



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHESE D'AVIS 27 OCTOBRE 2021

**ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor
KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, comprimé pelliculé**

**ivacaftor
KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé**

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation dites *gating* ou d'une mutation à fonction résiduelle.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge de la mucoviscidose.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

prise en charge respiratoire, nutritionnelle, et l'éducation thérapeutique. La prise en charge respiratoire repose sur :

- la kinésithérapie respiratoire quotidienne,

- l'aérosolthérapie, avec :

- la dornase alfa par voie inhalée (PULMOZYME), pour les patients âgés de plus de 5 ans, qui améliore modestement la fonction respiratoire et le nombre d'exacerbations nécessitant une antibiothérapie intraveineuse. Il doit être suivi d'une séance de kinésithérapie respiratoire de 30 minutes.

- les données disponibles ne permettent pas de recommander la prescription systématique des corticoïdes inhalés et des bronchodilatateurs. Un bêta-2-mimétique peut être proposé en cas d'exacerbations, ou au long cours en période stable (avec réévaluation régulière du bénéfice clinique) ou en nébulisation avec des bêta-2-mimétiques de courte durée d'action avant le début de la séance kinésithérapie afin d'améliorer le drainage bronchique.

- l'antibiothérapie est nécessaire en cas d'exacerbation ou d'infection chronique, en cures rapprochées ou au long cours. Les autres traitements symptomatiques des troubles respiratoires de la mucoviscidose sont les corticoïdes oraux en cure courte, après une cure d'antibiotiques de 14 jours prescrite pour une exacerbation, en cas d'absence d'amélioration clinique et/ou fonctionnelle (avis d'experts), ou en cas d'aspergillose broncho-pulmonaire allergique.

La transplantation pulmonaire, voire hépatique, peut être proposée en recours ultime dans les formes avancées.

La prise en charge nutritionnelle comprend un régime hypercalorique, normolipidique, l'utilisation de vitamines liposolubles (A, D, E, K) et d'oligoéléments (Fer, Zinc, Sélénium), une supplémentation en chlorure de sodium et la compensation de l'insuffisance pancréatique externe par l'apport d'extraits pancréatiques.

Il existe deux thérapies médicamenteuses ciblant la mutation *F508del* du gène CFTR et l'une des mutations de défaut de régulation telles que la mutation dite « *gating* » ou la mutation à fonction résiduelle :

- KALYDECO (ivacaftor) indiqué en monothérapie uniquement pour les patients porteurs d'une mutation « *gating* », à savoir dans les adultes, adolescents et enfants âgés de 4 mois et plus, et pesant plus de 5 kg atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation *R117H* du gène CFTR ou de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R*.

- KALYDECO (ivacaftor) en association avec SYMKEVI 100 mg/150 mg (tezacaftor/ivacaftor), comprimé est le traitement de référence des patients âgés de 6 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations à fonction résiduelle 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*.

La durée de traitement optimale de ces traitements n'est pas connue.

Place du médicament

Compte tenu du bénéfice clinique et biologique démontré par rapport à SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) pour les patients porteurs d'une mutation à fonction résiduelle ou à KALYDECO (ivacaftor) pour les patients porteurs d'une mutation dite *gating*, KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est le traitement de première intention dans le traitement de la mucoviscidose pour les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation telles qu'une mutation dite *gating* ou une mutation à fonction résiduelle. Il s'agit d'un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée à ces patients.

La durée optimale de ce traitement n'est pas connue à ce jour.

