

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
10 juillet 2019

Date d'examen par la Commission : 10 juillet 2019

*ivacaftor*

**KALYDECO 50 mg, granulé en sachet**

Boite de 56 sachets, (CIP : 34009 300 409 9 7)

**KALYDECO 75 mg, granulé en sachet**

Boite de 56 sachets, (CIP : 34009 300 410 0 0)

Laboratoire VERTEX PHARMACEUTICALS

Code ATC	<b>R07AX02 (autres médicaments de l'appareil respiratoire)</b>
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« Traitement de la mucoviscidose <u>chez les enfants de 12 mois et plus</u><sup>1</sup> et <u>pesant de 7 kg</u> 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> »</b>

***Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée***

<sup>1</sup> Précédemment l'indication était limitée au traitement des enfants atteints de mucoviscidose âgés de **2 ans et plus et pesant moins de 25 kg**, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène *CFTR* suivantes : *G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.*

SMR	Important dans l'extension d'indication de l'AMM.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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"> <li>o 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,</li> <li>o les résultats sur les critères secondaires ou tertiaires biologiques, symptomatiques et de croissance staturo-pondérale (variations du taux de chlorure sudoral moyen, taille, poids, IMC, marqueurs pancréatiques et intestinaux) issus d'analyses descriptives exploratoires de cette étude,</li> <li>o du profil de tolérance de l'ivacaftor qui apparaît acceptable chez les enfants de 12 mois jusqu'à 2 ans,</li> </ul> </li> <li>- du recul limité à 24 semaines de traitement ne permettant pas d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme,</li> <li>- du besoin médical identifié en l'absence d'autre traitement ciblant les causes de la maladie,</li> </ul> <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 CFTR suivantes : <i>G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R</i>.</p>
ISP	Comme chez l'enfant âgé de 2 ans et plus, KALYDECO est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique chez l'enfant de 1 an à moins de 2 ans.
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 CFTR suivantes : <i>G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R</i> . La durée de traitement optimale n'est pas connue.
Recommandations	<p>► <b>Conditionnements</b></p> <p>Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.</p> <p>► <b>Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</b></p> <p>Médicament d'exception.</p> <p>► <b>Demandes de données</b></p> <p>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 <i>G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R</i> 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</p>

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'effets indésirables imputables au traitement et notamment les effets hépatiques.

Cette étude est en cours et sera finalisée fin 2020. La Commission sera intéressée par tout résultat disponible dans cette étude concernant la tranche d'âge concernée par le présent avis (1 an à moins de 2 ans), ainsi que par les résultats de l'étude de poursuite du traitement sur 96 semaines (cf. paragraphe 09.6).

#### ► **Autres demandes**

La prescription de KALYDECO est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose et la Commission souligne l'importance de la prise en charge des patients au sein des centres de référence de la maladie.

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (centralisée) : 23 juillet 2012 Extension d'indication pédiatrique (enfant de 12 mois à moins de 2 ans) : 22/11/2018 Plan de gestion des risques (cf. paragraphe 9.4)
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.
Classification ATC	R                    Système respiratoire R07                Autres médicaments de l'appareil respiratoire R07A              Autres médicaments de l'appareil respiratoire R07AX            Autres médicaments de l'appareil respiratoire R07AX02        Ivacaftor

## 02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de KALYDECO 50 et 75 mg granulé en sachet sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés aux collectivités dans une extension d'indication 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*.

Ces spécialités ont obtenu un avis favorable de la Commission à leur prise en charge dans la même indication chez **les enfants de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg** (avis du 02/03/2016, SMR important et ASMR II dans la prise en charge thérapeutique, comme chez les enfants âgés de 6 ans et plus).

A noter qu'une autre présentation de KALYDECO 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 (Avis du 07/11/2012 et du 05/11/2014).

La forme comprimé à 150 mg est aussi indiquée dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 18 ans et plus porteurs d'une mutation *R117H* du gène *CFTR*<sup>2</sup>, pour laquelle le laboratoire n'a, à ce jour, pas sollicité de prise en charge ; ainsi qu'en association avec tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg comprimés<sup>3</sup>, 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*.

Par ailleurs, une demande d'AMM est en cours d'examen à l'EMA pour un nouveau dosage de KALYDECO à 25 mg adapté au traitement des nourrissons de 6 mois et plus (AMM prévue pour fin 2019).

<sup>2</sup> EI d'AMM octroyée le 16/11/2015.

<sup>3</sup> Le laboratoire était en attente de l'AMM de l'association tezacaftor/ivacaftor (SYMKEVI) pour solliciter une prise en charge dans cette EI (AMM obtenue en date du 31/10/2018).

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« KALYDECO granulé est 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.»<sup>4</sup>

## 04 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*.

### Posologie

*Enfants âgés de 12 mois et plus, adolescents et adultes (tableau ci-dessous).*

Posologies recommandées chez les patients âgés de 12 mois et plus		
Poids corporel	Dose	Dose journalière totale
≥ 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 <sup>5</sup> .	

### *Oubli d'une prise*

En cas d'oubli d'une prise, s'il s'est écoulé moins de 6 heures depuis l'heure de prise habituelle, le patient doit prendre la dose le plus tôt possible, puis prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Si un délai de plus de 6 heures s'est écoulé, le patient doit attendre et prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

### *Administration concomitante avec les inhibiteurs du CYP3A*

En cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (tels que kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, télichromycine et clarithromycine), la dose de KALYDECO doit être réduite à 50 mg deux fois par semaine chez les patients âgés de 12 mois et plus et pesant de 7 kg à moins de 14 kg et à 75 mg deux fois par semaine chez les patients pesant de 14 kg à moins de 25 kg.

En cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A (tels que fluconazole, érythromycine), la posologie de KALYDECO est celle mentionnée ci-dessus en fonction du poids, mais administrée une fois par jour.

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. La prudence est recommandée chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 30 mL/min) ou en phase terminale.

<sup>4</sup> Précédemment l'indication était limitée au traitement des enfants atteints de mucoviscidose âgés de **2 ans et plus et pesant moins de 25 kg**, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.

<sup>5</sup> Les comprimés de KALYDECO sont dosés à 150 mg.

### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh de classe A). En cas d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh de classe B), une réduction de la posologie à 50 mg une fois par jour chez les patients âgés de 12 mois et plus et pesant de 7 kg à moins de 14 kg, et à 75 mg une fois par jour chez les patients pesant de 14 kg à moins de 25 kg, est recommandée. Il n'y a aucune expérience de l'utilisation de KALYDECO en cas d'insuffisance hépatique sévère et son utilisation chez ces patients n'est donc pas recommandée, sauf si les bénéfices l'emportent sur les risques. Chez ces patients, la dose initiale recommandée est celle mentionnée ci-dessus en fonction du poids, mais administrée un jour sur deux. L'intervalle entre deux administrations doit être adapté en fonction de la réponse clinique et de la tolérance.

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de KALYDECO chez les enfants de moins de 12 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. »

## **05** BESOIN MEDICAL<sup>6,7,8</sup>

---

La mucoviscidose est une maladie génétique grave liée à une altération de la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator). En l'absence de protéine CFTR fonctionnelle au niveau des membranes des cellules épithéliales, la sueur est anormalement salée et les sécrétions muqueuses anormalement visqueuses (responsables de stase, d'obstruction, de surinfection au niveau bronchique et pancréatique exocrine notamment).

Au niveau gastro-intestinal, près de 85 % des patients touchés par la mucoviscidose présente 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.

---

<sup>6</sup> Conférence de consensus. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. Pneumologie et infectiologie, novembre 2002.

<sup>7</sup> Bellon G. Mucoviscidose. Encyclopédie Orphanet. Avril 2006. <http://www.orphanet.fr>

<sup>8</sup> Guide ALD. Mucoviscidose Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. HAS Novembre 2006

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

Le traitement est, à ce jour, uniquement symptomatique et nécessaire à vie. La transplantation pulmonaire, voire hépatique, peut être proposée en recours ultime dans les formes avancées.

La prise en charge symptomatique repose sur 4 types d'interventions complémentaires à visée symptomatique<sup>9</sup> :

- 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 digestive,
- 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 2002<sup>10</sup>. 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.

A ce jour, KALYDECO est le seul traitement ciblant les anomalies fonctionnelles de la protéine CFTR qui a démontré son efficacité versus placebo en termes d'amélioration du VEMS à court et moyen termes, de l'état nutritionnel des patients de 6 ans et plus porteurs des mutations *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R* (augmentation du poids) ainsi que la concentration sudorale en sodium, marqueur biologique de la maladie.

Chez les enfants de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg, les données cliniques reposaient sur une étude ouverte ayant évalué essentiellement la tolérance et la cinétique de l'ivacaftor. Les données cliniques disponibles (VEMS, taille, poids, IMC) étaient issues d'analyses descriptives reposant sur des critères secondaires ou tertiaires dont il était difficile de tirer des conclusions.

Il existe un besoin médical non couvert de disposer d'un traitement médicamenteux dans le traitement de la mucoviscidose chez les enfants âgés de 12 mois à moins de 2 ans et pesant de 7 à 25 kg.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 06.1 Médicaments

Il n'existe à ce jour aucun autre traitement améliorant la fonction de la protéine CFTR **chez les patients âgés de plus de 12 mois à moins de 2 ans**, pesant de 7 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*).

<sup>9</sup>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](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf) (dernière consultation le 30 janvier 2019).

<sup>10</sup>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](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/rapport_depistage_neonatal_systematique_de_la_mucoviscidose_en_france.pdf)

## 06.2 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 : il n'existe donc pas de comparateur cliniquement pertinent.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays*	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début)/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui (22/11/2018)	Kalydeco granules are indicated for the treatment of children with cystic fibrosis (CF) aged 12 months and older and weighing 7 kg to less than 25 kg who have one of the following gating (class III) mutations in the CFTR gene: <i>G551D</i> , <i>G1244E</i> , <i>G1349D</i> , <i>G178R</i> , <i>G551S</i> , <i>S1251N</i> , <i>S1255P</i> , <i>S549N</i> or <i>S549R</i> .
Belgique, Espagne, Italie, Royaume-Uni	Evaluation en cours	-
Danemark	Oui (22/11/2018)	Kalydeco granules are indicated for the treatment of children with cystic fibrosis (CF) aged 12 months and older and weighing 7 kg to less than 25 kg who have one of the following gating (class III) mutations in the CFTR gene: <i>G551D</i> , <i>G1244E</i> , <i>G1349D</i> , <i>G178R</i> , <i>G551S</i> , <i>S1251N</i> , <i>S1255P</i> , <i>S549N</i> or <i>S549R</i> .
Pays-Bas	Oui (22/11/2018)	Kalydeco granules are indicated for the treatment of children with cystic fibrosis (CF) aged 12 months and older and weighing 7 kg to less than 25 kg who have one of the following gating (class III) mutations in the CFTR gene: <i>G551D</i> , <i>G1244E</i> , <i>G1349D</i> , <i>G178R</i> , <i>G551S</i> , <i>S1251N</i> , <i>S1255P</i> , <i>S549N</i> or <i>S549R</i> .

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	7 novembre 2012 (Inscription KALYDECO 150 mg, comprimé)
<b>Indication</b>	Traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de la mutation <i>CFTR-G551D</i>
<b>SMR</b>	Important
<b>ASMR</b>	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 <b><i>CFTR-G551D</i></b> .
<b>Etudes demandées</b>	La Commission de la Transparence souhaite que le laboratoire l'informe annuellement des données nouvelles disponibles, notamment en ce qui concerne les atteintes hépatiques.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	5 novembre 2014 (Extension d'indication KALYDECO 150 mg, comprimé)
<b>Indication</b>	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 : <b><i>G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N</i></b> ou <b><i>S549R</i></b>
<b>SMR</b>	Important
<b>ASMR</b>	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</i> ou <i>S549R</i>
<b>Etudes demandées</b>	La Commission souhaite que les données sollicitées pour les patients porteurs de la mutation <i>G551D</i> , soient aussi collectées pour les patients concernés dans cet avis.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	2 mars 2016 (Inscription KALYDECO 50 mg et 75 mg, granulé en sachet)
<b>Indication</b>	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</i> ou <i>S549R</i> .
<b>SMR</b>	Important
<b>ASMR</b>	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</i> ou <i>S549R</i> .
<b>Etudes demandées</b>	La Commission souhaite 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 concernés dans cet avis. Il s'agira donc de 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 <i>G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N</i> ou <i>S549R</i> du gène <i>CFTR</i> ), les caractéristiques de l'ensemble des patients traités quel que soit leur âge, et de renseigner l'impact en termes de morbidité, en pratique réelle, de cette spécialité. Cette étude pourra notamment s'appuyer sur les données déjà collectées dans le registre des patients atteints de mucoviscidose. Seront notamment recueillies pour l'ensemble des patients mis sous KALYDECO et quel que soit leur statut génétique : les valeurs des paramètres ci-dessous décrits, antérieurement à la mise sous traitement (avec recueil

rétrospectif si nécessaire) puis au cours du traitement :

- la valeur des tests spirométriques dont le VEMS avant la mise sous KALYDECO puis l'évolution de ces tests toutes les 24 semaines ;
- le nombre d'exacerbations pulmonaires avant la mise sous traitement par KALYDECO puis tout au long du traitement ;
- le nombre d'exacerbations pulmonaires, ayant donné lieu à un traitement antibiotique (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous KALYDECO) ;
- le nombre de surinfections pulmonaires ayant donné lieu à une hospitalisation à domicile ou en établissement (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous KALYDECO) ;
- le nombre d'effets indésirables imputables au traitement et notamment les effets hépatiques.

Sera également recueillie la valeur moyenne du VEMS à l'inclusion pour les patients présentant ces mutations du gène CFTR puis la variation de la valeur moyenne toutes les 24 semaines.

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Pour rappel, l'évaluation de l'efficacité en termes de variation du Volume Expiratoire Maximum par Seconde (VEMS) et de la tolérance de l'ivacaftor (KALYDECO) par rapport au placebo chez les patients de **6 ans et plus** a reposé sur les résultats de 4 études cliniques STRIVE, ENVISION, PERSIST et KONNECTION qui ont été examinées par la Commission et détaillées dans ses avis des 07/11/2012 et 05/11/2014 relatifs à KALYDECO 150 mg comprimé.

Dans le cadre de l'examen de la demande d'inscription de KALYDECO 50 et 75 mg granulé en sachet (ivacaftor) chez les enfants de **2 ans et plus** et pesant moins de 25 kg, la Commission avait évalué une étude de phase III ouverte (étude 108 - KIWI<sup>11</sup>) dont les objectifs principaux étaient d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique de l'ivacaftor 50 ou 75 mg chez 34 enfants de 2 à 5 ans suivis pendant 24 semaines.

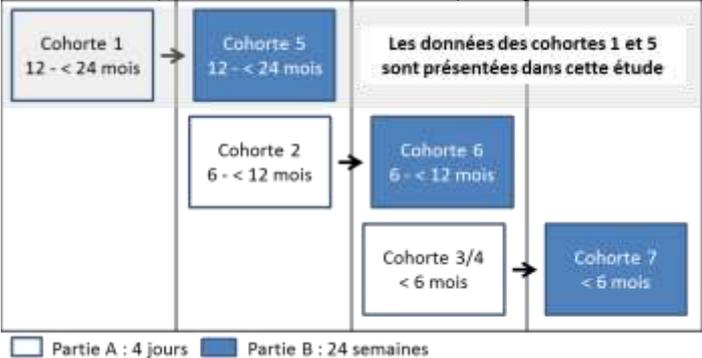
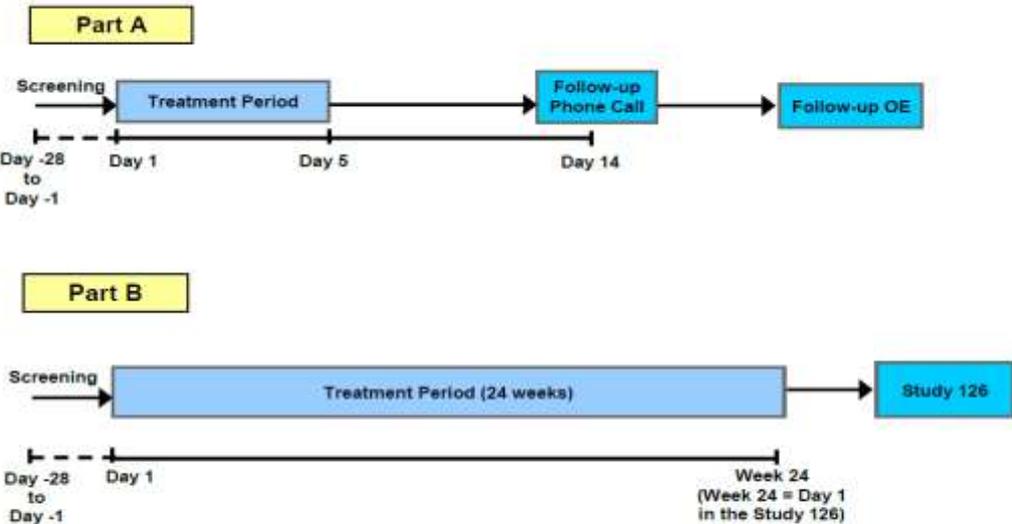
A l'appui de la présente demande d'inscription dans l'extension d'indication pédiatrique **à partir de l'âge de 1 an**, le laboratoire a fourni une étude de phase III ARRIVAL (VX15-770-124)<sup>12</sup> non comparative qui a évalué la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'ivacaftor chez 26 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. Cette étude fait partie du plan d'investigation pédiatrique. Sa méthodologie est identique à celle de l'étude KIWI précédemment évaluée par la Commission lors de l'inscription de KALYDECO 50 mg et 75 mg granulé en sachet chez les patients âgés de 2 ans et plus (avis du 02/03/2016).

<sup>11</sup> Jane C Davies et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2–5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med* 2016. Published Online January 20, 2016.

<sup>12</sup> Rosenfeld M, Wainwright C, 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 Jul;6(7):545-553.

## 09.1 Efficacité

### 9.1.1 Etude de phase III ARRIVAL non comparative

Référence	Etude ARRIVAL - VX15-770-124 (NCT02725567)
Type de l'étude	<p>Etude de phase III en cours, internationale, comportant 2 parties (A et B) ouverte, d'évaluation de la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie 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. L'inclusion dans les cohortes successives était conditionnée aux résultats de la partie A et des cohortes les plus âgés.</p>  <p> <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 10px; height: 10px; background-color: white;"></span> Partie A : 4 jours         <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 10px; height: 10px; background-color: blue;"></span> Partie B : 24 semaines       </p>
Date et durée de l'étude	<p>L'étude a débuté le 25 août 2016.          L'analyse intermédiaire a été réalisée le 1<sup>er</sup> novembre 2017.          L'étude est actuellement en cours pour les patients de moins de 12 mois.          Durée de la partie A : 4 jours – Durée de la partie B : 24 semaines</p>
Objectif de l'étude	<p><b>Partie A</b>          Les objectifs principaux étaient d'évaluer la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'IVA et de 2 métabolites hydroxyméthyl-ivacaftor (IVA-M1) et carboxylate d'ivacaftor (IVA-M6), 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.</p> <p><b>Partie B</b>          L'objectif principal était d'évaluer la tolérance de l'IVA 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.</p>
<b>METHODE</b>	
Cadre et lieu de l'étude	20 centres en Australie, au Canada, aux Etats-Unis et au Royaume-Uni.
Schéma de l'étude	<p>Le schéma thérapeutique de l'étude est présenté dans la figure ci-dessous :</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 groupe de traitement en ouvert de l'étude d'extension en cours (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, devaient terminer les visites de suivi (4 semaines <math>\pm</math> 7 jours après la dernière dose de traitement) et pouvaient être inclus dans un groupe d'observation de l'étude 126.</p> <p>La visite de suivi n'était pas requise :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour les patients inclus dans l'étude d'extension 126</li> <li>• Si la visite d'arrêt précoce du traitement (APT) avait lieu <math>\geq</math>3 semaines ou après la dernière dose du médicament à l'étude.</li> <li>• Si le patient avait débuté un traitement avec de l'ivacaftor disponible dans le commerce lors de la visite APT.</li> </ul> <p>Les patients ayant interrompu prématurément le traitement de l'étude étaient éligibles à l'inclusion dans le groupe d'observation de l'étude 126.</p>
<b>Produits étudiés</b>	<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 24 mois et pour confirmer la pertinence des doses (ou l'ajustement si nécessaire) pour la partie B.</p> <p>Dans les parties A et B, les patients recevaient les doses suivantes d'ivacaftor en fonction du poids corporel au jour 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 25 mg : 5 à &lt;7 kg</li> <li>- 50 mg : 7 à &lt;14 kg</li> <li>- 75 mg : 14 à &lt;25 kg</li> </ul> <p><b>Partie A :</b> Dans la partie A, l'ivacaftor a été administré toutes les 12 heures pendant 3 jours, avec la dernière dose du médicament étudié administrée le matin du jour 4 (soit 7 doses au total).</p> <p><b>Partie B :</b> Dans la partie B, la dose d'ivacaftor a été réévaluée à chaque visite d'étude, pour chaque patient en fonction du poids corporel et ajustée si nécessaire. Une durée de traitement de 24 semaines a été utilisée dans l'analyse primaire.</p>
<b>Critères de sélection</b>	<p><b>Principaux critères d'inclusion :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Garçon ou fille ayant un diagnostic confirmé de mucoviscidose, défini par un taux de chlorure sudoral <math>\geq</math> 60 mmol/l (mesurée par iontophorèse quantitative à la pilocarpine) ou la présence de deux mutations responsables de la mucoviscidose).</li> <li>2. Patients ayant une des 9 mutations de classe III du gène CFTR 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 R117H-CFTR étaient admissibles dans les régions où l'ivacaftor est approuvé chez les sujets de 2 à 5 ans porteurs d'une mutation R117H-CFTR (Etats-Unis).</li> <li>3. Patients âgés de 0 à &lt;24 mois au jour 1 ; les sujets ayant terminé la partie A et âgés de <math>\geq</math> 24 mois le jour 1 de la partie B n'étaient pas admissibles à s'inscrire à la partie B.</li> </ol> <p><b>Principaux critères de non inclusion :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infection aiguë des voies respiratoires basses ou hautes, exacerbation pulmonaire, ou un changement de traitement (incluant les antibiotiques) pour pathologie pulmonaire dans les quatre semaines précédant J1.</li> <li>2. Colonisation bactérienne par des micro-organismes associés à un déclin plus rapide de la fonction pulmonaire au moment du screening (<i>Burkholderia cenocepacia</i>, <i>Burkholderia dolosa</i>, <i>Mycobacterium abscessus</i>).</li> <li>3. Anomalies de la fonction hépatique lors du screening, définie comme un taux supérieur à 3 fois la LNH d'au moins l'un des paramètres suivants : ASAT, ALAT, gamma-GT, PAL et bilirubine totale.</li> <li>4. Antécédents de transplantation d'organe ou de greffe hématologique.</li> <li>5. Toute pathologie cliniquement significative non liée à la mucoviscidose survenue au cours des deux semaines précédant le premier jour de traitement. La pathologie était définie comme une condition aiguë (grave ou non grave).</li> <li>6. Prise d'inducteurs ou d'inhibiteurs du CYP3A au cours des deux semaines précédant J1.</li> <li>7. Hémoglobine &lt; 9,5 g/dl au screening.</li> <li>8. Affection rénale chronique de stade 3 ou plus.</li> <li>9. Incapacité à réaliser un examen ophtalmique au screening.</li> <li>10. Présence d'une opacité du cristallin ou d'une cataracte identifiée lors de l'examen ophtalmologique.</li> </ol>
<b>Critère de jugement principal</b>	Concentrations plasmatiques de l'ivacaftor et des métabolites IVA-M1 et IVA-M6.
<b>Critères de jugement secondaires et</b>	<b>Critère secondaire d'efficacité :</b> Variation absolue du taux de chlorure sudoral (en mmol/l) à la semaine 24 par rapport à l'instauration.

<b>tertiaires</b>	<b>Principaux critères tertiaires d'efficacité :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Variation absolue du poids (en kg) et du z-score du poids pour l'âge à la semaine 24 par rapport à l'instauration.</li> <li>- Variation absolue de la taille (en cm) et du z-scores de la taille pour l'âge à la semaine 24 par rapport à l'instauration.</li> <li>- Variation absolue du poids pour la taille (en kg/m<sup>2</sup>) et du z-score du poids pour la taille pour l'âge à la semaine 24 par rapport à l'instauration.</li> <li>- Variation du taux d'élastase-1 fécale à la semaine 24 par rapport à l'instauration.</li> <li>- Variation du taux de trypsine immuno-réactive (TIR) à la semaine 24 par rapport à l'instauration.</li> <li>- Evaluation de la palatabilité de l'ivacaftor selon l'investigateur et les patients à J1.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	Le nombre calculé de sujets nécessaires était de 5 patients dans la cohorte 1 (partie A) et également de 5 patients dans la cohorte 5 (partie B). Ce calcul se basait sur la population cible disponible 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.
<b>Randomisation</b>	<b>Partie A (cohorte 1) :</b> 7 patients ont été randomisés dans la cohorte 1 et ont reçu au moins une dose d'ivacaftor.  <b>Partie B (cohorte 5) :</b> 19 patients ont été randomisés dans la cohorte 5 et ont reçu au moins une dose d'ivacaftor.
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	Les données individuelles et l'ensemble de données relatives aux dispositions 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 faite dans la population d'analyse dans la partie B, définie comme la population éligible à l'étude et ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude (full analysis set : FAS). L'analyse de tolérance a été faite 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.

## Résultats :

### ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

#### Partie A (Cohorte 1) :

Un total de 7 patients a été randomisé et inclus dans la population de tolérance. Les 7 patients ont terminé les 4 jours de traitement. Cinq patients ont reçu 50 mg d'ivacaftor et 2 patients ont reçu 75 mg d'ivacaftor, en fonction de leur poids. A l'inclusion, l'âge médian dans le groupe 50 mg était de 18 mois [de 14 à 23 mois]. Dans le groupe 75 mg, les 2 patients étaient âgés de 21 et 23 mois. L'ensemble des patients présentait une mutation *G551D*, à l'exception de 1 patient porteur d'une mutation *G551S*. Le génotype le plus répandu (4 patients) était *G551D/F508del*.

**Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion, population de tolérance – Partie A/ cohorte 1**

Caractéristiques démographiques	IVA 50 mg N= 5	IVA 75 mg N= 2	Total N= 7
<b>Sexe n</b>			
Homme	2	2	4
Femme	3	0	3
<b>Âge à l'instauration (mois)</b>			
Moyenne (DS)	18,0 (4,18)	22,0 (1,41)	19,1 (3,98)
Médiane	16,0	22,0	21,0
Min ; Max	14 ; 23	21 ; 23	14 ; 23
<b>Génotype, n</b>			
<i>G551D/F508del</i>	4	0	4
<i>G551D/C2052DUPA</i>	0	1	1
<i>G551D/G551D</i>	0	1	1
<i>G551/F508del</i>	1	0	1

#### Partie B (Cohorte 5) :

Un total de 19 patients a été randomisé et inclus dans la population FAS. Parmi ces patients, 18 ont terminé les 24 semaines de traitement et 1 patient a interrompu prématurément le traitement de l'étude suite à une décision médicale (en raison de la difficulté à prélever du sang), et le

consentement a été retiré par la suite. Il est à noter qu'un patient a participé à la partie A et à la partie B.

A l'instauration tous les patients pesaient moins de 14 kg (de 7,5 à 12,4 kg) et ont donc reçu 50 mg d'ivacaftor. La majorité (16/19) des patients avait une mutation *G551D* à l'exception de 2 patients qui présentaient une mutation *S549N* et 1 patient qui avait une mutation *G179R*. Le génotype le plus répandu (11 /19) était *G551D/F508del*. A l'instauration, les paramètres poids, taille et IMC étaient normaux.

**Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'instauration, FAS – Partie B / cohorte 5**

Caractéristiques démographiques	IVA 50 mg N= 19
<b>Sexe n (%)</b>	
Homme	11 (57,9)
Femme	8 (42,1)
<b>Age au screening (mois)</b>	
Moyenne (DS)	14,9 (3,74)
Médiane	13,0
Min, Max	11 ; 22
<b>Âge à l'instauration (Jour 1) (mois)</b>	
Moyenne (DS)	15,2 (3,59)
Médiane	13,0
Min, Max	12 ; 22
<b>Génotype, n (%)</b>	
<i>G551D/DELF508</i>	11 (57,9)
<i>S549N/DELF508</i>	2 (10,5)
<i>G551D/2789+5G&gt;A</i>	1 (5,3)
<i>G551D/DELTA 1507</i>	1 (5,3)
<i>G551D/G551D</i>	1 (5,3)
<i>G551D/UNKNOWN</i>	1 (5,3)
<i>G551D/V392G</i>	1 (5,3)
<i>G178R/DELF508</i>	1 (5,3)

NB= Les caractéristiques des patients ont été mesurées à l'instauration. L'instauration est 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'OMS (Organisation mondiale de la santé).

Parmi les 18 patients ayant terminé les 24 semaines de l'étude, 17 patients ont été inclus dans l'étude d'extension (étude 126) et n'ont donc pas eu la visite de suivi, en accord avec le protocole. Le dernier enfant, ayant atteint l'âge de 2 ans, a pu bénéficier du traitement par ivacaftor dans le cadre de son AMM après avoir terminé la période de traitement de 24 semaines.

#### ► Critère de jugement principal : résultats de pharmacocinétique (population de tolérance)

Les concentrations plasmatiques moyennes de l'ivacaftor (IVA), et de ses métabolites (IVA-M1 et IVA-M6) observées dans la cohorte 5 (n=19) étaient cohérentes avec les concentrations plasmatiques observées précédemment chez des patients adultes. 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 : variation absolue du taux de chlorure sudoral à 24 semaines par rapport à la valeur initiale

L'ensemble des analyses d'efficacité a été réalisée sur la population FAS, qui regroupe 19 patients ayant reçu au moins une dose d'ivacaftor dans la partie B (cohorte 5). Il a été suggéré une baisse du taux de chlorure sudoral par rapport à l'instauration. Une réduction > 80 mmol/l a été observée chez 4 enfants. Un taux inférieur à 30 mmol/l (taux normal) a été observé au moins une fois durant l'étude chez 9 enfants et 4 enfants avaient un taux de chlorure sudoral inférieur à 30 mmol/l à 24 semaines. Ces résultats sont toutefois exploratoires compte tenu de la méthodologie de l'étude non comparative.

**Tableau 3 : Variation absolue du taux de chlorure sudoral, FAS – Partie B / cohorte 5**

Visites	IVA 50 mg N= 19	
	Taux de chlorure sudoral (mmol/l)	Variation absolue depuis l'instauration (mmol/l)
<b>A l'instauration</b>		
n	14	NA
Moyenne (DS)	104,1 (12,8)	NA
Médiane	105,8	NA
Min ; max	72,0 ; 120,5	NA
<b>Semaine 2</b>		
n	15	11
Moyenne (DS)	51,8 (25,9)	-59,4 (16,8)
Médiane	46,0	-64,0
Min ; max	19,5 ; 96,0	-77,0 ; -25,5
<b>Semaine 12</b>		
n	16	13
Moyenne (DS)	35,2 (15,9)	-70,2 (17,5)
Médiane	32,5	-70,5
Min ; max	16,5 ; 74,0	-96,5 ; -40,0
<b>Semaine 24</b>		
n	14	10
Moyenne (DS)	33,8 (10,8)	-73,5 (17,5)
Médiane	31,5	-72,3
Min ; max	14,5 ; 52,0	-97,5 ; -42,0

#### Autres critères de jugement tertiaires

Il a été suggéré un maintien au cours de l'étude des indicateurs de croissance dans les valeurs normales, une amélioration des marqueurs pancréatiques (taux d'élastase-1 fécale, de trypsine immunoréactive, lipase et amylase) et d'un marqueur de l'inflammation intestinale (la calprotectine fécale). La palatabilité du traitement a été étudiée à J1 seulement et a été considérée comme acceptable. Ces résultats doivent être interprétés en prenant en compte leur caractère exploratoire.

**Tableau 4 : Variation absolue des z-score du poids et de la taille pour l'âge à 24 semaines, FAS – Partie B : cohorte 5**

	Moyenne (DS) à l'instauration	Moyenne (DS) à 24 semaines	Variation moyenne absolue (DS) [IC95]
<b>Z-score du poids pour l'âge</b>	0,31 (0,74) ; n=19	0,48 (0,83) ; n=18	0,15 (0,42) [-0,05 ; 0,36] ; n=18
<b>Z-score de la taille pour l'âge</b>	-0,30 (0,82) ; n=19	0,03 (0,91) ; n=17	0,28 (0,60) [-0,03 ; 0,58] ; n=17
<b>Z-score du poids pour la taille pour l'âge</b>	0,61 (0,90) ; n=19	0,69 (0,98) ; n=17	0,07 (0,65) [-0,26 ; 0,40] ; n=17

**Tableau 5 : Variation absolue du taux d'élastase-1 fécale, Population FAS – Partie B / cohorte 5**

Visites	IVA 50 mg N= 19	
	Taux d'élastase-1 fécale (µg/g)	Variation absolue depuis instauration (µg/g)
<b>A l'instauration</b>		
n	19	NA
Moyenne (DS)	182,2 (217,1)	NA
Médiane	22,0	NA
Min ; max	8 ; 500	NA
<b>Semaine 2</b>		
n	15	15
Moyenne (DS)	224,4 (213,1)	29,4 (109,7)
Médiane	163,0	0,0
Min ; max	8 ; 500	-237 ; 216
<b>Semaine 12</b>		
n	14	14
Moyenne (DS)	271,3 (205,4)	98,1 (140,3)

Visites	IVA 50 mg N= 19	
	Taux d'élastase-1 fécale (µg/g)	Variation absolue depuis instauration (µg/g)
Médiane	260,5	65,0
Min ; max	8 ; 500	-140 ; 388
<b>Semaine 24</b>		
n	15	15
Moyenne (DS)	326,9 (152,1)	164,7 (151,9)
Médiane	357,0	123,5
Min ; max	75 ; 500	-23 ; 412

**Tableau 6: Variation absolue du taux de TIR (taux de trypsine immunoréactive), FAS – Partie B / Cohorte 5**

Visites	IVA 50 mg N= 19	
	Taux de TIR (ng/mL)	Variation absolue depuis inclusion (ng/mL)
<b>A l'instauration</b>		
n	19	NA
Moyenne (DS)	1 154,9 (162,6)	NA
Médiane	1 200,0	NA
Min ; max	500,1 ; 1 200,0	NA
<b>Semaine 2</b>		
N	18	18
Moyenne (DS)	708,3 (383,5)	-444,1 (363,6)
Médiane	587,3	-512,1
Min ; max	264,6 ; 1200,0	-935,4 ; 0,0
<b>Semaine 12</b>		
n	15	15
Moyenne (DS)	677,5 (364,0)	-465,4 (349,7)
Médiane	593,5	-565,8
Min ; max	261,3 ; 1 200,0	-938,7 ; 0,0
<b>Semaine 24</b>		
n	18	18
Moyenne (DS)	505,4 (303,9)	-647,1 (339,3)
Médiane	497,1	-702,9
Min ; max	175,2 ; 1 200,0	-1 024,8 ; 8,4

**Tableau 7 : Variation absolue du taux de calprotectine fécale, FAS – Partie B / cohorte 5**

Visites	IVA 50 mg N= 19	
	Calprotectine fécale (µg/g)	Variation absolue depuis l'instauration (µg/g)
<b>A l'instauration</b>		
n	18	NA
Moyenne (DS)	107,02 (86,90)	NA
Médiane	107,00	NA
Min ; max	7,8 ; 255,5	NA
<b>Semaine 2</b>		
n	15	14
Moyenne (DS)	107,19 (118,20)	-8,36 (109,53)
Médiane	57,10	-16,20
Min ; max	7,8 ; 425,9	-198,5 ; 216,2
<b>Semaine 12</b>		
n	13	12
Moyenne (DS)	26,97 (33,80)	-93,08 (94,02)
Médiane	7,80	-66,15
Min ; max	7,8 ; 128,5	-234,0 ; 12,2
<b>Semaine 24</b>		
n	15	14
Moyenne (DS)	58,70 (53,47)	-52,04 (98,96)
Médiane	34,80	-41,65
Min ; max	7,8 ; 156,1	-229,4 ; 143,4

## 09.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été réalisée.

## 09.3 Tolérance/Effets indésirables

### 9.3.1 Données issues de l'étude clinique de phase III ARRIVAL non comparative

#### ► Partie A (cohorte 1)

Les 7 enfants de la cohorte ont terminé les 4 jours de traitement.

Au total, 3 enfants ont eu des événements indésirables (EI) dont 2 enfants dans le groupe 50 mg et 1 patient dans le groupe 75 mg. Aucun de ces EI n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude par l'investigateur. De plus, aucun EI grave, ni décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

Tableau 8 : événements indésirables par SOC, Population de tolérance – Partie A

	IVA 50 mg N= 5	IVA 75 mg N= 2	Total N= 7
<b>Patients ayant déclaré ≥ 1 EI</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>3</b>
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>3</b>
Toux	2	1	3
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
Fatigue	1	0	1
<b>Blessure, intoxication et complications procédurales</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
Chute	1	0	1
Blessure à la tête	1	0	1

#### ► Partie B (cohorte 5)

L'exposition moyenne (DS) au traitement a été de 22,9 semaines (5,06) avec 18 enfants ayant reçu au moins 18 semaines de traitement. Un patient a reçu le traitement pendant moins de 6 semaines et a arrêté le traitement à la semaine 2, en raison d'une décision de l'investigateur (difficulté à prélever le sang). Le consentement a été retiré par la suite.

Au total, 18 des 19 patients ont eu un total de 133 EI. Les effets indésirables les plus fréquents (30%) ont été : toux, pyrexie, élévation des enzymes hépatiques et rhinorrhée. La majorité des événements indésirables étaient d'intensité légère à modérée.

Concernant plus spécifiquement la fonction hépatique, 5 patients ont eu une élévation des transaminases supérieure à 3 fois la limite normale supérieure (LNS), 3 patients une élévation comprise entre >3 et ≤5xLNS et 2 patients ont eu une élévation >8xLNS, qualifiée de sévère. A noter que ces deux derniers cas avaient de façon concomitante des infections. Le traitement par ivacaftor a été interrompu jusqu'à normalisation du bilan hépatique, puis le traitement a été réinstauré sans nouvelle perturbation hépatique.

Par ailleurs, deux patients ont eu une élévation des LDH, le premier avait une valeur de LDH légèrement élevée de 349 U/l à la semaine 12 (valeurs normales entre 155 et 345 U/l). Cet événement a été considéré comme léger, peu probablement lié au traitement et s'est résorbé spontanément. Les dosages des LDH se situaient dans les valeurs normales à toutes les autres visites. Le 2<sup>ème</sup> patient avait une valeur de LDH de 491 U/l à la semaine 2. L'événement a été jugé léger, possiblement lié au médicament de l'étude, et résolu sans traitement. Au moment de l'analyse des données, cet événement n'était pas résolu.

**Tableau 9 : événements indésirables apparus chez ≥ 2 patients, par SoC, Population de tolérance - Partie B / cohorte 5**

	<b>IVA 50 mg N= 19 n</b>
<b>Patients ayant déclaré ≥1 EI</b>	<b>18</b>
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	<b>16</b>
Toux	14
Rhinorrhée	6
<b>Infections et infestations</b>	<b>10</b>
Otite moyenne	4
Infection des voies respiratoires supérieures	4
Conjonctivite	2
Rhinite	2
<b>Analyses</b>	<b>10</b>
Augmentation de l'aspartate transaminase	7
Augmentation de l'alanine transaminase	6
Augmentation de la pression artérielle	3
Augmentation de la gamma-glutamyl transférase	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> test positif	3
Augmentation de la lactate déshydrogénase (LDH)	2
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	<b>7</b>
Fièvre	7
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	<b>6</b>
Constipation	3
Nausées	3
<b>Troubles nutritionnels et métaboliques</b>	<b>2</b>
Déshydratation	2

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 2 patients : un cas de toux persistante avec une hospitalisation pour cure antibiotique par voie intraveineuse et un cas hospitalisé pour eczéma herpétiforme, puis pour un syndrome d'obstruction intestinal distal (SOID) suivi d'une constipation. Seule la constipation a été jugée comme liée au traitement.

Sept patients ont déclaré au moins un EI lié au traitement de l'étude (5 élévations des ASAT, 5 élévations des ALAT, 3 toux, 1 élévation des gamma-GT, 1 élévation des LDH, 1 constipation, 1 insomnie modérée).

Deux patients ont eu un total de 4 EI graves (constipation, SOID, eczéma herpétique et toux), dont 1 qui a été considéré comme potentiellement lié au traitement (constipation).

Deux patients (10,5%) ont eu un EI ayant mené à une interruption temporaire du traitement, 1 élévation des transaminases et 1 élévation des transaminases et des gamma-GT.

Aucun EI ayant mené à un arrêt du traitement, ni décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

La surveillance ophtalmologique n'a révélé aucun événement indésirable au cours des 24 semaines de traitement, notamment de cataracte, qui est un événement particulièrement surveillé dans le cadre du plan de gestion des risques.

Les résultats d'électrocardiogramme ont été normaux tout au long de l'étude.

### 9.3.2 Données issues des PSUR

Depuis sa 1<sup>ère</sup> AMM (31/01/2012, aux Etats-Unis), 7 periodic safety update reports (PSUR) ont été finalisés. Les rapports disponibles depuis la précédente évaluation par la CT couvrent la période du 24/01/2015 au 23/01/2017. A la date de soumission du dernier PSUR (30/03/2017), KALYDECO était indiqué dès l'âge de 2 ans en France. Un signal de pancréatite a été évalué mais les données disponibles n'ont révélé aucun élément suggérant un lien de causalité entre le traitement par ivacaftor et la pancréatite.

### 9.3.3 Données issues du RCP

« La sécurité de l'ivacaftor a été évaluée chez 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. En général, le profil de sécurité est semblable chez les enfants et les adolescents et similaire à celui observé chez les patients adultes. Au cours de l'étude clinique de phase III en ouvert de 24 semaines de l'ivacaftor menée chez 34 enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans (étude 7), une augmentation des transaminases (ALAT ou ASAT) > 3 x LSN a été rapportée chez 14,7 % d'entre eux (5/34). Les cinq patients avaient des taux d'ALAT ou d'ASAT maximaux > 8 x LSN, qui sont revenus aux valeurs initiales après l'interruption du traitement par l'ivacaftor granulés. Le traitement par l'ivacaftor a été arrêté définitivement chez un patient. Chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans, une augmentation des transaminases (ALAT ou ASAT) > 3 x LSN a été rapportée chez 15,0 % (6/40) des patients traités par l'ivacaftor et chez 14,6 % (6/41) des patients qui recevaient le placebo. Un seul de ces enfants traités par l'ivacaftor (2,5 %) a eu une élévation des ALAT et des ASAT > 8 x LSN. Les augmentations maximales des transaminases hépatiques (ALAT ou ASAT) étaient généralement plus importantes chez les patients pédiatriques que chez les patients plus âgés. 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 du RCP). Des cas évocateurs d'un rechallenge positif ont été observés. Au cours de l'étude clinique de phase III en ouvert de 24 semaines de l'ivacaftor menée chez des patients âgés de 12 mois à moins de 24 mois (étude 8), l'incidence de l'augmentation des taux de transaminases (ALAT ou ASAT) > 3, > 5 et > 8 x LSN était respectivement de 27,8 % (5/18), 11,1 % (2/18) et 11,1 % (2/18). Aucun patient n'a eu 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 ayant des augmentations des ALAT ou des ASAT > 8 x LSN et a été repris ensuite avec succès (voir la rubrique 4.4 pour la prise en charge des augmentations des transaminases). »

### 9.3.4 Données issues du plan de gestion des risques<sup>13</sup>

Les risques importants potentiels sont :

- les effets sur la fonction hépatique,
- la cataracte,
- l'utilisation concomitante de l'ivacaftor avec les inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques puissants du CYP3A,
- les arythmies cardiaques.

Les informations manquantes concernent :

- l'utilisation chez la femme enceinte ou en cours d'allaitement,
- l'utilisation chez les enfants âgés de 12 mois à 11 ans,
- la tolérance chez les patients souffrant de pathologies cardiaques,
- les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée à sévère.

## 09.4 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 (hiver 2018).

<sup>13</sup> Version 8.1. Septembre 2018

## 09.5 Résumé & discussion

L'inscription de KALYDECO (ivacaftor) 50 et 75 mg granulé en sachet chez les enfants de **2 ans et plus** et pesant moins de 25 kg, a reposé sur une étude de phase III ouverte (étude 108 - KIWI) dont les objectifs principaux étaient d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique de l'ivacaftor 50 ou 75 mg chez 34 enfants suivis pendant 24 semaines (avis du 2/03/2016).

L'efficacité de l'ivacaftor a été évaluée en tant que critères secondaires ou tertiaires. A 24 semaines, sur les critères secondaires, on observait par rapport à l'inclusion:

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

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

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 (objet de la présente évaluation) a reposé sur une étude de phase III non comparative ARRIVAL 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 chez les enfants atteints de la mucoviscidose porteurs d'une mutation de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR. Cette étude ouverte a comporté deux parties (A et B) d'une durée respective de 4 jours et 24 semaines.

Sept patients ont été inclus dans la partie A et ont terminé les 4 jours de traitement. Cinq patients ont reçu 50 mg d'ivacaftor et 2 patients 75 mg d'ivacaftor. A l'inclusion, l'âge médian dans le groupe traité par KALYDECO 50 mg était de 18 mois [de 14 à 23 mois]. Dans le groupe traité par KALYDECO 75 mg, les 2 patients étaient âgés de 21 et 23 mois. L'ensemble des patients avait une mutation *G551D*, à l'exception de 1 patient porteur d'une mutation *G551S*. Le génotype le plus répandu (4 patients) était *G551D/F508del*.

Un total de 19 patients a été randomisé et inclus dans la population FAS de la partie B de l'étude sur 24 semaines. Parmi ces patients, 18 ont terminé les 24 semaines de traitement et 1 patient a interrompu prématurément le traitement de l'étude suite à une décision médicale. La majorité (16/19) des patients avait une mutation *G551D* à l'exception de 2 patients qui avaient une mutation *S549N* et 1 patient qui avait une mutation *G179R*. Le génotype le plus répandu (11 /19) était *G551D/F508del*.

Concernant le critère de jugement principal, les concentrations plasmatiques en ivacaftor (IVA), et en ses 2 métabolites (M1-IVA et M6-IVA) observées dans les parties A et B, étaient cohérentes avec les concentrations observées pour les adultes. Les concentrations en métabolites ont été comparables entre les différentes visites et en accord avec le profil attendu de l'IVA à l'état d'équilibre.

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. 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.

Concernant les autres critères de jugement d'efficacité, 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.

Sur le plan de la tolérance, les effets indésirables les plus fréquents rapportés (30%) ont été : toux, pyrexie, élévation des enzymes hépatiques et rhinorrhée. Ceux-ci étaient cohérents avec les événements indésirables observés dans les études de phase III réalisées chez les enfants âgés de 2 à 11 ans.

### **Discussion :**

Le niveau de preuve de l'efficacité de KALYDECO 50 et 75 mg granulé en sachet chez les enfants âgés de plus de 12 mois jusqu'à 2 ans est du même ordre que celui précédemment évalué par la Commission chez les enfants de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg. En effet, les données cliniques reposent sur une étude non comparative de phase III qui a essentiellement évalué la tolérance et la cinétique de l'ivacaftor. Les données cliniques disponibles (taux de chlorure sudoral moyen, taille, poids, IMC, marqueurs pancréatiques et intestinaux) sont issues d'analyses descriptives exploratoires reposant sur des critères secondaires ou tertiaires dont il est difficile de tirer des conclusions robustes compte tenu de la méthodologie de l'étude et du recul limité à 24 semaines de traitement.

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, il n'est pas attendu d'impact de KALYDECO 50 et 75 mg granulé en sachet sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des enfants âgés de plus de 12 mois jusqu'à 2 ans.

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

On ne dispose pas de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins.

## **09.6 Programme d'études**

Plusieurs études sont en cours :

- l'étude ARRIVAL décrite au paragraphe 9.1.1 chez les patients âgés de moins de 12 mois,
- une étude à long terme (étude 126) pour évaluer la tolérance à long terme de l'ivacaftor chez les patients atteints de mucoviscidose, âgés de 1 à 2 ans 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*.
- dans le cadre des activités de pharmacovigilance additionnelles, une étude de poursuite de traitement VX15-770-126 a pour objectif dans le groupe ivacaftor, d'évaluer la tolérance, la pharmacodynamie et l'efficacité à long-terme (96 semaines) du traitement par ivacaftor chez les patients atteints de mucoviscidose, âgés de moins de 24 mois lors de l'instauration du traitement et porteurs d'une mutation répondant à l'ivacaftor et dans le groupe d'observation : d'évaluer la tolérance à long-terme après l'arrêt du traitement par ivacaftor chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de moins de 24 mois lors de l'initiation du traitement et porteurs d'une mutation répondant à l'ivacaftor. La disponibilité du rapport d'étude finale est prévue en mars 2022.
- une étude d'efficacité post-autorisation VX-15-770-125 à long-terme a pour objectif de comparer la progression de la maladie chez les enfants atteints de mucoviscidose, âgés de 2 à 5 ans lors de l'instauration de KALYDECO et porteurs d'une mutation du CFTR par rapport à une cohorte appariée n'ayant jamais reçu de traitement par KALYDECO. Cette étude évalue si les enfants traités par ivacaftor de façon précoce présenteront une maladie moins avancée lorsqu'ils seront plus âgés par rapport aux patients n'ayant jamais été traités par KALYDECO ou ayant initié un traitement plus tardivement. Des rapports intermédiaires sont prévus de façon biannuelle jusqu'au rapport final prévu en décembre 2023.

La prise en charge des patients atteints de mucoviscidose nécessite l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire (médecin traitant, centres spécialisés, équipe paramédicale avec kinésithérapeute et infirmière). Le traitement est symptomatique et nécessaire à vie.

La prise en charge symptomatique repose sur 4 types d'interventions complémentaires à visée symptomatique<sup>9</sup> :

- 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 digestive,
- la mise en place d'une prévention optimale des infections pulmonaires respectant le calendrier vaccinal,
- l'éducation thérapeutique des patients.

#### **Place de KALYDECO dans la stratégie thérapeutique :**

Les données disponibles **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*, reposent sur une étude ouverte qui a étudié essentiellement la tolérance et la cinétique de l'ivacaftor. Les données cliniques disponibles (taux de chlorure sudoral moyen, taille, poids, IMC, marqueurs pancréatiques et intestinaux) sont issues d'analyses descriptives reposant sur des critères secondaires ou tertiaires difficilement interprétables.

Compte-tenu de l'ensemble de ces éléments, 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 CFTR suivantes : *G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R*. La durée de traitement optimale n'est pas connue.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

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

# 011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

## 011.1 Service Médical Rendu

- ▶ La mucoviscidose est une maladie grave qui met prématurément en jeu le pronostic vital des patients.
- ▶ Les spécialités KALYDECO (ivacaftor) entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▶ Leur rapport efficacité/effets indésirables dans l'extension d'indication chez l'enfant âgé de plus de 12 mois à moins de 2 ans et pesant de 7 kg à moins de 25 kg est important.
- ▶ Il n'existe, à ce jour, aucun autre traitement ciblant les causes de la maladie.
- ▶ Ces spécialités sont des traitements de 1<sup>ère</sup> intention.
  - ▶ Intérêt de santé publique :  
Compte tenu de :
    - la gravité de la maladie,
    - sa prévalence et sa rareté,
    - du besoin médical non couvert identifié,
    - la réponse au besoin identifié (absence de données de mortalité, impact sur la morbidité reposant sur les résultats de critères secondaires et tertiaires d'une étude non comparative sur 24 semaines),
    - l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
    - l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...),comme chez l'enfant âgé de 2 ans et plus, KALYDECO est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique chez l'enfant de 1 an à moins de 2 ans.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par KALYDECO 50 et 75 mg, granulé en sachet est important dans l'extension d'indication de l'AMM.**

**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 et aux posologies de l'AMM.**

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 65%**

## 011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**Compte tenu :**

- **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 :**
  - **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 staturo-pondérale (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,

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 *CFTR* suivantes : *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R*.

### 011.3 Population cible

La population cible de KALYDECO dans son extension d'indication concerne les enfants âgés de 12 mois à moins de 24 mois 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*.

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 chez les enfants 12 mois à moins de 24 mois 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* est inférieure à 5 patients.

## 012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### ► Conditionnements

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

### ► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception.

### ► 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<sup>14</sup> 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. La Commission sera intéressée par tout résultat disponible dans cette étude concernant la tranche d'âge concernée par le présent avis (1 an à moins de 2 ans), ainsi que par les résultats de l'étude de poursuite du traitement sur 96 semaines (cf. paragraphe 09.6)

#### ► **Autres demandes**

La prescription de KALYDECO est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose et la Commission souligne l'importance de la prise en charge des patients au sein des centres de référence de la maladie.

---

<sup>14</sup> Les exacerbations pulmonaires seront évaluées pas les cures d'antibiothérapie et les hospitalisations éventuelles.