en ligne le 02 juin 2021).

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--|--|--|----------------------------|----------------------------|--|--|--|----------------------------|----------------------------|--|--|---------------------------|--|
| | <p>Date de fin de l'analyse intermédiaire (dernier patient inclus cohorte 7) : 11 décembre 2019</p> <p>Etude conduite dans 20 centres dans 4 pays (Australie, Etats-Unis, Canada, Royaume-Uni). Les patients de la cohorte 3 étaient inclus dans 6 centres aux Etats-Unis et au Royaume-Uni. Les patients de la cohorte 7 étaient inclus dans 6 centres aux Etats-Unis et au Royaume-Uni, dont 3 centres étaient communs avec ceux de la cohorte 3.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Principaux critères d'inclusion</p> | <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 (mesuré par iontophorèse quantitative à la pilocarpine) ou la présence de deux mutations responsables de la mucoviscidose), - Présence d'une des 9 mutations du gène <i>CFTR</i> sur au moins l'un des deux allèles (<i>G551D</i>, <i>G178R</i>, <i>S549N</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 éligibles dans les régions où l'ivacaftor était approuvé chez les patients de 2 à 5 ans porteurs d'une mutation <i>R117H-CFTR</i>, - Patients âgés de 0 à moins de 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 éligibles pour la partie B, - Pour les cohortes 4 et 7 uniquement (âge <6 mois), l'âge gestationnel devait être ≥ 38 semaines. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Principaux critères de non-inclusion</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Infection aiguë des voies respiratoires basses ou hautes, exacerbation pulmonaire, ou modification de traitement (incluant les antibiotiques) pour la pathologie pulmonaire dans les 4 semaines précédant le premier jour d'administration du traitement de l'étude, - 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>) à l'inclusion, - Anomalies de la fonction hépatique, ou antécédents de taux élevé cliniquement pertinent (supérieur à 2 fois la limite normale supérieure (LNS) d'au moins l'un des paramètres suivants : ASAT, ALAT et bilirubine totale (excluant l'hyperbilirubinémie néonatale) à l'inclusion, - Antécédent de transplantation d'organe ou de greffe hématologique, - Utilisation d'inducteurs ou d'inhibiteurs du cytochrome P4503A au cours de 2 semaines précédant le premier jour d'administration du traitement de l'étude, - Taux d'hémoglobine < 9,5 g/dl à l'inclusion, - Insuffisance rénale chronique de stade ≥ 3. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Schéma de l'étude</p> | <p>Au total, 7 cohortes étaient prévues pour 3 différents groupes d'âge. Le présent avis concerne les cohortes de patients âgés de 0 à 6 mois (cohortes 3 et 7).</p> <table border="1" data-bbox="459 1397 1216 1724"> <tr> <td style="text-align: center;">cohorte 1 12 - < 24 mois</td> <td style="text-align: center;">cohorte 5 12 - < 24 mois</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">cohorte 2 6 - < 12 mois</td> <td style="text-align: center;">cohorte 6 6 - < 12 mois</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">cohorte 3* 3 - < 6 mois</td> <td style="text-align: center;">cohorte 7* 0 - < 6 mois</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">cohorte 4 0 - < 3 mois</td> <td></td> </tr> </table> <p> <input type="checkbox"/> partie A : 4 jours <input checked="" type="checkbox"/> partie B : 24 semaines </p> <p> *les données du présent dossier concernent les enfants : <ul style="list-style-type: none"> • de la cohorte 3 (Partie A) âgés de 3 mois à moins de 6 mois • et de la cohorte 7 (Partie B) âgés de 4 mois à moins de 6 mois </p> | cohorte 1 12 - < 24 mois | cohorte 5 12 - < 24 mois | | | | cohorte 2 6 - < 12 mois | cohorte 6 6 - < 12 mois | | | | cohorte 3* 3 - < 6 mois | cohorte 7* 0 - < 6 mois | | | cohorte 4 0 - < 3 mois | |
| cohorte 1 12 - < 24 mois | cohorte 5 12 - < 24 mois | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | cohorte 2 6 - < 12 mois | cohorte 6 6 - < 12 mois | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | cohorte 3* 3 - < 6 mois | cohorte 7* 0 - < 6 mois | | | | | | | | | | | | | | |
| | | cohorte 4 0 - < 3 mois | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>Part A</p> <p>Screening → Treatment Period → Follow-up Phone Call → Follow-up OE</p> <p>Day -28 to Day -1 Day 1 Day 5 Day 14</p> <p>Part B</p> <p>Screening → Treatment Period (24 weeks) → Study 126 or Follow-up OE*</p> <p>Day -28 to Day -1 Day 1 Week 24 (Week 24 = Day 1 in Study 126)</p> <p>OE: ophthalmologic examination</p> <p>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 pouvaient être inclus dans un groupe d'observation de l'étude 126.</p> |
| <p>Traitements étudiés</p> | <p>La partie A a été conçue pour caractériser la pharmacocinétique de l'ivacaftor à l'état d'équilibre chez les patients âgés de moins de 3 mois à moins de 6 mois 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.</p> <p><u>Partie A :</u> Les doses d'ivacaftor administrées étaient fonction du poids corporel : poids de 5 à < 7 kg : 25 mg, poids de 7 à < 14 kg : 50 mg et poids ≥ 14 à < 25 kg : 75 mg. L'ivacaftor a été administré toutes les 12 heures avec une dose le matin et le soir pendant les 3 premiers jours, et la dernière dose le matin du 4^{ème} jour (soit 7 doses au total).</p> <p><u>Partie B :</u> Afin de s'assurer que l'exposition à l'ivacaftor ne dépasse pas les valeurs cibles de la population adulte (95^e percentile), les patients inclus dans la cohorte 7 devaient être âgés de 4 mois à moins de 6 mois et peser 5 kg ou plus au premier jour de la partie B. Tous les patients recevaient une dose de 25 mg d'ivacaftor toutes les 12 heures le premier jour de la partie B, puis une dose d'ivacaftor en fonction du poids corporel comme décrit ci-dessus à la partie A, toutes les 12 heures pendant 24 semaines. La dose d'ivacaftor a été réévaluée à chaque visite de suivi, en fonction du poids corporel, et ajustée si nécessaire.</p> <p><u>Traitements concomitants :</u> Il a été recommandé que les patients inclus dans les parties A et/ou B restent sous leur traitement pour la mucoviscidose au moins 28 jours avant le premier jour d'administration du traitement de l'étude jusqu'à la fin de l'étude.</p> |
| <p>Critère de jugement principal</p> | <p>Concentration plasmatique de l'ivacaftor et de ses métabolites IVA-M1 et IVA-M6 après 4 jours de traitement (population de tolérance⁸).</p> |
| <p>Critères de jugement secondaires</p> | <p><u>Critère de jugement secondaire d'efficacité non hiérarchisé :</u> Variation absolue du taux de chlorure sudoral à la semaine 24 par rapport à l'instauration.</p> <p><u>Principaux critères de jugement tertiaires d'efficacité non hiérarchisés :</u></p> |

⁸ Population de patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude.
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis version définitive

| | |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Variation absolue du poids, du poids pour la taille et du z-score du poids pour l'âge à la semaine 24 par rapport à l'instauration, - Variation absolue de la taille et z-score de la taille pour l'âge à la semaine 24 par rapport à l'instauration, - Variation absolue de l'indice de clairance pulmonaire à la semaine 24 par rapport à l'instauration, - Variation absolue du taux d'élastase-1 fécale à la semaine 24 par rapport à l'instauration, - Variation absolue du taux de trypsine immuno-réactive (TIR) à la semaine 24 par rapport à l'instauration, - Variation absolue des marqueurs de l'inflammation intestinale à la semaine 24 par rapport à l'instauration, - Evaluation de la palatabilité de l'ivacaftor. |
| Taille de l'échantillon | <p>Le nombre calculé de sujets nécessaires était de 5 patients dans la cohorte 3 (partie A) et de 5 patients dans la cohorte 7 (partie B). Ce calcul a été basé sur la disponibilité de la population cible et sur des considérations d'analyse pharmacocinétique, et non sur des considérations statistiques. Par conséquent, l'étude n'a pas été conçue pour détecter un effet significatif du traitement, mais conçue pour une évaluation de dose.</p> |
| Méthode d'analyse des résultats | <p>L'analyse des critères de jugement était descriptive.</p> <p><u>Populations d'analyse</u> 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. L'ensemble des analyses a été mené dans la partie B, sur la population <i>full analysis set</i> (FAS) qui correspond aux patients éligibles à l'étude et ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude. Les analyses de tolérance et de pharmacocinétique 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> Dans la version 2.0 du 9 mars 2017, ajout d'un suivi ophtalmologique à la semaine 24 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. A noter que les plans d'analyses statistiques ont été actualisés en ajoutant des analyses intermédiaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Version 2.0 du 8 septembre 2017 : analyse intermédiaire pour les cohortes 1 et 5, - 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, - Version 2.3 du 10 décembre 2019 : analyse intermédiaire pour les cohortes 3 et 7 après que tous les patients de la cohorte 7 aient complété leur visite à la semaine 24. |

Résultats :

► **Effectifs**

Partie A :

Au total, 6 patients ont été inclus dans la partie A de l'étude. Tous les patients ont terminé les 4 jours de traitement. Parmi eux, 3 (50%) patients ont reçu une dose de 25 mg d'ivacaftor et 3 (50%) patients ont reçu une dose de 50 mg d'ivacaftor. Aucun patient de la partie A n'a été inclus dans la cohorte 7 car les enfants étaient âgés d'au moins 6 mois au moment de l'inclusion dans la partie B. Néanmoins, un (16,7%) patient a été inclus dans la cohorte 6 (patients âgés de 6 mois à < 12 mois) et 4 (66,7%) patients ont été inclus dans l'étude d'extension 126.

Partie B :

Au total, 6 patients ont été inclus dans la partie B de l'étude. Tous les patients ont terminé les 24 semaines de traitement. Aucun patient n'arrêté prématuré le traitement de l'étude. Six (100%) patients ont poursuivi l'étude 126.

Tableau 2. Effectif des patients de l'étude 124

| | ivacaftor 25 mg n (%) | ivacaftor 50 mg n (%) | Total n (%) |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|
| Partie A (cohorte 3) | | | |
| Population totale | 3 (100) | 3 (100) | 6 (100) |
| Population de tolérance | 3 (100) | 3 (100) | 6 (100) |
| Patient ayant terminé le traitement | 3 (100) | 3 (100) | 6 (100) |
| Patient ayant terminé la partie A | 3 (100) | 3 (100) | 6 (100) |
| Patient inclus dans la partie B | 0 (0) | 1 (33,3) | 1 (16,7) |
| Partie B (cohorte 7) | | | |
| Population totale | 6 (100) | - | 6 (100) |
| Population de tolérance | 6 (100) | - | 6 (100) |
| Population FAS | 6 (100) | - | 6 (100) |
| Patient ayant terminé le traitement | 6 (100) | - | 6 (100) |
| Patient ayant terminé l'étude | 6 (100) | - | 6 (100) |

Une déviation au protocole a été rapportée au cours de la partie B de l'étude : un patient a reçu par erreur 25 mg d'ivacaftor au lieu de 50 mg d'ivacaftor (patient âgé de 6 mois et poids corporel > 7 kg). La bonne dose (50 mg d'ivacaftor) a été administrée une semaine plus tard. Aucun problème de tolérance n'a été identifié.

▮ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Partie A : L'âge moyen des patients était de 4,2 mois (médiane : 4,5 mois). La totalité (n=6, 100%) des patients avait une mutation *G155D*. Le génotype le plus répandu était *G155D/F508del* (n=5, 83,3%). Le poids moyen était de 6,8 kg.

Partie B : L'âge moyen des patients était de 4,3 mois (médiane : 4,0 mois). La majorité (n=5, 83,4%) des patients avait une mutation *G155D*, à l'exception d'un patient qui avait une mutation *R117H*. Le génotype le plus répandu était *G155D/F508del* (n=4, 66,7%). Le poids moyen était de 6,9 kg.

Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion de l'étude 124 (population de tolérance)

| | Partie A (cohorte 3) | | | Partie B (cohorte 7) |
|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|-------------------------|
| | Ivacaftor 25 mg N = 3 | Ivacaftor 50 mg N = 3 | Total N = 6 | Total N = 6 |
| Age à l'inclusion, mois (%) | | | | |
| Moyenne (ET) | 3,3 (0,58) | 5,0 (0,00) | 4,2 (0,98) | 4,3 (0,52) |
| Médiane | 3,0 | 5,0 | 4,5 | 4,0 |
| Min ; max | 3 ; 4 | 5 ; 5 | 3 ; 5 | 4 ; 5 |
| Sexe, n (%) | | | | |
| Homme | 2 (66,7) | 2 (66,7) | 4 (66,7) | 5 (83,3) |
| Femme | 1 (33,3) | 1 (33,3) | 2 (33,3) | 1 (16,7) |
| Génotype, n (%) | | | | |
| <i>G155D/F508del</i> | 2 (66,7) | 3 (100,0) | 5 (83,3) | 4 (66,7) |
| <i>G155D/2789+5G>A</i> | 1 (33,3) | 0 | 1 (16,7) | - |
| <i>R117H/F508del</i> | - | - | - | 1 (16,7) |
| <i>G155D/N1303K</i> | - | - | - | 1 (16,7) |
| Poids, kg | | | | |
| Moyenne (ET) | 5,8 (0,5) | 7,8 (0,5) | 6,8 (1,2) | 6,9 (0,7) |
| Médiane | 6,0 | 8,1 | 6,7 | 6,9 |
| Min ; max | 5,3 ; 6,2 | 7,2 ; 8,1 | 5,3 ; 8,1 | 5,9 ; 7,9 |

| | Partie A (cohorte 3) | | | Partie B (cohorte 7) |
|-----------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|-------------------------|
| | Ivacaftor 25 mg N = 3 | Ivacaftor 50 mg N = 3 | Total N = 6 | Total N = 6 |
| IMC, kg/m² | | | | |
| Moyenne (ET) | 15,41 (1,73) | 17,26 (0,80) | 16,33 (1,58) | 16,19 (1,17) |
| Médiane | 15,23 | 17,47 | 16,80 | 16,25 |
| Min ; max | 13,77 ; 17,22 | 16,38 ; 17,94 | 13,77 ; 17,94 | 14,87 ; 18,16 |
| Taille, cm | | | | |
| Moyenne (ET) | 61,7 (3,8) | 67,2 (0,9) | 64,4 (3,9) | 65,2 (3,4) |
| Médiane | 60,0 | 67,2 | 66,2 | 64,1 |
| Min ; max | 59,0 ; 66,0 | 66,3 ; 68,1 | 59,0 ; 68,1 | 61,2 ; 70,0 |
| Poids pour la taille, percentile | | | | |
| Moyenne (ET) | 30,7 (33,1) | 53,3 (25,2) | 42,0 (29,1) | 30,7 (28,7) |
| Médiane | 26,1 | 56,6 | 41,6 | 25,4 |
| Min ; max | 0 ; 66 | 27 ; 77 | 0 ; 77 | 4 ; 81 |

► Critères de jugement principal

Il n'y avait pas de critère de jugement principal d'efficacité, le critère principal de jugement de cette étude étant pharmacocinétique. Dans la partie A (cohorte 3) et dans la partie B (cohorte 7), les concentrations plasmatiques moyennes de l'ivacaftor (IVA), et de ses métabolites (IVA-M1 et IVA-M6) observées étaient similaires et cohérentes avec celles observées précédemment chez des patients pédiatriques âgés de 6 mois à moins de 6 ans et de plus de 12 ans. Les concentrations des métabolites étaient comparables d'une visite à l'autre et cohérentes avec le profil attendu de l'ivacaftor à l'état d'équilibre.

► Critères de jugement secondaires non hiérarchisés évalués par l'investigateur (population FAS – cohorte 7, partie B)

Le taux moyen (ET) de chlorure sudoral à l'inclusion était de 97,4 (16,4) mmol/l.

Par rapport à l'instauration, le taux de chlorure sudoral a diminué dès la 2^{ème} semaine de traitement et cette baisse s'est maintenue tout au long des 24 semaines de traitement. La variation absolue moyenne (ET) a été de -34,0 (--) mmol/l (n=1) à la semaine 2 et -50,0 (17,3) mmol/l (n=3) à la semaine 24. Le taux moyen (ET) de chlorure sudoral à la fin de l'étude était de 37,7 (2,9) mmol/l (n=3) (population FAS, n=6 patients ayant reçu au moins une dose d'ivacaftor dans la partie B). Les mesures du taux de chlorure sudoral à la semaine 24 n'étaient pas disponibles pour 3 patients sur 6 : pour 1 patient les mesures n'ont pas été collectées, et pour 2 patients les volumes d'échantillons de sueur étaient insuffisants. 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) – cohorte 7, partie B

| Visites | ivacaftor 25 mg N = 6 | |
|-------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| | Taux de chlorure sudoral (mmol/l) | Variation absolue depuis l'instauration (mmol/l) |
| A l'instauration | | |
| n | 6 | NA |
| Moyenne (ET) | 97,4 (16,4) | NA |
| Médiane | 101,0 | NA |
| Min ; max | 75,0 ; 119,5 | NA |
| Semaine 2 | | |
| n | 1 | 1 |
| Moyenne (ET) | 41,0 (--) | -34,0 (--) |
| Médiane | 41,0 | -34,0 |
| Min ; max | 41,0 ; 41,0 | -34,0 ; -34,0 |
| Semaine 12 | | |
| n | 5 | 5 |
| Moyenne (ET) | 36,3 (6,3) | -65,6 (12,0) |
| Médiane | 34,0 | -66,0 |

| Visites | ivacaftor 25 mg N = 6 | |
|-------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| | Taux de chlorure sudoral (mmol/l) | Variation absolue depuis l'instauration (mmol/l) |
| Min ; max | 31,0 ; 46,5 | -81,5 ; -51,0 |
| Semaine 24 | | |
| n | 3 | 3 |
| Moyenne (ET) | 37,7 (2,9) | -50,0 (17,3) |
| Médiane | 36,0 | -41,0 |
| Min ; max | 36,0 ; 41,0 | -70,0 ; -39,0 |

► Critères de jugement tertiaires non hiérarchisés évalués par l'investigateur (population FAS – cohorte 7, partie B)

A l'inclusion, le poids et la taille moyens étaient normaux pour l'âge, bien qu'en dessous des médianes des références de croissance, et se sont améliorés au cours des 24 semaines de traitement. La variation moyenne (ET) du z-score du poids pour l'âge et du z-score de la taille pour l'âge à la semaine 24 par rapport à l'inclusion étaient de 0,82 (0,54) (n=6) et de 0,56 (0,86) (n=6), respectivement.

Aucune évaluation de l'indice de clairance pulmonaire n'a été réalisée dans la cohorte 7.

Une augmentation du taux d'élastase-1 fécale moyenne a été observée à la semaine 2 et s'est maintenue jusqu'à la semaine 24. Le taux moyen (ET) d'élastase-1 fécale à l'inclusion était de 184,0 (190,8) µg/g (n=6) et était de 398,8 (117,5) µg/g (n=4) à la semaine 24. La variation absolue moyenne (ET) par rapport à l'instauration a été de 181,0 (122,9) µg/g (n=4). Un taux d'élastase-1 fécale < 200 µg/g est le témoin d'une insuffisance pancréatique exocrine. Les valeurs de l'élastase-1 fécale à l'instauration et à la semaine 24 de l'étude étaient toutes deux disponibles pour 4 enfants. Parmi les 5 enfants ayant au moins un dosage d'élastase-1 fécale :

- Trois enfants étaient insuffisants pancréatiques à l'instauration (élastase-1 fécale < 200 µg/g). Deux enfants ont eu une valeur > 200 µg/g à la 24^{ème} semaine de traitement et un enfant a présenté une valeur > 200 µg/g à la 12^{ème} semaine de traitement (avec absence de valeur à la semaine 24),
- Deux enfants avaient une fonction pancréatique normale à l'instauration (élastase-1 fécale > 200 µg/g) qui a été maintenue au cours des 24 semaines de traitement.

Le taux de trypsine immunoréactive a diminué progressivement au cours des 24 semaines de traitement. La variation absolue moyenne (ET) à la semaine 24 par rapport à l'instauration a été de -593,8 (402,5) ng/ml (n=4).

Les taux de lipase⁹ étaient élevés à l'instauration et ont rapidement diminué au cours des parties A et B de l'étude. Les taux d'amylase⁸ étaient élevés à l'instauration et sont restés stables au cours des 24 semaines de traitement. Dans la partie A de l'étude, une diminution du taux moyen de lipase a été observé au 5^{ème} jour de traitement et le taux moyen d'amylase est resté stable (n=6 pour chaque paramètre, variation absolue moyenne de -139,83 U/L et -1,2 U/L, respectivement). Dans la partie B de l'étude, une diminution du taux moyen de lipase a été observé à la semaine 2 qui s'est maintenue jusqu'à la semaine 24 et les taux moyens d'amylase sont restés stables au cours des 24 semaines de traitement (n=6 pour chaque paramètre, variation absolue moyenne de -258,67 U/L et -10,3 U/L).

Le taux de calprotectine fécale, marqueur de l'inflammation intestinale, a diminué au cours des 24 semaines de traitement. La variation absolue moyenne (ET) à la semaine 24 par rapport à l'instauration a été de -150,4 (324,43) µg/g (n=4).

La palatabilité du traitement a été évaluée au premier jour de l'étude et a été considérée comme acceptable car l'ensemble (n=6) des patients ont pris les doses de traitement administrées.

⁹ Une augmentation des taux de lipase et d'amylase peut être observée chez les patients atteints de mucoviscidose, celle-ci est le signe d'une inflammation ou de souffrance pancréatique.

08.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans la population concernée par l'extension d'indication.

08.3 Tolérance

8.3.1 Rappel des principales données de tolérance précédemment évaluées par la Commission chez les patients âgés de 6 mois à moins de 12 mois

Sur le plan de la tolérance, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (30%) ont été : la congestion nasale et la rhinorrhée. La majorité des événements indésirables (73%) était d'intensité légère à modérée. Trois patients (sur 11) 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.

8.3.2 Données issues des études cliniques chez les enfants de 4 mois à moins de 6 mois

8.3.2.1 Etude de phase III non comparative (124)

Partie A :

Au total, la totalité des 6 patients ont terminé les 4 jours de traitement de l'étude.

Des événements indésirables (EI) ont été observés chez 3 (50,0%) patients au cours de la période de traitement : 1 (33,3%) patients ayant reçu de l'ivacaftor à la dose de 25 mg et 2 (66,7%) patients ayant reçu de l'ivacaftor à la dose de 50 mg. Aucun EI ayant entraîné la mort ou une interruption ou un arrêt prématuré du traitement n'a été rapporté au cours de l'étude. Un (33,3%) EI grave a été rapporté chez un patient (thrombocytopenie). Aucun des EI n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur. Les EI observés étaient des poussées dentaires, des exacerbations pulmonaires infections et une infection des voies respiratoires supérieures, des sifflements, de l'eczéma et un flush (n=1, 16,7% pour chaque).

Il n'y a eu aucune élévation des transaminases (ALAT et ASAT) et de la bilirubine totale supérieure à 2 fois la limite normale supérieure (LNS), ni aucune élévation de la lipase et de l'amylase, considérées comme un EI.

Partie B :

La durée moyenne (ET) de traitement était de 23,8 (0,56) semaines. Tous les enfants (n=6) ont reçu au moins 23 semaines de traitement. Six (100%) patients ont eu un total de 19 EI. Un EI grave survenu chez un enfant a été considéré par l'investigateur comme non lié au traitement de l'étude (bronchiolite). Les EI rapportés étaient majoritairement d'intensité faible ou modérée. Aucun EI ayant engagé le pronostic vital, ni entraîné la mort ou une interruption ou un arrêt prématuré du traitement n'a été rapporté au cours de l'étude. Les EI les plus fréquents étaient : la toux (n=3, 50,0%), la fièvre et l'infection des voies respiratoires supérieures (n=2, 33,3% chacun).

Des taux de transaminases (ALAT et ASAT) et de bilirubine \leq 1 fois la LNS ont été observés pour tous les patients. Aucun EI en lien avec une élévation des transaminases et de la bilirubine n'a été rapporté.

8.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de KALYDECO (ivacaftor) (version 10.1 du 07 décembre 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

| | |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Risques importants identifiés | - Sans objet |
| Risques importants potentiels | - Hépatotoxicité - Cataracte |
| Informations manquantes | - Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante - Utilisation chez les enfants âgés de moins de 6 ans |

8.3.4 Données issues des PSUR

Le dernier PSUR disponible couvre la période du 24 janvier 2017 au 23 janvier 2020. Durant la période couverte par le dernier PSUR, un signal pour augmentation de la créatine phosphokinase sanguine a été ouvert puis ce signal a été clos en raison de l'absence de lien de causalité entre l'évènement indésirable ayant fait l'objet du signal et l'exposition à KALYDECO (ivacaftor). Une procédure d'évaluation du signal a été démarrée par le PRAC le 29 novembre 2018 et a conclu à l'absence de preuves suffisantes pour établir un lien de causalité entre l'exposition à l'ivacaftor et l'augmentation de CPK.

Aucun nouveau signal n'a été identifié pendant la période couverte par le dernier PSUR.

8.3.5 Données issues du RCP

Ajout de données de sécurité concernant la population pédiatrique à la rubrique « 4.8. Effets indésirables » :

« Population pédiatrique

La sécurité de l'ivacaftor a été évaluée chez 6 patients âgés de 4 mois à moins de 6 mois, 11 patients âgés de 6 mois à moins de 12 mois, 19 patients âgés de 12 mois à moins de 24 mois, 34 patients âgés de 2 à moins de 6 ans, 61 patients âgés de 6 à moins de 12 ans et 94 patients âgés de 12 à moins de 18 ans. La sécurité de l'ivacaftor en association avec tezacaftor/ivacaftor a été évaluée chez 98 patients âgés de 12 à moins de 18 ans.

En général, le profil de sécurité est uniforme chez les enfants âgés de 6 4 mois et plus et est également similaire à celui observé chez les patients adultes.

L'incidence des augmentations des transaminases (ALAT ou ASAT) observées dans les études 2, 5 et 6 (patients âgés de 6 à moins de 12 ans), dans l'étude 7 (patients âgés de 2 à moins de 6 ans) et dans l'étude 8 (patients âgés de 6 à moins de 24 mois) est présentée dans le tableau 3. Dans les études contrôlées contre placebo, l'incidence des augmentations des transaminases était similaire chez les patients traités par l'ivacaftor (15,0 %) et chez les patients recevant le placebo (14,6 %). Dans toutes les populations, les taux de transaminases sont revenus aux valeurs initiales après l'interruption du traitement, et le traitement par l'ivacaftor a pu être repris avec succès dans presque tous les cas où il avait été interrompu temporairement en raison d'une élévation des transaminases (voir rubrique 4.4). Des cas évocateurs d'un rechallenge positif ont été observés. Dans l'étude 7, le traitement par l'ivacaftor a été arrêté définitivement chez un patient. Dans l'étude 8, aucun patient de l'une des cohortes n'a présenté d'augmentation de la bilirubine totale et le traitement n'a été arrêté chez aucun patient en raison de transaminases élevées (voir la rubrique 4.4 pour la prise en charge des augmentations des transaminases).

Tableau 5 : Augmentations des transaminases chez les patients âgés de 6 mois à moins de 12 ans traités par l'ivacaftor en monothérapie

| | n | % de patients avec taux > 3 x LSN | % de patients avec taux | % de patients avec taux |
|----------------|----|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 6 à < 12 ans | 40 | 15,0 % (6) | 2,5 % (1) | 2,5 % (1) |
| 2 à < 6 ans | 34 | 14,7 % (5) | 14,7 % (5) | 14,7 % (5) |
| 12 à < 24 mois | 18 | 27,8 % (5) | 11,1 % (2) | 11,1 % (2) |
| 6 à < 12 mois | 11 | 9,1 % (1) | 0,0 % (0) | 0,0 % (0) |
| 4 à < 6 mois | 6 | 0,0 % (0) | 0,0 % (0) | 0,0 % (0) |

[...] »

8.3.6 Autres informations

Plusieurs études sont en cours :

- L'étude d'extension VX15-770-126 est en cours. L'objectif est d'évaluer la tolérance (objectif principal) et l'efficacité à long-terme (96 semaines) du traitement par ivacaftor chez les patients atteints de mucoviscidose, âgés de moins de 24 mois au moment de l'initiation du traitement et porteurs d'une mutation répondant à l'ivacaftor. Le rapport final d'étude est prévu pour mars 2022,
- L'étude d'efficacité post-autorisation VX15-770-125 est en cours. L'objectif est de comparer la progression de la maladie chez les enfants atteints de mucoviscidose, âgés de 2 à 5 ans lors de l'initiation de KALYDECO (ivacaftor) et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* par rapport à une cohorte appariée n'ayant jamais reçu de traitement par KALYDECO (ivacaftor). Des rapports intermédiaires sont prévus de façon biannuelle depuis 2017 jusqu'au rapport final prévu en décembre 2023.

08.4 Données d'utilisation

KALYDECO (ivacaftor), 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) 25 mg, 50 mg et 75 mg, granulés en sachet dans l'extension d'indication pédiatrique chez les nourrissons âgés de 4 mois à moins de 6 mois 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. Cette étude ouverte descriptive a comporté 2 parties (A et B) d'une durée respective de 4 jours et de 24 semaines.

Partie A :

Six patients ont été inclus dans la partie A et ont terminé les 4 jours de traitement. Trois (50,0%) patients ont reçu 25 mg d'ivacaftor et 3 (50,0%) patients ont reçu 50 mg d'ivacaftor. Aucun patient de la partie A n'a été inclus dans la partie B (cohorte 7) car les enfants étaient âgés d'au moins 6 mois au moment de l'inclusion dans la partie B. La totalité (n=6, 100%) des patients de la partie A avaient une mutation *G155D*. Le génotype le plus répandu était *G155D/F508del* (n=5, 83,3%). Le poids moyen était de 6,8 kg. L'âge moyen des patients était de 4,2 mois (médiane : 4,5 mois).

Partie B :

Six patients ont été inclus dans la partie B de l'étude et tous les patients ont terminé les 24 semaines de traitement. La majorité (n=5, 83,4%) des patients avaient une mutation *G155D*, à l'exception d'un patient qui avait une mutation *R117H*. Le génotype le plus répandu était *G155D/F508del* (n=4, 66,7%). Le poids moyen était de 6,9 kg. L'âge moyen des patients était de 4,3 mois (médiane : 4,0 mois)

► **Efficacité (dont qualité de vie)**

Concernant le critère de jugement secondaire d'efficacité, le taux de chlorure sudoral a diminué dès la 2^{ème} semaine de traitement et cette baisse s'est maintenue tout au long des 24 semaines de traitement. La variation absolue moyenne (ET) a été de -34,0 (--) mmol/l (n=1) à la semaine 2 et de -50,0 (17,3) mmol/l (n=3) à la semaine 24. Le taux moyen (ET) de chlorure sudoral à la fin de l'étude était de 37,7 (2,9) mmol/l (n=3) (population FAS, n=6 patients ayant reçu au moins une dose d'ivacaftor dans la partie B, cohorte 7). Ces résultats ont un caractère exploratoire compte tenu de la méthodologie de l'étude non comparative et du faible effectif de patients analysés (n=3/6).

Les autres critères de jugement tertiaires d'efficacité exploratoires, à savoir les indicateurs de croissance sont restés normaux durant l'étude. Une amélioration des marqueurs pancréatiques (élastase-1 fécale, trypsine immunoréactive et lipase) et d'un marqueur de l'inflammation intestinale, (calprotectine fécale) a été observée.

L'évaluation de la qualité de vie n'était pas prévue dans la tranche d'âge (plus de 4 mois à moins de 6 mois) concernée par l'extension d'indication.

► Tolérance

Partie A :

Des événements indésirables (EI) ont été observés chez 3 (50,0%) patients au cours de la période de traitement : 1 (33,3%) patients ayant reçu de l'ivacaftor à la dose de 25 mg et 2 (66,7%) patients ayant reçu de l'ivacaftor à la dose de 50 mg. Aucun EI ayant entraîné la mort ou une interruption ou un arrêt prématuré du traitement n'a été rapporté au cours de l'étude. Un (33,3%) EI grave a été rapporté chez un patient (thrombocytopénie). Les EI observés étaient des poussées dentaires, des exacerbations pulmonaires infections et une infection des voies respiratoires supérieures, des sifflements, de l'eczéma et un flush (n=1, 16,7% pour chaque).

Il n'y a eu aucune élévation des transaminases (ALAT et ASAT) et de la bilirubine totale supérieure à 2 fois la limite normale supérieure (LNS), ni aucune élévation de la lipase et de l'amylase considérée comme un EI.

Partie B :

Un EI grave considéré par l'investigateur comme non lié au traitement de l'étude (bronchiolite) est survenu chez un enfant. Les EI survenus étaient majoritairement d'intensité faible ou modérée. Aucun EI ayant engagé le pronostic vital, ni entraîné la mort ou une interruption ou un arrêt prématuré du traitement n'a été rapporté au cours de l'étude. Les EI les plus fréquemment retrouvés étaient : la toux (n=3, 50,0%), la fièvre et l'infection des voies respiratoires supérieures (n=2, 33,3% chacun). Des taux de transaminases (ALAT et ASAT) et de bilirubine \leq 1 fois la LNS ont été observés chez tous les enfants. Aucun EI en lien avec une élévation des transaminases et de la bilirubine n'a été rapporté.

► 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 4 mois jusqu'à 6 mois est du même ordre que celui précédemment évalué par la Commission chez les enfants de 6 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 supérieures. Même si les données fournies sont conformes aux données requises pour un développement pédiatrique, la Commission regrette l'absence de données comparatives à une cohorte historique, par exemple.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance reposant sur une étude non comparative de faible effectif, 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 nourrissons âgés d'au moins 4 mois jusqu'à 6 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. Néanmoins, tenant compte de l'expérience de son utilisation chez l'enfant plus âgé, la Commission considère que KALYDECO (ivacaftor) apporte une réponse partielle au besoin médical non couvert identifié.

08.6 Programme d'études

8.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

La poursuite de l'étude VX15-770-124 (ARRIVAL), actuellement en cours, a pour objectif d'évaluer l'utilisation de KALYDECO (ivacaftor) chez les patients pédiatriques âgés de moins de 4 mois. Une extension d'indication pour cette population pédiatrique est prévue pour 2022.

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 :

- 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 dans la stratégie thérapeutique chez le nourrisson âgé de 4 mois à moins de 6 mois :

Comme chez l'enfant âgé de 6 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 4 mois à moins de 6 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* spécifiées dans l'AMM.

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

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

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

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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 d'au moins 4 mois à moins de 6 mois 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 première 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 portant sur un faible effectif de patients),

comme chez l'enfant âgé de plus de 6 mois, KALYDECO (ivacaftor) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique chez le nourrisson âgé d'au moins 4 mois à moins de 6 mois.

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 chez les nourrissons âgés d'au moins 4 mois à moins de 6 mois.

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'extension d'indication de l'AMM 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 chez les nourrissons âgés d'au moins 4 mois à moins de 6 mois similaires à celles observées chez les enfants âgés d'au moins 6 mois à moins de 1 an reposant sur les résultats d'une étude de phase III non comparative,**
- **du profil de tolérance de l'ivacaftor qui apparaît acceptable,**
- **du besoin médical important dans la prise en charge de la mucoviscidose en l'absence d'autre traitement ciblant les causes de la maladie, relayé par l'association de patients,**

et malgré :

- **le recul limité à 24 semaines de traitement ne permettant pas d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme de l'ivacaftor,**
- **le faible effectif des cohortes de l'étude et l'absence de données comparatives à une cohorte historique par exemple,**

la Commission considère que KALYDECO (ivacaftor) apporte, comme chez les enfants âgés de plus de 6 mois, une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les nourrissons âgés d'au moins 4 mois à moins de 6 mois, pesant de 5 kg à moins de 25 kg atteints de 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.

010.3 Population cible

La population cible de KALYDECO (ivacaftor) dans son extension d'indication concerne les nourrissons âgés d'au moins 4 mois à moins de 6 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.

En tenant compte du taux d'exhaustivité du registre (estimé à 90% de la population vivant avec la mucoviscidose en France), la population cible de KALYDECO (ivacaftor) dans cette indication serait de 4 patients.

Les données du registre ne comportent pas d'information sur la population cible dans la tranche d'âge concernée par l'extension d'indication.

► Estimation

La population cible de KALYDECO (ivacaftor) dans la tranche d'âge relative à l'enfant âgé d'au moins 4 mois à moins de 6 mois est inférieure à 5 patients en France.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Les conditionnements de KALYDECO (ivacaftor) en boîte de 56 sachets ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

La dose recommandée est de 1 sachet de KALYDECO (ivacaftor) toutes les 12 heures, soit 2 sachets de KALYDECO (ivacaftor) par jour.

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.

| | |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Calendrier d'évaluation | Date de validation administrative* : 05 février 2021 Date d'examen et d'adoption : 30 juin 2021 |
| Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers) | VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE |
| Expertise externe | Non |
| Présentations concernées | <u>KALYDECO 25 mg, granulés en sachet</u> Boite de 56 sachets (CIP : 34009 301 951 5 4) <u>KALYDECO 50 mg, granulés en sachet</u> Boite de 56 sachets (CIP : 34009 300 409 9 7) <u>KALYDECO 75 mg, granulé en sachet</u> Boite de 56 sachets (CIP : 34009 300 410 0 0) |
| Demandeur | Laboratoire 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 indication nourrissons âgés de 4 mois à moins de 6 mois : 03/11/2020 |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Médicament orphelin (08/07/2008) Médicament à prescription initiale hospitalière semestrielle Médicament d'exception |
| Code ATC | R07AX02 |

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire