

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

ivacaftor

KALYDECO 13,4 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg,**granulés en sachet**Inscription, modification des conditions de
l'inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 18 décembre 2024

- Mucoviscidose
- Nourrisson
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement dans « le traitement des nourrissons âgés d'au moins 1 mois à moins de 4 mois, pesant de 3 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*. »

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

Place dans la stratégie thérapeutique	KALYDECO (ivacaftor) est un traitement de fond de la mucoviscidose qui doit être prescrit d'emblée aux patients atteints de mucoviscidose porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : <i>G551D</i>, <i>G1244E</i>, <i>G1349D</i>, <i>G178R</i>, <i>G551S</i>, <i>S1251N</i>, <i>S1255P</i>, <i>S549N</i> ou <i>S549R</i>. KALYDECO (ivacaftor) peut être utilisé dès l'âge de 1 mois, soit au plus près du diagnostic de la maladie. La durée de traitement optimale par KALYDECO (ivacaftor) n'est pas connue, mais il s'agit probablement d'un traitement à vie.
Service médical rendu (SMR)	– IMPORTANT uniquement dans « le traitement des nourrissons âgés d'au moins 1 mois à moins de 4 mois, pesant de 3 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 : <i>G551D</i>, <i>G1244E</i>, <i>G1349D</i>, <i>G178R</i>, <i>G551S</i>, <i>S1251N</i>, <i>S1255P</i>, <i>S549N</i> ou <i>S549R</i>. » – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités sont susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service	Un progrès thérapeutique dans la prise en charge. Compte tenu :

médical rendu (ASMR)	– d’une efficacité et d’une tolérance de l’ivacaftor chez les nourrissons âgés d’au moins 1 mois à moins de 4 mois similaires à celles observées chez les enfants plus âgés reposant sur les résultats de la même étude de phase III non comparative, – du profil de tolérance de l’ivacaftor qui apparaît acceptable dans cette tranche d’âge, – du besoin médical important dans la prise en charge de la mucoviscidose chez les patients porteurs de l’une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR mentionnées dans l’AMM, en l’absence d’autre traitement ciblant les causes de la maladie, et malgré : – le recul limité à 24 semaines de traitement ne permettant pas d’évaluer l’efficacité et la tolérance à long terme de l’ivacaftor, – le faible effectif de la cohorte concernée par la tranche d’âge 1 mois à 4 mois, les données manquantes et l’absence de données comparatives à une cohorte historique, par exemple, la Commission considère que KALYDECO (ivacaftor) 13,4 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, granulés en sachet, apporte, comme chez les enfants âgés de plus de 4 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 1 mois à moins de 4 mois, pesant de 3 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 : <i>G551D</i>, <i>G1244E</i>, <i>G1349D</i>, <i>G178R</i>, <i>G551S</i>, <i>S1251N</i>, <i>S1255P</i>, <i>S549N</i> ou <i>S549R</i>.
Population cible	La population cible est estimée à 1 patient.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	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.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 30 juin 2021)	8
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	9
3.3 Profil de tolérance	12
3.4 Synthèse des données d'utilisation	13
3.5 Modification du parcours de soins	13
3.6 Programme d'études	13
4. Discussion	13
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	15
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	15
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	15
5.3 Service Médical Rendu	16
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	17
5.5 Population cible	17
5.6 Demande de données	17
5.7 Autres recommandations de la Commission	18

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Décembre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription pour le dosage 13,4 mg. Extension d'indication pour les dosages 25 mg, 50 mg, 75 mg.
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « KALYDECO granulés est indiqué en monothérapie dans le traitement des nourrissons âgés d'au moins 1 mois¹, des jeunes enfants et des enfants pesant de 3 kg à moins de 25 kg atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation <i>R117H</i> du gène CFTR ou de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : <i>G551D</i>, <i>G1244E</i>, <i>G1349D</i>, <i>G178R</i>, <i>G551S</i>, <i>S1251N</i>, <i>S1255P</i>, <i>S549N</i> ou <i>S549R</i> (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). » – Périmètre de l'indication concerné par la demande : « KALYDECO granulés est indiqué en monothérapie dans le traitement des nourrissons âgés d'au moins 1 mois à moins de 4 mois pesant de 3 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 : <i>G551D</i>, <i>G1244E</i>, <i>G1349D</i>, <i>G178R</i>, <i>G551S</i>, <i>S1251N</i>, <i>S1255P</i>, <i>S549N</i> ou <i>S549R</i> ». Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'indication de l'AMM.
DCI (code ATC) Présentations concernées	ivacaftor (R07AX02) KALYDECO 13,4 mg, granulés en sachets – 28 (4 x 7) sachets BoPET : polyéthylène téréphtalate biaxialement orienté polyéthylène aluminium (CIP : 34009 302 941 9 2) – 56 (4 x 14) sachets BoPET : polyéthylène téréphtalate biaxialement orienté polyéthylène aluminium (CIP : 34009 302 942 0 8) KALYDECO 25 mg, granulés en sachets – 56 sachet(s) (4x14) BoPET : polyéthylène téréphtalate biaxialement orienté polyéthylène aluminium (CIP : 34009 301 951 5 4) KALYDECO 50 mg, granulés en sachets – 56 sachet(s) (4x14) BoPET : polyéthylène téréphtalate biaxialement orienté polyéthylène aluminium (CIP : 34009 300 409 9 7) KALYDECO 75 mg, granulés en sachets – 56 sachet(s) (4x14) BoPET : polyéthylène téréphtalate biaxialement orienté polyéthylène aluminium (CIP : 34009 300 410 0 0)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	VERTEX PHARMACEUTICALS FRANCE SAS
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 23 juillet 2012 Date des rectificatifs et teneur : 25 avril 2024 Plan de gestion des risques Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription initiale hospitalière semestrielle.

¹ Auparavant KALYDECO (ivacaftor) granulés était indiqué en monothérapie chez les nourrissons âgés d'au moins 4 mois et pesant de 5 kg à moins de 25 kg.

	– Renouvellement non restreint Statut particulier – Médicament d'exception
Posologie dans l'indication évaluée	La prescription de KALYDECO (ivacaftor) 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. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un autre médicament de l'appareil respiratoire.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : En Europe, KALYDECO (ivacaftor) est pris en charge dans l'extension d'indication aux Pays Bas et au Royaume Uni (demande en cours en Allemagne, Belgique, Italie, Espagne). Aux États-Unis, KALYDECO (ivacaftor) a une AMM dans une indication plus large : « <i>KALYDECO is a cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) potentiator indicated for the treatment of cystic fibrosis (CF) in patients aged 1 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.</i> »
Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Rappel des évaluations précédentes	La Commission a précédemment évalué KALYDECO (ivacaftor) en monothérapie dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR précitée : – 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, (avis d'inscription du 2 mars 2016), chez les enfants de 12 mois et plus et pesant de 7 kg à moins de 25 kg avec un SMR important et une ASMR II, comme chez les enfants âgés de 2 ans et plus (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). – KALYDECO (ivacaftor) 25 mg, 50 mg et 75 mg, granulés en sachet chez les nourrissons âgés d'au moins 4 mois à moins de 6 mois, pesant de 5 kg à moins de 25 kg avec un SMR important et une ASMR II (avis d'extension d'indication du 30 juin 2021).

Evaluation par la Commission

- Calendrier d'évaluation :
 - Date d'examen : 11 décembre 2024.
 - Date d'adoption : 18 décembre 2024.
- Contribution de parties prenantes : Non
- Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La mucoviscidose est une maladie héréditaire grave 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*².

L'anomalie de fonctionnement de CFTR s'exprime principalement au niveau des voies respiratoires, du tube digestif, du foie, des glandes sudoripares et du tractus génital³.

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). D'un patient à l'autre, on observe une grande diversité d'expression clinique, tant pour l'âge d'apparition des premiers symptômes que pour la sévérité de l'évolution. 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 morbidité et de la mortalité.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Au niveau gastro-intestinal, près de 85% des patients touchés par la mucoviscidose ont 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 et conditionne le pronostic vital dans la majorité des cas³.

Les mutations de classe III appelées défaut de régulation sont associées à la présence de protéines CFTR non fonctionnelles (mutations dites « *gating* ») à la surface épithéliale et donc à une expression sévère de la maladie.

Le nombre de patients ayant eu recours à une greffe pulmonaire est en forte baisse avec 15 patients en 2022 versus 87 en 2019³. L'âge médian au décès était de 40,8 ans en 2022, soit un gain de plus de 10 ans sur 10 ans³.

² N=6 297 patients (83,2%) selon les données du registre français de la mucoviscidose pour 2022.

³ Registre français de la mucoviscidose –Bilan des données 2022, Vaincre la Mucoviscidose, Paris, septembre 2023.

Épidémiologie

En 2022, le registre français de la mucoviscidose comptabilisait 7 743 patients atteints de mucoviscidose, dont 2 838 enfants (37,5%)³. Selon les données de ce registre, 1 seul patient âgé de moins de 4 mois porteur d'une mutation de défaut de régulation a été recensé en 2022⁴.

2.2 Prise en charge actuelle

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.

Dès le diagnostic posé, et conformément aux recommandations pour la prise en charge du nourrisson atteint de mucoviscidose⁵, 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.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Il n'existe à ce jour aucun autre traitement améliorant la fonction de la protéine CFTR chez les patients âgés **d'au moins 1 mois à moins de 4 mois** et pesant plus de 3 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*).

- Des 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 la compensation de l'insuffisance pancréatique externe par l'apport d'extraits pancréatiques.

Ces traitements symptomatiques ne sont pas spécifiques du traitement étiopathogénique des patients relevant des indications de KALYDECO (ivacaftor).

⁴ Ce chiffre ne tient pas compte du taux d'exhaustivité du registre, estimé à 90% de la population vivant avec la mucoviscidose en France (d'après les chiffres de l'ALD publiés par la Cnam).

⁵ Sermet-Gaudelus I, Couderc L, Vrielynck S, et al; Groupe de travail dépistage de la Fédération des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose; Groupe de travail dépistage de la Fédération des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose. Recommandations nationales pour la prise en charge du nourrisson dépisté atteint de mucoviscidose. Consensus de la fédération des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose. Arch Pediatr. 2014 Jun;21(6):654-62. French.

➔ Traitements non-médicamenteux

La kinésithérapie respiratoire est instaurée dès les premiers mois, de façon régulière. La transplantation pulmonaire, voire hépatique, qui peut être proposée en recours ultime dans les formes avancées, est extrêmement rare chez les jeunes et très jeunes patients.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement non couvert.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de KALYDECO (ivacaftor) repose sur 2 études cliniques :

- l'étude ARRIVAL (VX15-770-124)^{6,7}, de phase III, non comparative, ayant inclus des enfants âgés de moins de 2 ans, composée de cohortes d'âges différents. 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 1 mois à moins de 4 mois et pesant plus de 3 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 4 mois à moins de 6 mois, évaluée par la Commission dans l'avis du 30 juin 2021 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 1 mois à moins de 4 mois sont présentés dans le présent avis.
- l'étude d'extension à long terme de l'étude ARRIVAL (étude 126), d'une durée de traitement de 96 semaines supplémentaires, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long-terme du traitement par ivacaftor chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Cette étude qui a inclus 86 patients d'âge médian 9,0 mois (min 1 ; max 23) ne portait pas spécifiquement sur les patients âgés de 1 mois à 4 mois, aussi ses résultats sur les critères de jugement secondaires d'efficacité descriptifs ne sont pas présentés. Il n'a pas été mis en évidence de nouveau signal de tolérance dans cette étude où l'exposition moyenne (ET) au traitement a été de 80,0 (27,60) semaines (compris entre 5,1 et 99,1 semaines) et 75% environ des enfants avaient reçu au moins 72 semaines de traitement. Deux patients (2,3 %) ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables liés à une élévation des transaminases.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 30 juin 2021)

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

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

⁷ Davies JC, Wainwright CE, Sawicki GS, et al. Ivacaftor in infants aged 4 to <12 months with cystic fibrosis and a gating mutation. Results of a two-part phase 3 clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(5):585-93.

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.

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

3.2.2.1 Etude de phase 3 non comparative

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, non comparative, multicentrique, à plusieurs cohortes, réalisée en deux parties (A et B) et plusieurs groupes d'âge, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance, la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamie (PD) de l'ivacaftor chez les patients atteints de mucoviscidose et porteurs d'une mutation de défaut de régulation du gène CFTR et âgés de moins de 24 mois à l'instauration du traitement. La cohorte 8 (partie A/B) portait sur les patients âgés de 1 à 4 mois à l'instauration du traitement.

L'étude a débuté le 27 janvier 2021 (1er patient inclus pour la cohorte 8) et l'analyse principale a eu lieu le 28 juin 2022.

Traitements reçus

Les doses d'ivacaftor administrées de J1 à J15 étaient de 5,7 mg ou 11,7 mg d'ivacaftor toutes les 12 heures, selon l'âge et le poids corporel. La dose pouvait être ajustée au jour 15 à 5,7 mg, 11,4 mg, 17,1 mg, 22,8 mg ou 25 mg toutes les 12 heures afin de mieux correspondre à l'exposition médiane chez l'adulte. Cette dose était maintenue jusqu'à la visite se situant après l'atteinte de l'âge de 4 mois et le poids de 5 kg. Les patients recevaient alors la dose approuvée de 25 mg toutes les 12 heures (quel que soit leur poids jusqu'à ce qu'ils aient 6 mois). Une durée de traitement de 24 semaines a été utilisée dans l'analyse principale.

Population de l'étude

Au total, 7 patients ont été inclus dans l'étude de tolérance. Six patients ont terminé les 24 semaines de traitement. Un patient a interrompu prématurément le traitement pour cause d'événement indésirable. L'âge moyen des patients à l'initiation était de 1,9 mois. La majorité était de sexe féminin (57,1%) et avait une mutation *G551D* (57,1%). Les paramètres nutritionnels (poids, taille et IMC) étaient normaux, bien qu'en dessous des médianes des normes de croissance pour cette tranche d'âge.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal portait sur les concentrations plasmatiques de l'ivacaftor et des métabolites IVA-M1 et IVA-M6 dans la population de tolérance.

Les critères de jugement secondaires non hiérarchisés comprenaient :

- variation absolue du taux de chlorure sudoral (en mmol/L) sur 24 semaines par rapport à l'initiation,

- variation absolue du poids (en kg) et du z-score⁸ du poids pour l'âge sur 24 semaines par rapport à l'initiation,
- variation absolue de la taille (en cm) et du z-score de la taille pour l'âge sur 24 semaines par rapport à l'initiation,
- variation absolue du poids pour la taille (en kg/m²) et du z-score du poids pour la taille pour l'âge sur 24 semaines par rapport à l'initiation,
- variation du taux d'élastase-1 fécale à la semaine 24 par rapport à l'initiation,
- variation du taux de trypsine immunoréactive (TIR) à la semaine 24 par rapport à l'initiation,
- variation du taux de calprotectine fécale à la semaine 24 par rapport à l'initiation.

Résultats sur le critère 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. Les concentrations plasmatiques moyennes minimales de l'ivacaftor (IVA) et de ses métabolites (M1-IVA et M6-IVA) observées se situaient dans la fourchette de celles observées antérieurement chez les patients de 12 à 24 mois et de 4 à 12 mois.

Résultat sur les critères de jugement secondaires non hiérarchisés

Ces résultats ont un caractère exploratoire compte tenu de la méthodologie de l'étude non comparative.

A l'initiation, le taux moyen (ET) de chlorure sudoral était de 73,8 (19,1) mmol/L (n=7). Le taux de chlorure sudoral a diminué dès la 2^{ème} semaine (variation absolue moyenne de -50,6 mmol/L à J15, n=4). Cette diminution s'est poursuivie pendant la période de traitement, après l'ajustement de la dose à J15. En raison du nombre élevé de données manquantes à la semaine 24 (6 patients n'ont pas eu de mesure du chlorure sudoral à la semaine 24), une analyse ad hoc de la variation moyenne du chlorure sudoral, depuis l'initiation jusqu'à la semaine 24, a été réalisée pour toutes les visites postérieures à l'état initial : la variation moyenne (écart-type) depuis l'initiation jusqu'à la semaine 24 a été de -40,3 (29,2) mmol/L (n = 5).

Tableau 1 : Variation absolue du taux de chlorure sudoral (population FAS)

Visites		Ivacaftor 5,7 mg ou 11,4 mg N=7	
		Taux de chlorure sudoral (mmol/L)	Variation absolue depuis initiation (mmol/L)
Visite d'initiation	n	7	
	Moyenne (ET)	73,8 (19,1)	
	Médiane (Min ; max)	69,0 (49,0 ; 103,0)	
Jour 15	n	4	4
	Moyenne (ET)	29,8 (8,7)	-50,6 (24,2)
	Médiane (Min ; max)	32,8 (17,0 ; 36,5)	-58,0 (-71,0 ; -15,5)
Semaine 4	n	5	5
	Moyenne (ET)	30,3 (6,2)	-46,0 (24,8)

⁸ 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).

	Médiane (Min ; max)	32,0 (19,5 ; 35,0)	-55,0 (-72,0 ; -14,0)
Semaine 8	n	5	5
	Moyenne (ET)	33,8 (11,8)	-42,5 (22,9)
	Médiane (Min ; max)	39,0 (14,5 ; 44,0)	-56,0 (-60,0 ; -8,5)
Semaine 12	n	5	5
	Moyenne (ET)	43,4 (17,9)	-32,9 (33,8)
	Médiane (Min ; max)	43,0 (18,0 ; 67,5)	-56,0 (-60,0 ; 7,5)
Semaine 18	n	4	4
	Moyenne (ET)	35,4 (21,6)	-47,8 (37,0)
	Médiane (Min ; max)	29,0 (17,0 ; 66,5)	-60,8 (-76,0 ; 6,5)
Semaine 24	n	1	1
	Valeur	51,5	2,5

Tableau 2 : Variation absolue des z-scores du poids et de la taille pour l'âge à 24 semaines (population FAS)

	Moyenne (ET) à l'initiation	Moyenne (ET) à 24 semaines	Variation absolue moyenne (ET) (Min ; Max) n
Z-score du poids pour l'âge	-0,88 (1,00) ; n=7	0,36 (0,90) ; n=6	+ 1,14 (0,89) (0,14 ; 2,66) ; n=6
Z-score de la taille pour l'âge	-0,23 (1,58) ; n=7	1,03 (1,47) ; n=6	+ 1,12 (0,61) (0,18 ; 2,06) ; n=6
Z-score du poids pour la taille	-0,87 (0,66) ; n=7	-0,11 (1,09) ; n=6	+0,75 (1,05) (-0,61 ; 2,18) ; n=6

Tableau 3 : Variation absolue du taux d'élastase-1 fécale (population FAS)

Visites		Ivacaftor 5,7 mg ou 11,4 mg N=7	
		Taux d'élastase-1 fécale (µg/g)	Variation absolue depuis initiation (µg/g)
Visite d'initiation	n	6	NA
	Moyenne (ET)	344,8 (197,5)	NA
	Médiane (Min ; max)	424,5 (31,0 ; 500,0)	NA
Jour 15	n	7	6
	Moyenne (ET)	420,9 (169,1)	62,8 (93,2)
	Médiane (Min ; max)	500,0 (47,0 ; 500,0)	8,0 (0,0 ; 210,0)
Semaine 12	n	7	6
	Moyenne (ET)	446,7 (120,4)	93,0 (131,2)
	Médiane (Min ; max)	500,0 (176,0 ; 500,0)	72,5 (-42,0 ; 304,0)
Semaine 24	n	5	5
	Moyenne (ET)	417,2 (185,1)	103,4 (131,4)
	Médiane (Min ; max)	500,0 (86,0 ; 500,0)	55,0 (0,0 ; 311,0)

Tableau 4 : Variation absolue du taux de TIR (population FAS)

Visites		Ivacaftor 5,7 mg ou 11,4 mg	
		N=7	
		Taux de TIR (ng/mL)	Variation absolue depuis initiation (ng/mL)
Visite d'initiation	n	5	NA
	Moyenne (ET)	1094,9 (234,9)	NA
	Médiane (Min ; max)	1200,0 (674,7 ; 1200,0)	NA
Semaine 12	n	5	3
	Moyenne (ET)	840,6 (495,7)	-152,3 (263,8)
	Médiane (Min ; max)	1200,0 (217,7 ; 1200,0)	0,0 (-457,0 ; 0,0)
Semaine 24	n	5	4
	Moyenne (ET)	781,0 (440,7)	-392,5 (272,6)
	Médiane (Min ; max)	765,3 (161,0 ; 1200,0)	-474,2 (-621,5 ; 0,0)

Le taux moyen de calprotectine fécale a diminué au cours des 24 semaines de traitement, la variation absolue moyenne (ET) par rapport à l'initiation a été de -154,0 µg/g (162,57).

Qualité de vie

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

3.3 Profil de tolérance

Données issues de l'étude de phase 3 non comparative

L'exposition moyenne (ET) au traitement des 7 enfants inclus a été de 22,0 (5,70) semaines (compris entre 9 et 25 semaines). Six enfants ont reçu au moins 24 semaines de traitement et 1 enfant a reçu 9 semaines de traitement avant d'arrêter son traitement.

Quatre patients (57,1%) ont rapporté un total de 14 EI.

Tableau 5 : EI par termes préférés (population de tolérance)

	Ivacaftor 5,7 mg ou 11,4 mg N=7 n (%)
Patients ayant déclaré ≥1 EI	4 (57,1)
Surdosage accidentel	1 (14,3)
Augmentation des ALAT	1 (14,3)
Bronchiolite	1 (14,3)
Constipation	1 (14,3)
Contusion	1 (14,3)
Diarrhée	1 (14,3)
Test de dépistage de l'entérovirus positif	1 (14,3)
Selles décolorées	1 (14,3)

Test de dépistage du rhinovirus humain positif	1 (14,3)
Irritabilité	1 (14,3)
Congestion nasale	1 (14,3)
Rhinorrhée	1 (14,3)
Vomissements	1 (14,3)

Aucun EI grave (EIG), aucun EI considéré comme lié au traitement de l'étude, aucun décès n'ont été rapportés. Un patient a arrêté le traitement à la semaine 9 en raison d'une augmentation des ALAT. Cet EI a été évalué comme n'étant pas possiblement lié au médicament de l'étude.

Aucun nouveau signal n'a été identifié pendant la période couverte par **le dernier PSUR** couvrant la période de référence du 24 janvier 2020 au 23 janvier 2023.

Le résumé des risques du PGR de KALYDECO (ivacaftor) (version 15.5 du 16 février 2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	
Risques importants potentiels	– Hépatotoxicité – Cataracte
Informations manquantes	– Utilisation chez la femme enceinte ou en cours d'allaitement – Utilisation chez les enfants âgés de moins de 6 ans

Données du RCP

La sécurité de l'ivacaftor administré en monothérapie pendant 24 semaines a été évaluée chez 43 patients âgés d'1 mois à moins de 24 mois (dont 7 étaient âgés de moins de 4 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 uniforme chez les enfants âgés d'1 mois et plus et est également similaire à celui observé chez les patients adultes.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Cette extension d'indication de KALYDECO (ivacaftor) qui permet une instauration précoce du traitement dès l'âge de 1 mois est susceptible d'avoir un impact favorable sur le parcours de soins et de vie du patient et de son entourage.

3.6 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Les données de l'extension d'indication de l'ivacaftor en monothérapie chez les nourrissons âgés d'au moins 1 mois à moins de 4 mois pesant au moins 3 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* reposent sur l'analyse des résultats de la cohorte 8, ayant inclus 7 nourrissons âgés de 1 mois à moins de 4 mois, de l'étude de phase III ARRIVAL (VX15-770-124), non comparative, réalisée chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

Le critère de jugement principal était les concentrations plasmatiques de l'ivacaftor (IVA) et des métabolites IVA-M1 et IVA-M6, qui se situaient dans la fourchette de celle observées antérieurement chez les 2 cohortes évaluées précédemment portant sur les enfants âgés de 12 mois à 24 mois et de 4 mois à 12 mois.

Le taux de chlorure sudoral moyen a diminué au cours des 24 semaines de traitement. Le taux moyen [ET] de chlorure sudoral, qui était supérieur au seuil de 60 mmol/L à l'initiation (73,8 [19,1] mmol/L, n=7) est resté stable et inférieur à ce seuil dès la 2ème semaine et pendant la période de traitement, après l'ajustement de la dose. En raison du grand nombre d'échantillons manquants à la semaine 24, une analyse ad hoc de la variation moyenne du chlorure sudoral depuis l'état initial jusqu'à la semaine 24 a été réalisée pour toutes les visites postérieures à l'état initial : la variation moyenne (ET) depuis l'état initial jusqu'à la semaine 24 a été de -40,3 (29,2) mmol/L (n = 5).

Une amélioration des marqueurs pancréatiques (élastase-1 fécale, trypsine immunoréactive) 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 1 mois à moins de 4 mois) concernée par l'extension d'indication.

Ces résultats appellent les commentaires suivants :

- Les données sur le taux de chlorure sudoral sont très parcellaires en raison de données manquantes, le test à la sueur est par ailleurs moins facile à réaliser chez le nourrisson par manque de production de sueur.
- Il est constaté une diminution importante du taux de chlorure sudoral sans toutefois atteindre le seuil de normalité.
- Sur le plan de tolérance, il n'a pas été mis en évidence de signal particulier chez le nourrisson âgé de 1 à 4 mois. Toutefois, un point de vigilance est mis en évidence en lien avec le constat d'augmentation des transaminases ayant conduit à l'arrêt du traitement pour un patient dans l'étude ARRIVAL et 2 patients dans l'étude d'extension. Le RCP comporte des mises en garde et précaution d'emploi relatives à l' « augmentation des transaminases et atteinte hépatique ».
- La Commission s'interroge car aux Etats-Unis, des sachets contenant 5,8 mg d'ivacaftor sont commercialisés permettant une administration toutes les 12 heures chez l'enfant âgé de 1 à 2 mois ; alors qu'en France, le laboratoire envisage de commercialiser uniquement des sachets de 13,4 mg avec une prise unique le matin pour cette tranche d'âge.
- La Commission regrette qu'il n'y ait aucune étude d'acceptabilité et de palatabilité, dans la mesure où l'administration à la cuillère chez le nourrisson de granulés non solubles mélangés à du lait est susceptible d'entraîner une perte de principe actif, et par conséquent une variation de l'efficacité, en raison des difficultés pour le nourrisson d'avaler les granulés.
- La Commission regrette que l'indication de l'AMM européenne ne concerne que 9 mutations de classe III, alors qu'aux Etats-Unis l'AMM permet l'utilisation de l'ivacaftor pour davantage de mutations.
- On ne dispose d'aucune donnée clinique dans la mutation *R117H*⁹ du gène CFTR chez les patients âgés de 1 mois à 4 mois, pour laquelle le laboratoire ne sollicite pas de remboursement.

⁹ Selon le RCP, les données chez les patients de moins de 6 ans porteurs d'une mutation *R117H* du gène CFTR sont limitées. Dans l'étude 770-110, l'effet positif de l'ivacaftor observé a été moins évident chez les patients porteurs d'une mutation *R117H-7T* associée à une maladie moins sévère.

Au total, le niveau de preuve de l'efficacité de KALYDECO (ivacaftor) 13,4 mg, 25 mg, 50 mg et 75 mg, granulés en sachet, chez les enfants âgés de plus de 1 mois jusqu'à 4 mois porteurs de mutation de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR est du même ordre que celui précédemment évalué par la Commission chez les enfants de 4 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, du recul limité à 24 semaines de traitement, et des données manquantes, 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 1 mois jusqu'à 4 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.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

KALYDECO (ivacaftor) est un traitement de fond de la mucoviscidose qui doit être prescrit d'emblée aux patients 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*.

KALYDECO (ivacaftor) peut être utilisé dès l'âge de 1 mois, soit au plus près du diagnostic de la maladie.

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

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre retenu.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ La mucoviscidose est une maladie grave qui met prématurément en jeu le pronostic vital des patients. L'impact de cette maladie chronique sur la qualité de vie est particulièrement important.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans les mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR. En l'absence de données fournies il est mal établi dans la mutation *R117H* du gène CFTR.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention en l'absence de thérapie disponible pour les patients porteurs de mutation de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence/son incidence,
- du besoin médical non couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité mais d'un impact attendu du même ordre que celui observé 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 porteurs de mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR),
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
 - d'un impact attendu sur le parcours de soin et/ou de vie du patient et de son entourage ainsi que sur l'organisation des soins en lien avec la possibilité de débiter précocement le traitement dès l'âge de 1 mois,

KALYDECO (ivacaftor) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KALYDECO (ivacaftor) 13,4 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, granulés en sachet, est :

- important uniquement dans l'indication « traitement des nourrissons âgés d'au moins 1 mois à moins de 4 mois, pesant de 3 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* »,
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.

La Commission donne un avis :

- favorable à l'inscription de KALYDECO (ivacaftor) 13,4 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, granulés en sachet, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM.
- défavorable à l'inscription de KALYDECO (ivacaftor) 13,4 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, granulés en sachet, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- d'une efficacité et d'une tolérance de l'ivacaftor chez les nourrissons âgés d'au moins 1 mois à moins de 4 mois similaires à celles observées chez les enfants plus âgés reposant sur les résultats de la même étude de phase III non comparative,
- du profil de tolérance de l'ivacaftor qui apparaît acceptable dans cette tranche d'âge,
- du besoin médical important dans la prise en charge de la mucoviscidose chez les patients porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR mentionnées dans l'AMM, en l'absence d'autre traitement ciblant les causes de la maladie,

et malgré :

- le recul limité à 24 semaines de traitement ne permettant pas d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme de l'ivacaftor,
- le faible effectif de la cohorte concernée par la tranche d'âge 1 mois à 4 mois, les données manquantes et l'absence de données comparatives à une cohorte historique, par exemple,

la Commission considère que KALYDECO (ivacaftor) 13,4 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, granulés en sachet, apporte, comme chez les enfants âgés de plus de 4 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 1 mois à moins de 4 mois, pesant de 3 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.

5.5 Population cible

L'extension d'indication de KALYDECO (ivacaftor) concerne les nourrissons âgés d'au moins 1 mois à moins de 4 mois et pesant au moins 3 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*.

Selon avis d'expert, 4 nouveaux patients par an sont porteurs de mutation « gating ». D'après une extraction du registre français de la mucoviscidose, 1 patient de moins de 4 mois porteur d'une mutation de défaut de régulation a été recensé en 2022⁴.

La population cible est estimée à 1 patient.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Les conditionnements de KALYDECO (ivacaftor) en boîte de 28 et de 56 sachets ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

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.

Par ailleurs, la Commission s'interroge sur l'absence de sachet dosé à 5,8 mg d'ivacaftor qui permettrait une administration toutes les 12 heures chez le nourrisson âgé entre 1 et 2 mois. De plus, en l'absence d'étude d'acceptabilité et de palatabilité de la forme granulé en sachet, et compte tenu des difficultés pour le nourrisson d'avaler les granulés, la Commission souhaiterait la mise à disposition d'une forme pharmaceutique plus adaptée à la tranche d'âge concernée, par exemple une suspension buvable.

➔ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit étendu à cette nouvelle indication.

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.