

Décision n° 2022.0178/DP/SEM du 28 mars 2022 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité KAFTRIO

La présidente, par délégation du collège de la Haute Autorité de santé,

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;

Vu le règlement intérieur du collège ;

Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;

Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité KAFTRIO ;

Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire VERTEX PHARMACEUTICALS (France) pour la spécialité KAFTRIO reçue le 19 janvier 2022 ;

Vu l'engagement du demandeur à déposer une demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables dans le mois suivant l'obtention de son autorisation de mise sur le marché ;

Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée les 28 janvier et 10 février 2022 au demandeur ;

Vu les éléments reçus le 14 février 2022 ;

Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 14 février 2022 au demandeur ;

Vu la décision de délégation n° 2022.0086 du 17 mars 2022 du collège de la HAS à sa Présidente ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament KAFTRIO, dans l'indication « en association avec KALYDECO (ivacaftor) est indiqué dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 11 ans hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire VERTEX PHARMACEUTICALS (France) a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

Par ailleurs, conformément à l'avis de la commission de la transparence :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que la mucoviscidose est une maladie héréditaire rare à transmission autosomique récessive liée à une mutation du gène de la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator). Elle s'accompagne de la survenue de nombreuses comorbidités dont la plus fréquente est le diabète touchant 30,3% des adultes, mais aussi digestives, hépatiques, ORL, métaboliques, rénales et ostéoarticulaires. Maladie multi systémique, ses symptômes sont divers et nombreux et impactent tous la qualité de vie des patients. L'âge médian au décès était de 32,8 ans en 2020 contre 27,6 ans en 2010, selon les données du Registre Français de la mucoviscidose pour l'année 2020.
- Il n'existe pas de traitement approprié en l'absence de comparateur cliniquement pertinent dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

- Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.
- Ce médicament en association avec KALYDECO (ivacaftor) est présumé innovant dans l'indication considérée. Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge présentant des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice clinique pour cette population pour laquelle aucun traitement n'est disponible. Il a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans l'indication revendiquée pour l'accès précoce en termes d'amélioration de l'indice de clairance pulmonaire (ICP2,5). Le plan développement est adapté et les données disponibles suggèrent un profil de tolérance favorable chez l'enfant âgé de 6 à 11 ans.

Les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique étant ainsi remplis, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimé pelliculé

Boîte de 56 (CIP : 34009 302 113 8 0 ; UCD : 34008 900 089 3 8)

KAFTRIO 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimé pelliculé

Boîte de 56 (CIP : 34009 302 427 9 7 ; UCD : 34008 900 191 0 1)

KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 (CIP : 34009 301 594 8 4 ; UCD : 34008 938 592 9 2)

KALYDECO 75 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 (CIP : 34009 302 202 6 9 ; UCD : 34008 9001693 3)

du laboratoire VERTEX PHARMACEUTICALS (France)

dans l'indication « en association avec KALYDECO (ivacaftor) est indiqué dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 11 ans hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale »

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique (CSP).

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La secrétaire générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 28 mars 2022.

La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor
ivacaftor****KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg,
KAFTRIO 37,5 mg/25 mg/50
mg,
KALYDECO 150 mg,
KALYDECO 75 mg****comprimé pelliculé****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 23 mars 2022**

- ➔ **Mucoviscidose**
- ➔ **Secteur : hôpital**

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :

KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est indiqué dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 11 ans hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale.

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indications	4
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	5
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	5
4.2	Existence de traitements appropriés	7
4.3	Mise en œuvre du traitement	9
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	9
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	9
5.	Conclusions de la Commission	42
6.	Recommandation de la Commission	43
7.	Informations administratives et réglementaires	43

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce (AAP) post-AMM de KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor), comprimé pelliculé en association avec KALYDECO (ivacaftor), comprimé pelliculé dans l'indication du « traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 11 ans **hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale** », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) a obtenu une extension d'AMM chez les enfants âgés de 6 à 11 ans en date du 7 janvier 2022 dans une indication plus large que celle qui fait l'objet de la demande d'AAP, à savoir « le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) ».

KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) a précédemment été évalué par la Commission de la Transparence dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR*^{a,b} :

- Avis de la CT du 18 novembre 2020 (AMM initiale du 21 août 2020) : SMR important et ASMR II dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose des patients âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation à fonction minimale,
- Avis de la CT du 27 octobre 2021 (AMM modifiée le 26 avril 2021) : SMR important chez 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 et ASMR IV par rapport aux comparateurs actifs, à savoir l'ivacaftor pour les patients porteurs d'une mutation de défaut de régulation dite gating et l'association tezacaftor/ivacaftor pour les patients porteurs d'une mutation à fonction résiduelle des patients âgés de 12 ans et plus hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*.

Il est à noter que le laboratoire ne sollicite pas d'autorisation d'accès précoce dans les indications couvertes par l'extension d'AMM, à savoir les patients âgés de 6 à 11 ans :

- homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*,
- hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation à fonction résiduelle ou porteurs d'une mutation « gating ».

La Commission de la Transparence regrette que le laboratoire n'ait pas formulé une demande d'accès précoce dans l'entièreté de l'extension de son AMM dans la mesure où il existe un besoin médical pour ces populations et que des données cliniques étayant la quantité d'effet importante de KAFTRIO en association avec KALYDECO sont disponibles dans l'entièreté de son extension d'AMM.

Une demande d'inscription dans l'entièreté de l'indication de l'extension d'AMM, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des

^a HAS. Avis de la Commission de la Transparence en date du 27/10/2021. SMR important, ASMR IV par rapport aux comparateurs actifs, à savoir l'ivacaftor pour les patients porteurs d'une mutation de défaut de régulation dite gating et l'association tezacaftor/ivacaftor pour les patients porteurs d'une mutation à fonction résiduelle des patients âgés de 12 ans et plus hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*.

^b HAS. Avis de la Commission de la Transparence en date du 18/11/2020. SMR important, ASMR II dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose des patients âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale.

collectivités, a été déposée auprès de la Commission de la Transparence^c le 4 février 2022, elle est en cours d'instruction.

KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) a fait l'objet d'ATU nominative chez les patients âgés de 6 à 11 ans avec une mucoviscidose grave engageant le pronostic vital à court ou moyen terme. Depuis la date de 1^{ère} autorisation le 16 avril 2021, 10 patients ont été traités dans ce contexte. Ces ATU nominatives n'ont pas fait l'objet d'un protocole d'utilisation thérapeutique.

2. Indications

→ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce	Indication de l'AMM
Traitement des patients âgés de 6 à 11 ans atteints de mucoviscidose hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale.	Traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> (<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>).

→ Autres indications ayant l'AMM non concernées par la demande d'autorisation d'accès précoce

Les indications de l'AMM non couvertes par la demande d'accès précoce sont :

- Les indications de l'extension d'AMM en date du 7 janvier 2022, à savoir le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans à 11 ans porteurs d'une mutation autre que la mutation du gène *CFTR* à fonction minimale :
 - les patients homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*,
 - les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction résiduelle,
 - les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation « gating » du gène *CFTR*.
- Les indications initiales, actuellement prises en charge, à savoir les patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR*.

3. Posologie et mode d'administration

La prescription de KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) et de KALYDECO (ivacaftor) est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose.

Posologie

La posologie chez les enfants âgés de 6 ans à 11 ans doit être déterminée conformément au tableau 1.

^c Pour rappel, le laboratoire doit effectuer cette demande de prise en charge de droit commun dans le mois qui suit l'AMM.

Tableau 1 : Recommandations posologiques pour les enfants âgés de 6 à 11 ans

Âge	Dose du matin	Dose du soir
6 à < 12 ans, < 30 kg	Deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 37,5 mg/25 mg/50 mg	Un comprimé d'ivacaftor 75 mg
6 à < 12 ans, ≥ 30 kg	Deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg	Un comprimé d'ivacaftor 150 mg

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor), comprimé pelliculé en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

La mucoviscidose est une maladie héréditaire rare à transmission autosomique récessive liée à une mutation du gène de la protéine *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*). Plus de 2 000 mutations ont été identifiées à ce jour, qui peuvent être regroupées en 6 classes principales^{d,e,f} selon la nature des dysfonctionnements de la protéine *CFTR* qu'elles occasionnent.

La mutation la plus fréquente est la mutation *F508del*, qui est une mutation de classe II retrouvée chez plus de 80% des patients du registre français de la mucoviscidose^g. Cette mutation conduit à un défaut de conformation, de maturation et de transport intracellulaire de la protéine *CFTR*^e. Chez les patients porteurs d'une mutation *F508del*, l'ampleur de l'atteinte de la fonctionnalité de la protéine *CFTR* est fonction de la mutation présente sur le second allèle, celle-ci pouvant conduire à :

- une absence de synthèse ou une synthèse d'une protéine *CFTR* défectueuse, conduisant à une fonction minimale, correspondant généralement à une classe I, II^h ou III,
- la synthèse de protéines partiellement fonctionnelles ou de protéines fonctionnelles en quantité réduite, en présence d'une mutation à fonction résiduelle, correspondant généralement à une classe IV, V ou VI.

^d Bell SC, Mall MA, Gutierrez H et al., The future of cystic fibrosis care: a global perspective, Lancet Respir Med. 2020 Jan;8(1):65-124.

^e Rowe SM, Miller S et Sorscher EJ. Cystic fibrosis. N Eng J Med. 2005 May 12;352:1992-2001.

^f Elborn JS. Cystic fibrosis. Lancet. 2016 Nov 19;388(10059):2519-31.

^g Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données 2020. Vaincre la Mucoviscidose Filière Muco CFTR.

^h La mutation de *F508del* du gène *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) correspond à une mutation de classe II conduisant à une fonction minimale

Les mutations de défaut de régulation dites « gating » correspondent à un autre groupe de mutations activables par KALYDECO (ivacaftor), certaines sont minimales et d'autres résiduelles.

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 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.

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.

La contribution de l'association Vaincre la Mucoviscidose précise que l'amélioration de la qualité des soins et la mise en place du dépistage néonatal ont contribué à l'allongement de l'espérance de vieⁱ. L'âge médian au décès était de 32,8 ans en 2020 contre 27,6 ans en 2010, selon les données du Registre Français de la mucoviscidose pour l'année 2020. La contribution précise que la mucoviscidose, à l'origine maladie essentiellement pédiatrique jusqu'à ces dernières années, est devenue une maladie majoritairement d'adultes. Elle s'accompagne de la survenue de nombreuses comorbidités dont la plus fréquente est le diabète touchant 30,3% des adultes, mais aussi digestives, hépatiques, ORL, métaboliques, rénales et ostéoarticulaires. Maladie multi systémique, ses symptômes sont divers et nombreux et impactent tous la qualité de vie des patients.

Selon le registre français de la mucoviscidose, en 2018 on comptait 7 072 patients atteints de mucoviscidose et génotypés dont 5 865 présentant au moins une mutation *F508del*, parmi eux 230 patients âgés de 6 à 11 ans et non transplantés étaient porteurs sur le second allèle d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale.

En tenant compte de l'exhaustivité du registre (estimée à 90%) et de l'augmentation de la prévalence de la mucoviscidose (3,09% par an), la population cible de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans cette extension d'indication peut être estimée à 288 patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation à fonction minimale en 2022.

La spécialité KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor), comprimé pelliculé en association avec la spécialité KALYDECO (ivacaftor) est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

ⁱ HAS. Avis de la Commission de la Transparence KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, comprimé pelliculé (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé (ivacaftor). 27 octobre 2021.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

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

La prise en charge symptomatique repose sur 4 types d'interventions complémentaires à visée symptomatique^j:

- la prise en charge respiratoire : kinésithérapie, dornase alfa inhalé chez les patients de plus 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^j. 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.

La transplantation pulmonaire, voire hépatique, qui peut être proposée en recours ultime dans les formes avancées, est extrêmement rare chez les patients âgés de 6 à 11 ans^k.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) utilisé en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans l'indication restreinte faisant l'objet de la demande d'AAP sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des patients âgés de 6 à 11 ans atteints de mucoviscidose hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale.

4.2.2.1 Médicaments

Des traitements sont utilisés dans la prise en charge de la mucoviscidose :

- à visée respiratoire : dornase alfa par voie inhalée (PULMOZYME) pour les patients de plus de 5 ans, corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs, antibiothérapie en cas d'exacerbation ou d'infection chronique,
- à visée nutritionnelle : vitamines liposolubles (A, D, E, K), oligoéléments (fer, zinc, sélénium), supplémentation en chlorure de sodium et l'apport et la compensation de l'insuffisance pancréatique externe par des extraits pancréatiques.

Ces traitements sont uniquement symptomatiques, ils ne sont pas spécifiques du traitement des patients âgés de 6 à 11 ans atteints de mucoviscidose hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène

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

^k Selon les données du registre français de la mucoviscidose, l'âge moyen des patients greffés (n=955) est de 36,9 ans (ET 10,2), âges extrêmes : 6,51-71,3 ans.

CFTR et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale. En conséquence, ils ne sont pas retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

Il existe des médicaments ciblant des anomalies spécifiques :

- ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) chez les patients âgés de 2 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*.

- KALYDECO (ivacaftor) en monothérapie chez les patients âgés d'au moins 4 mois, et pesant plus de 5 kg, 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 à SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) chez les patients âgés de 6 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*,

Ces médicaments ne sont pas retenus comme CCP car ils ne sont pas indiqués dans le traitement des patients âgés de 6 à 11 ans atteints de mucoviscidose hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale.

Il n'existe pas de médicament ayant l'AMM dans le traitement des patients âgés de 6 à 11 ans atteints de mucoviscidose hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

La prise en charge respiratoire repose également sur une kinésithérapie respiratoire quotidienne. La transplantation pulmonaire, cardiopulmonaire, voire hépatique, peut être proposée en recours ultime dans les formes avancées, mais est extrêmement rare chez les patients âgés de 6 à 11 ans.

→ Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) utilisé en association avec KALYDECO (ivacaftor), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

En l'absence de CCP, il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

→ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante, qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) utilisé en association avec KALYDECO (ivacaftor) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) utilisé en association avec KALYDECO (ivacaftor) représente une nouvelle modalité de prise en charge des patients âgés de 6 à 11 ans atteints de mucoviscidose hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale, population pour laquelle actuellement aucun traitement approprié n'est disponible.

4.5.2 Données disponibles

L'évaluation de KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) utilisé en association avec KALYDECO (ivacaftor) chez les enfants âgés de 6 à 11 ans repose sur 3 études cliniques :

- Une étude de phase IIIb (VX19-445-116 [NCT04353817] ou étude 116), randomisée, contrôlée versus placebo, d'une durée de 24 semaines, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité en termes d'amélioration de l'indice de clairance pulmonaire (ICP_{2,5}) et la sécurité de la triple association dans l'indication revendiquée pour l'accès précoce, à savoir les enfants âgés de 6 à 11 ans hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale. Cette étude récemment terminée (mai 2021) n'a pas été analysée par l'agence européenne du médicament. Les patients ayant terminé cette étude avaient la possibilité de poursuivre le traitement par KAFTRIO + KALYDECO à plus long terme, en ouvert (VX20-445-119, [NCT04545515] – étude en cours).
- Une étude non comparative de phase III, multicentrique, en deux parties (partie A et B), en ouvert, a été réalisée dans une indication plus large que celle revendiquée pour l'accès précoce, à savoir les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale et les patients homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* (VX18 445 106 [NCT03691779] (ou étude 106). La première partie de cette étude (partie A, étude 106A) avait pour objectif d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques de l'association (14 jours de traitement, 16 patients inclus, 15 patients traités). La seconde partie (partie B, étude 106B) avait pour objectif d'évaluer la sécurité du traitement sur une durée de 24 semaines (66 patients inclus) et son efficacité¹.

¹ Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J et col. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. Am J Respir Crit Care Med 2021;203(12):1522-1532.

- Une étude d'extension : les patients ayant participé à la partie B de l'étude 106 avaient la possibilité de poursuivre le traitement par l'association ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor dans une étude de phase III (VX19-445-107 [NCT04183790] ou étude 107), en ouvert, d'une durée de 96 semaines. Cette étude est encore en cours, mais les résultats d'une première analyse intermédiaire à 24 semaines sont disponibles.

4.5.2.1 Efficacité

Etude versus placebo chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteur d'une mutation à fonction minimale (Etude 116)

Référence	Etude 116
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT04353817
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'association KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) avec KALYDECO (ivacaftor) par rapport au placebo en termes d'amélioration de l'indice de clairance pulmonaire (ICP2,5) jusqu'à la semaine 24, chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans à 11 ans, hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> et porteur d'une mutation à fonction minimale.
Type de l'étude	Etude de phase IIIb, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo. La randomisation était stratifiée selon l'ICP2,5 (<10 versus ≥10) et le poids (<30 kg versus ≥30 kg) à l'inclusion.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (signature du consentement du 1 ^{er} patient inclus) : 19 juin 2020 Fin de l'étude (dernière visite du dernier patient inclus) : 17 mai 2021. Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 14 juin 2021. Etude conduite dans 34 centres, dont 5 centres en France ayant randomisé 14 patients.
Principaux critères d'inclusion	Patients des 2 sexes, âgés de 6 à 11 ans et pesant au moins 15 kg Diagnostic confirmé de mucoviscidose Patients hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs d'une mutation à fonction minimale ne répondant pas à l'ivacaftor ou à l'association ivacaftor/tezacaftor VEMS ≥ 70% de la valeur théorique ajustée sur l'âge, le sexe et la taille selon l'équation du GLI (Global Lung Function Initiative) ICP2,5 ≥ 7,5 Maladie stable
Principaux critères de non-inclusion	Comorbidité susceptible d'avoir un impact sur les évaluations de l'étude ou d'augmenter les risques du traitement, par exemple cirrhose avec ou sans hypertension portale, antécédent de greffe hématologique ou d'organe, cancer...

	Au moins une des anomalies biologiques suivantes : - Hémoglobine < 10 g/dL, - Aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), gamma-glutamyl-transférase ou phosphatases alcalines $\geq 3 \times \text{LSN}$, - Bilirubine totale $\geq 2 \times \text{LSN}$, - Altération de la fonction rénale définie par un débit de filtration glomérulaire $\leq 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (formule de Counahan-Baratt), Infection aiguë des voies respiratoires supérieures ou inférieures, exacerbation pulmonaire ou modification des traitements de la maladie pulmonaire (incluant les antibiotiques) pendant les 28 jours précédant la première administration du traitement de l'étude, Colonisation pulmonaire associée à un déclin plus rapide de l'état pulmonaire, Affection aiguë non liée à la mucoviscidose (par exemple gastro-entérite) pendant les 14 jours précédant la première administration du traitement de l'étude. Pendant les 14 jours précédant la 1^{ère} administration et pendant toute la durée du traitement de l'étude, les inducteurs modérés ou puissants du cytochrome P450 (CYP) 3A et les inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A n'étaient pas autorisés. Les patients antérieurement traités par un agent modulateur de la mucoviscidose devaient avoir arrêté le traitement au moins 28 jours avant la 1^{ère} prise du traitement de l'étude.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	Décision du patient ou de l'investigateur, décision du promoteur pour des raisons de sécurité, administratives ou de non-respect des procédures de l'étude. Le traitement de l'étude devait être arrêté en cas d'anomalies du bilan hépatique au-delà des limites prévues par le protocole, génotype de mutation <i>CFTR</i> non éligible à l'étude.
Schéma de l'étude	Après une phase de pré-inclusion d'un maximum de 28 jours, les patients étaient randomisés dans l'un des 2 groupes. Les patients étaient revus à la fin de la 2^{ème} semaine puis de la 4^{ème} semaine, ensuite, les patients étaient revus (ou contactés par téléphone à la fin des semaines 12 et 20) toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 24 (fin du traitement). Les patients étaient revus 4 semaines après la dernière dose du traitement de l'étude à des fins de suivi de la sécurité. Les patients ayant terminé l'étude 116 avaient la possibilité d'être inclus dans l'étude VX20-445-119, NCT04545515 et de recevoir en ouvert le traitement par KAFTRIO + KALYDECO. Cette étude est en cours.

	a : visite non requise chez les patients inclus dans l'étude de poursuite du traitement ayant réalisé la visite de la semaine 24 et si inclus dans l'étude de poursuite du traitement moins de 28 jours après la dernière dose du traitement de l'étude 116.
Traitements étudiés	Les traitements de l'étude étaient : Groupe KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) : Patients de poids < 30 kg : ivacaftor 75 mg, tezacaftor 50 mg et elexacaftor 100 mg le matin et ivacaftor 75 mg le soir, Patients de poids ≥ 30 kg : ivacaftor 150 mg, tezacaftor 100 mg et elexacaftor 200 mg le matin et ivacaftor 150 mg le soir Groupe placebo : 1 comprimé le matin et le soir Les traitements étaient administrés pendant 24 semaines. Les traitements symptomatiques de la mucoviscidose devaient être poursuivis, à dose stable pendant la durée de l'étude.
Critère de jugement principal	Variation absolue de l'ICP2,5 jusqu'à la semaine 24, par rapport à la valeur initiale.
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement secondaires (non hiérarchisés) : Variation absolue du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 24. Variation absolue du volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) en pourcentage de sa valeur théorique jusqu'à la semaine 24, Variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire de qualité de vie Cystic Fibrosis Questionnaire révisé (CFQ-R), version de l'enfant.
Taille de l'échantillon	Il était prévu d'inclure environ 54 patients par groupe de traitement, soit 45 patients terminant l'étude, sur la base des hypothèses suivantes : — un risque alpha bilatéral de 0,05, — une différence intergroupes de la variation absolue de l'ICP2,5 jusqu'à la semaine 24 de -1,0 en faveur du traitement actif et un écart type de 1,5, — une puissance de 90%, — un pourcentage de patients arrêtant prématurément l'étude de 10%.
Méthode d'analyse des résultats	Populations d'analyse

	Population full analysis set (FAS) : patients inclus avec un génotype conforme aux critères de sélection et ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude. Population totale de l'étude : patients randomisés ou ayant reçu au moins une dose du traitement. Population d'analyse de la sécurité : patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude. L'efficacité a été analysée en population FAS. La variation inter-groupes de l'ICP2,5 jusqu'à la semaine 24 a été analysée par un modèle à effets mixtes pour mesures répétées (MMRM) avec la variation absolue par rapport à la valeur initiale à chaque visite comme variable dépendante. Le modèle a utilisé la visite, le groupe de traitement et l'interaction traitement-visite comme effets fixes et l'ICP2,5 initial et le poids initial (<30 kg versus ≥30 kg) comme covariables. Le modèle a été estimé par une méthode du maximum de vraisemblance restreinte. L'approximation de Kenward-Roger a été utilisée pour estimer les degrés de liberté. Une structure de covariance non structurée a été utilisée pour modéliser les erreurs intra-sujets. A noter que la mesure au jour 15 de l'étude n'a pas été prise en compte dans le modèle, la variation inter-groupes de l'ICP2,5 jusqu'à la semaine 24 reposait sur la moyenne des semaines 4,8, 16 et 24. Les critères de jugement secondaires non hiérarchisés, notamment les variations du taux de chlorures dans la sueur, du VEMS et du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R, ont été analysés de la même manière que le critère principal. Les critères de jugement de la tolérance ont été analysés à l'aide de statistiques descriptives.
Amendements au protocole	Le protocole initial, daté du 18 décembre 2019, a fait l'objet de 2 amendements de portée locale. Un addendum au protocole a décrit les mesures mises en place afin de minimiser le risque d'exposition au COVID-19.

Résultats

Effectifs

Un total de 121 patients a été randomisé (n=60 patients dans le groupe placebo, n=61 patients dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO). Tous ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude.

Tous les patients, sauf 1 patient du groupe KAFTRIO + KALYDECO, ont terminé les 24 semaines du traitement de l'étude. Les 120 patients ayant terminé le traitement ont été inclus dans l'étude d'extension.

Une déviation importante du protocole a été observée chez 2 patients, cette déviation concernait dans les 2 cas la signature du consentement.

Tableau 1 : Effectifs de l'étude 116

n (%)	Placebo	KAFTRIO + KALYDECO
-------	---------	--------------------

Patients randomisés	61	60
Population d'analyse de la tolérance	61	60
Population FAS	61	60
Patients randomisés non traités	0	0
Patients ayant terminé le traitement de l'étude	61 (100)	59 (98,3)
Patients ayant arrêté le traitement de l'étude prématurément	0	1 (1,7)
Evénement indésirable	0	1 (1,7)
Patients ayant terminé l'étude	61 (100)	59 (98,3)
Patients ayant arrêté l'étude prématurément	0	1 (1,7)
Evénement indésirable	0	1 (1,7)

Caractéristiques des patients de l'étude 116

Les principales caractéristiques des patients sont décrites dans le Tableau 2.

Les patients étaient âgés en moyenne de 9,2 (ET 1,8) ans dans le groupe placebo et de 9,1 ans (ET 1,7) dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO, la majorité était des filles (respectivement 57,4% et 58,3%).

Les caractéristiques de la maladie étaient comparables dans les 2 groupes avec un ICP2,5 moyen de 10 dans les 2 groupes, un VEMS moyen en pourcentage de la valeur théorique de 87,2% dans le groupe placebo et de 91,4% dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO. La concentration moyenne en chlorures dans la sueur était de 103 mmol/L dans les 2 groupes.

Le score moyen du domaine respiratoire du CFQ-R était de 82,7 dans le groupe placebo et de 85,7 dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO.

Tableau 2 : Principales caractéristiques des patients de l'étude 116 (population FAS)

	Placebo n=61	KAFTRIO + KALYDECO n=60
Age (années)		
Moyenne (ET)	9,2 (1,7)	9,1 (1,8)
Médiane	9,1	8,9
Extrêmes	6,3 ;11,7	6,1 ;12,0
Sexe, féminin, n (%)	35 (57,4)	35 (58,3)
Poids, kg		
Moyenne (ET)	29,8 (8,6)	29,1 (7,6)
Médiane	27,3	27,1
Extrêmes	18,2 ;59,8	16,2 ;51,5
z-score du poids		

Moyenne (ET)	-0,29 (0,96)	-0,27 (0,99)
Médiane	-0,32	-0,29
Extrêmes	-3,42 ;1,95	-2,46 ;1,52
Indice de masse corporelle (IMC), kg/m ²		
Moyenne (ET)	16,11 (2,35)	16,33 (1,84)
Médiane	15,65	15,87
Extrêmes	13,04 ;27,86	13,54 ;21,91
z-score de l'IMC		
Moyenne (ET)	-0,39 (0,92)	-0,17 (0,85)
Médiane	-0,33	-0,16
Extrêmes	-2,57 ;2,14	-1,88 ;1,59
Facteurs de stratification		
ICP2,5, n (%)		
< 10	35 (57,4)	34 (56,7)
≥ 10	26 (42,6)	26 (43,3)
Poids, kg, n (%)		
<30	38 (62,3)	39 (65,0)
≥30	23 (37,7)	21 (35,0)
ICP2,5		
Moyenne (ET)	9,75 (1,95)	10,26 (2,22)
Médiane	9,14	9,71
Extrêmes	6,91 ;15,75	7,13 ;18,36
Taux de chlorures dans la sueur (mmol/L)		
Moyenne (ET)	102,6 (8,6)	102,8 (10,0)
Médiane	104,0	103,5
Extrêmes	83,5 ;123,0	77,0 ;123,5
VEMS en % de la valeur théorique		
Moyenne (ET)	87,2 (15,8)	91,4 (13,8)
Médiane	89,6	93,0
Extrêmes	55,8 ;119,6	44,6 ;121,8
Répartition		
<70%, n (%)	10 (16,4)	4 (6,7)
70% à 90%, n (%)	23 (37,7)	20 (33,3)

>90%, n (%)	28 (45,9)	36 (60,0)
Score du domaine respiratoire du CFQ-R		
Moyenne (ET)	82,7 (14,1)	85,7 (11,7)
Médiane	83,3	83,3
Extrêmes	50,0 ;100,0	50,0 ;100,0
Antécédents de traitement, n (%)		
Dornase alfa	41 (67,2)	42 (70,0)
Azithromycine	9 (14,8)	11 (18,3)
Antibiotiques inhalés	8 (13,1)	15 (25,0)
Bronchodilatateurs	46 (75,4)	38 (63,3)
Inhalés	46 (75,4)	38 (63,3)
Sérum salin hypertonique inhalée	46 (75,4)	46 (76,7)
Corticoïdes inhalés	18 (29,5)	15 (25,0)

Les valeurs décrites sont celles de la mesure la plus récente par rapport à la première dose du traitement de l'étude.

Critère de jugement principal

Jusqu'à la semaine 24, la supériorité de KAFTRIO + KALYDECO a été démontrée par rapport au placebo : l'ICP_{2,5} a diminué de - 2,29 avec KAFTRIO + KALYDECO, tandis qu'il est resté stable dans le groupe placebo (- 0,02), soit une différence inter-groupes de -2,26 (moyenne des moindres carrés, IC95% [-2,71 ; -1,81], p<0,0001).

A la semaine 24, l'ICP_{2,5} moyen était de 7,68 dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO (soit proche du seuil de 7,5 témoignant de l'atteinte des voies aériennes distales (atteinte précoce) et de l'altération de la ventilation intra-pulmonaire).

Tableau 3 : Variation absolue de l'ICP jusqu'à la semaine 24, étude 116 (population FAS)

	Placebo n=61	KAFTRIO + KALYDECO n=60
A l'inclusion, n	61	60
Moyenne initiale (ET)	9,75 (1,95)	10,26 (2,22)
Semaine 24, n	56	49
Moyenne à la semaine 24 (ET)	10,10 (2,08)	7,68 (1,08)
Variation absolue jusqu'à la semaine 24, n	61	60
Moyenne MMC (erreur type)	-0,02 (0,16)	-2,29 (0,16)
[IC95%]	[-0,34 ; 0,29]	[-2,60 ; -1,97]
p intra-groupe	0,8859	<0,0001

Différence inter-groupes des moyennes MMC (erreur type)	-	-2,26 (0,23)
[IC95%]	-	-2,71 ; -1,81
p versus placebo	-	<0,0001

ET : écart type, MMC : méthode des moindres carrés.

Dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO, l'amélioration était observée dès le 15^{ème} jour et se maintenait pendant toute la durée du traitement.

Critères de jugement secondaires non hiérarchisés

Variation moyenne absolue du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 24.

Pour rappel, un taux de chlorures dans la sueur < 60 mmol/L est considérée comme normal.

La variation absolue intra-groupe jusqu'à la semaine 24 était de - 52,1 mmol/L dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO versus - 0,9 mmol/L dans le groupe placebo, soit une différence intergroupe en faveur du traitement par KAFTRIO + KALYDECO de -51,2 mmol/L (moyenne des moindres carrés, IC95% [-55,3 ; -47,1], p<0,0001).

Tableau 4 : Variation absolue du taux de chlorures dans la sueur (mmol/L) jusqu'à la semaine 24, étude 116 (population FAS)

	Placebo n=61	KAFTRIO + KALYDECO n=60
A l'inclusion, n	61	60
Moyenne initiale (ET)	102,6 (8,6)	102,8 (10,0)
Semaine 24, n	53	57
Moyenne à la semaine 24 (ET)	98,2 (11,2)	44,2 (13,2)
Variation absolue jusqu'à la semaine 24, n	61	60
Moyenne MMC (erreur type)	-0,9 (1,5)	-52,1 (1,5)
[IC95%]	-3,8 ; 2,0	-55,0 ; -49,2
p intra-groupe	0,5241	<0,0001
Différence inter-groupes des moyennes MMC (erreur type)	-	-51,2 (2,1)
[IC95%]	-	-55,3 ; -47,1
p versus placebo	-	<0,0001

ET : erreur type, MMC : méthode des moindres carrés.

Dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO, l'amélioration était observée dès le 15^{ème} jour et se maintenait pendant toute la durée du traitement.

Variation absolue du VEMS en pourcentage de sa valeur théorique jusqu'à la semaine 24

Chez des patients dont le VEMS initial était d'environ 90%, la variation absolue intra-groupe du VEMS en pourcentage de sa valeur théorique jusqu'à la semaine 24 était de +9,5 points dans le groupe

KAFTRIO + KALYDECO versus -1,5 dans le groupe placebo, soit une différence intergroupe jusqu'à la semaine 24 en faveur du traitement par KAFTRIO + KALYDECO de 11,0 points (moyenne des moindres carrés, IC95% 6,9 ;15,1], $p < 0,0001$).

Tableau 5 : Variation absolue du VEMS en pourcentage de sa valeur théorique jusqu'à la semaine 24, étude 116 (population FAS)

	Placebo n=61	KAFTRIO + KALYDECO n=60
A l'inclusion, n	61	60
Moyenne initiale (ET)	87,2 (15,8)	91,4 (13,8)
A la semaine 24, n	48	48
Moyenne à la semaine 24 (ET)	86,5 (16,9)	100,8 (13,6)
Variation absolue jusqu'à la semaine 24, n	59	59
Moyenne MMC (erreur type)	-1,5 (1,5)	9,5 (1,5)
[IC95%]	-4,4 ;1,4	6,6 ;12,4
p intra-groupe	0,2977	<0,0001
Différence inter-groupes des moyennes MMC (erreur type)		11,0 (2,1)
[IC95%]		6,9 ;15,1
p versus placebo		<0,0001

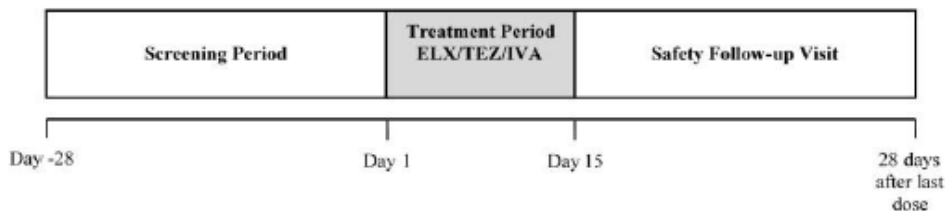
ET : erreur type, MMC : méthode des moindres carrés.

Dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO, l'amélioration était observée dès le 15^{ème} jour et se maintenait pendant toute la durée du traitement.

Étude non comparative chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation à fonction minimale ou homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* (étude 106)

Référence	Etude 106
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03691779
Objectif principal de l'étude	Evaluer les paramètres pharmacocinétiques et la sécurité d'emploi de l'association ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans à 11 ans, hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> et porteur d'une mutation à fonction minimale ou homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> .
Type de l'étude	Etude de phase III, non comparative, multicentrique, en ouvert, en 2 parties.
Date et durée de l'étude	Partie A :

	Début du recrutement (signature du consentement du 1^{er} patient inclus) : 2 octobre 2018 Fin de la partie A (dernière visite du dernier patient inclus) : 16 janvier 2019. Partie B : Début du recrutement (signature du consentement du 1^{er} patient inclus) : 5 août 2019 Fin de la partie B (dernière visite du dernier patient inclus) : 7 août 2020. Date de gel de la base de données : – Partie A : 21 février 2019, – Partie B : 24 août 2020. Etude conduite dans : Partie A : 6 centres aux Etats-Unis, Partie B : 21 centres aux Etats-Unis, en Australie, au Canada, au Royaume-Uni et en Irlande
Principaux critères d'inclusion	Les critères de sélection étaient communs aux 2 parties de l'étude. Patients des 2 sexes, âgés de 6 à 11 ans inclus et pesant au moins 15 kg, Diagnostic confirmé de mucoviscidose, Patients homozygotes pour la mutation F508del ou hétérozygotes pour la mutation F508del et porteur d'une mutation à fonction minimale qui ne répond pas à l'ivacaftor ou à l'association ivacaftor/tezacaftor, VEMS ≥ 40% de la valeur théorique ajustée sur l'âge, le sexe et la taille selon l'équation du GLI (Global Lung Function Initiative), Maladie stable.
Principaux critères de non-inclusion	Comorbidité susceptible d'avoir un impact sur les évaluations de l'étude ou d'augmenter les risques du traitement, par exemple cirrhose avec ou sans hypertension portale, antécédent de greffe hématologique ou d'organe, cancer. Au moins une des anomalies biologiques suivantes : – Hémoglobine < 10 g/dL, – Aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), gamma-glutamyl-transférase ou phosphatases alcalines ≥ 3 x LSN, – Bilirubine totale ≥ 2 x LSN, – Altération de la fonction rénale définie par un débit de filtration glomérulaire ≤ 45 ml/min/1,73m² (formule de Counahan-Baratt), Infection aiguë des voies respiratoires supérieures ou inférieures, exacerbation pulmonaire ou modification des traitements de la maladie pulmonaire

	(incluant les antibiotiques) pendant les 28 jours précédant la première administration du traitement de l'étude, Colonisation pulmonaire associée à un déclin plus rapide de l'état pulmonaire, Affection aiguë non liée à la mucoviscidose (par exemple gastro-entérite) pendant les 14 jours précédant la première administration du traitement de l'étude. Pendant les 14 jours précédant la 1^{ère} administration et pendant toute la durée du traitement de l'étude, les inducteurs modérés ou puissants du cytochrome P450 (CYP) 3A et les inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A n'étaient pas autorisés. Les patients antérieurement traités par un modulateur du CFTR devaient avoir arrêté le traitement au moins 28 jours avant la 1^{ère} prise du traitement de l'étude.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	Décision du patient ou de l'investigateur, décision du promoteur pour des raisons de sécurité, administratives ou de non-respect des procédures de l'étude. Le traitement de l'étude devait être arrêté en cas d'anomalies du bilan hépatique au-delà des limites prévues par le protocole, de génotype de mutation CFTR non éligible à l'étude, d'allongement de l'intervalle QT corrigé par la fréquence cardiaque au-delà des limites prévues par le protocole.
Schéma de l'étude	Partie A : Après une phase de pré-inclusion d'un maximum de 28 jours, les patients étaient inclus et traités par le traitement de l'étude pendant 14 jours. Les patients étaient revus 28 jours après la dernière dose du traitement de l'étude.  Le diagramme illustre la chronologie de la Partie A de l'étude. Une timeline horizontale est marquée à quatre points : Day -28, Day 1, Day 15, et 28 days after last dose. Au-dessus de cette timeline, trois boîtes rectangulaires sont alignées : la première, 'Screening Period', s'étend de Day -28 à Day 1 ; la seconde, 'Treatment Period ELX/TEZ/IVA', est grisée et s'étend de Day 1 à Day 15 ; la troisième, 'Safety Follow-up Visit', s'étend de Day 15 à 28 days after last dose. Partie B : Après une phase de pré-inclusion d'un maximum de 28 jours, les patients étaient inclus et traités par le traitement de l'étude pendant 24 semaines. Les patients étaient revus 4 semaines après la dernière dose du traitement de l'étude à des fins de suivi de la sécurité, à l'exception des patients ayant débuté le traitement par ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor dans le cadre de l'étude de poursuite du traitement (étude 107) à condition que le traitement ait été débuté moins de 28 jours après la dernière dose du traitement de l'étude 106.

	The diagram illustrates the study timeline. It begins with a 'Screening Period' starting at 'Day -28' and ending at 'Day 1'. This is followed by a 'Treatment Period' labeled 'ELX/TEZ/IVA', which continues until 'Week 24'. After the treatment period, there is a 'Safety Follow-up Visit*' at '28 days after last dose'. An 'Open-label Extension Safety Study' is indicated by an arrow pointing upwards from the end of the treatment period. a : visite non requise chez les patients ayant débuté le traitement par ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor dans le cadre de l'étude de poursuite du traitement (étude 107) si débuté moins de 28 jours après la dernière dose du traitement de l'étude 106.
Traitements étudiés	Partie A : ivacaftor 75 mg, tezacaftor 50 mg et elexacaftor 100 mg le matin et ivacaftor 75 mg le soir, Partie B : Patients de poids < 30 kg : ivacaftor 75 mg, tezacaftor 50 mg et elexacaftor 100 mg le matin et ivacaftor 75 mg le soir, Patients de poids ≥ 30 kg : ivacaftor 150 mg, tezacaftor 100 mg et elexacaftor 200 mg le matin et ivacaftor 150 mg le soir En plus du traitement de l'étude, les autres traitements, notamment les traitements symptomatiques de la mucoviscidose devaient être poursuivis, à dose stable pendant la durée de l'étude.
Critère de jugement principal	Partie A : paramètres pharmacocinétiques Partie B : sécurité
Critères de jugement secondaires	Partie A Paramètres pharmacocinétiques des métabolites de l'ivacaftor, du tezacaftor et de l'elexacaftor Critères spirométriques, taux de chlorures dans la sueur, indice de masse corporelle (IMC), poids, taille et leur z-score. Partie B : - variation absolue du volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) en pourcentage de sa valeur théorique jusqu'à la semaine 24, - variation absolue du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 24, - variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire de qualité de vie Cystic Fibrosis Questionnaire révisé (CFQ-R)^m,

^m Le CFQ-R est un questionnaire complété par le patient ou les parents du patient. Cette évaluation de la qualité de vie, spécifique de la mucoviscidose et validée, comporte des questions relatives aux symptômes respiratoires, digestifs, au caractère émotionnel et aux perceptions de l'état de santé. Le domaine respiratoire du questionnaire a été évalué sous forme de score, variant de 0 (pire état) à 100. Une augmentation du score traduit une amélioration de la qualité de vie. Dans le cas d'un état stable, une variation supérieure ou égale à 4 points par rapport à l'état initial est considérée comme cliniquement pertinente.

	– variation absolue de l'IMC, du poids, de la taille et leur z-score à la semaine 24, – nombre d'exacerbations pulmonaires infectieuses de la mucoviscidose et nombre d'hospitalisations en raison de la mucoviscidose, – variation absolue de l'indice de clairance pulmonaire (ICP2,5)ⁿ jusqu'à la semaine 24, – paramètres pharmacocinétiques.
Taille de l'échantillon	Partie A : Il a été calculé qu'un effectif de 12 patients fournirait, avec une probabilité de 80%, un intervalle de confiance à 95% de l'estimation de la moyenne géométrique de la clairance de l'elexacftor compris entre 60% et 140% Partie B : Il était prévu d'inclure environ 56 patients, soit 45 patients terminant l'étude. Cet effectif devait permettre de détecter un événement indésirable (EI) dont l'incidence serait de 5% avec une probabilité d'au moins 90%, et de détecter un EI dont l'incidence serait de 10% avec une probabilité de 99,1%.
Méthode d'analyse des résultats	Populations d'analyse Population totale de l'étude : patients ayant signé le consentement ou ayant reçu au moins une dose du traitement, Population d'analyse de la sécurité : patients ayant reçu au moins une dose du traitement, Population full analysis set (FAS) : patients inclus présentant un génotype conforme aux critères d'inclusion et ayant reçu au moins une dose du traitement. L'efficacité a été analysée en population FAS. La variation intra-groupe du VEMS jusqu'à la semaine 24 a été analysé en utilisant un modèle à effets mixtes pour mesures répétées (MMRM) et une méthode du maximum de vraisemblance restreinte (prise en compte de toutes les mesures jusqu'à la semaine 24, y compris celles ayant pu être réalisées après l'arrêt du traitement de l'étude) incluant la visite comme effet fixe, avec ajustement selon le type de mutation (<i>F508del/F508del</i> ou <i>F508del/mutation à fonction minimale</i>) et la valeur initiale du VEMS comme covariables. Une structure de covariance non structurée a été utilisée pour modéliser les erreurs intra-sujets. L'analyse principale a été réalisée en population FAS.

ⁿ L'ICP est une technique d'exploration fonctionnelle respiratoire plus sensible que le VEMS pour détecter l'atteinte pulmonaire précoce. Chez des patients avec une atteinte respiratoire peu symptomatique, l'EMA et l'ECFS-CTN préconisent l'utilisation de cet indicateur de substitution (surrogate endpoint) en raison de ces bonnes propriétés clinimétriques. En effet, des études ont démontré que l'ICP est sensiblement corrélé à la présence et à l'étendue des anomalies structurales détectées par scanner thoracique (score d'atteinte pulmonaire globale, score de dilatation des bronches et d'impactions mucoïdes) et IRM thoracique avec inhalation de Xenon-129 polarisé. L'ICP est mesuré lors d'un test de rinçage des poumons à l'aide d'un gaz inerte exogène (hélium, hexafluorure de soufre - SF6) ou endogène (azote, N2) pendant plusieurs cycles respiratoires normaux. Il correspond au nombre nécessaire de cycles respiratoires pour que la concentration du gaz traceur atteigne 1/40ème (2,5%) de la concentration initiale. Un indice supérieur à 7,5 témoigne de l'atteinte des voies aériennes distales (atteinte précoce) et de l'altération de la ventilation intra-pulmonaire.

	A noter que la mesure au jour 15 de l'étude n'a pas été prise en compte dans le modèle dans la mesure où il n'était pas attendu que l'amélioration du VEMS atteigne son plateau à cette date. L'analyse principale n'a pris en compte que les spirométries réalisées dans les centres. Des analyses complémentaires ont été réalisées avec prise en compte également des mesures réalisées à la maison, autorisées en raison de la pandémie de COVID-19. Les autres critères de jugement, notamment le taux de chlorure dans la sueur et le score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R, ont été analysés de la même manière. Les différents critères ont été analysés de façon descriptive.
Amendements au protocole	Le protocole initial daté du 18 mai 2018 a été amendé à 2 reprises, le 7 juin 2019 et le 18 décembre 2019 (modifications sans impact notable sur l'interprétation de l'étude). Trois addendum du protocole (datés du 24 avril 2020, 15 mai 2020 et 29 juillet 2020) ont décrit les mesures mises en place afin de minimiser le risque d'exposition au COVID-19.

Résultats

Effectifs des patients de l'étude 106

Partie A

Un total de 16 enfants a été inclus dans la partie A. Tous les patients ont reçu le traitement de l'étude et l'ont complété.

Partie B

Un total de 66 patients a été inclus et ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude. Soixante-quatre patients ont complété le traitement de l'étude et deux l'ont arrêté prématurément : 1 patient en raison d'un événement indésirable, l'autre en raison de l'épidémie de COVID-19.

Caractéristiques des patients de l'étude 106

Les principales caractéristiques des patients inclus dans les parties A et B de l'étude étaient comparables (Tableau 6). La majorité des patients de la partie B étaient de sexe féminin, ils étaient âgés en moyenne de 9,3 ans (ET 1,9).

La majorité des patients (56%) étaient hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale. Le VEMS moyen initial était de 88,8 % (ET 17,7 %) chez les patients de la partie B. Le taux moyen de chlorures dans la sueur était de 102,2 mmol/L (ET 9,1).

Le score moyen du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R était de 80,3 et l'ICP2,5 moyen de 9,8.

Tableau 6 : Principales caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude 106 (population FAS)

	Partie A n=16	Partie B n=66
Femmes, n (%)	11 (68,8)	39 (59,1)
Age, ans		

Moyenne (ET)	9,0 (2,0)	9,3 (1,9)
Médiane	8,9	9,6
Extrêmes	6,1-12,1	3,1-12,1
Poids, kg		
Moyenne (ET)	29,3 (6,7)	30,0 (7,7)
Médiane	28,5	29,0
Extrêmes	18,1-42,8	18,1-53,6
IMC, kg/m ²		
Moyenne (ET)	16,35 (2,13)	16,39 (1,69)
Médiane	15,68	16,25
Extrêmes	13,34-20,36	13,36-20,94
Type de mutation, n (%)		
<i>F508del/F508del</i>	7 (43,8)	29 (43,9)
<i>F508del</i> /mutation à fonction minimale	9 (56,3)	37 (56,1)
VEMS en % de la valeur théorique		
Moyenne (ET)	85,1 (16,1)	88,8 (17,7)
Médiane	84,8	89,3
Extrêmes	46,4-111,7	39,0-127,1
Répartition		
< 70%	2 (12,5)	10 (15,2)
70 à 90%	8 (50,0)	22 (33,3)
> 90%	6 (37,5)	30 (45,5)
Taux de chlorures dans la sueur, mmol/L		
Moyenne (ET)	104,1 (10,6)	102,2 (9,1)
Médiane	107,5	101,5
Extrêmes	83,5-115,0	75,5-122,0
Score du domaine respiratoire du CFQ-R		
Moyenne (ET)	--	80,3 (15,2)
Médiane	--	83,3
Extrêmes	--	33,3-100,0
ICP2,5		
Moyenne (ET)	--	9,77 (2,68)
Médiane	--	9,21

Extrêmes	--	6,86-20,14
----------	----	------------

ET : écart type

La majorité des patients de la partie B avait reçu ou recevaient un bronchodilatateur (92,4%), de la dornase alfa (81,8%). Une proportion de 39,4% des patients avait un antécédent d'infection par *Pseudomonas aeruginosa* dans les 2 ans précédant la pré-sélection.

Tableau 7 : Antécédents de traitement des patients de la partie B de l'étude (population FAS)

Partie B n=66	
Antécédents de traitement*, n (%)	
Agent modulateur de la protéine CFTR	14 (21,2)
Dornase alfa	54 (81,8)
Antibiotiques inhalés	8 (12,1)
Azithromycine	19 (28,8)
Bronchodilatateurs	61 (92,4)
Sérum salé hypertonique inhalée	52 (78,8)

* : inclue les traitements débutés pendant les 56 jours précédant l'administration de la 1^{ère} dose du traitement de la partie B de l'étude.

Aucune déviation importante au protocole n'a été observée pendant la partie A de l'étude et une déviation importante au protocole a été observée chez 2 patients pendant la partie B : chez les 2, le dosage de l'élastase fécale avait été réalisé avant la signature du consentement.

Analyse des paramètres pharmacocinétiques

Les expositions systémiques de l'elexacftor, du tezacaftor et de l'ivacaftor chez les patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans étaient dans les valeurs observées chez les patients âgés de 12 à moins de 18 ans et chez les patients âgés de 18 ans et plus (résultats non présentés dans le présent avis).

Résultats d'efficacité de l'étude 106

Partie A de l'étude

Au jour 15 de la partie A de l'étude (16 patients), la variation absolue moyenne intra-groupe du VEMS en pourcentage de sa valeur théorique a été de 11,8 points de pourcentage et la variation absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur de -50,9 mmol/L.

Partie B de l'étude

Les principaux résultats cliniques de la partie B de l'étude (66 patients), jusqu'à la semaine 24 ou à la semaine 24 sont résumés dans le Tableau 8.

Chez des patients dont la fonction respiratoire était relativement préservée à l'inclusion (VEMS moyen à l'inclusion de 89% de la valeur théorique), le traitement par KAFTRIO + KALYDECO a entraîné une amélioration absolue du VEMS jusqu'à la semaine 24 de 10,2 points de pourcentage par rapport à sa valeur initiale (IC95% [7,9 ;12,6]) (Tableau 8). L'amélioration était observée dès le jour 15 de l'étude et s'est maintenue jusqu'à la 24^{ème} semaine de traitement.

Les différentes analyses de sensibilité et les analyses complémentaires ont fourni des résultats similaires, notamment celle prenant en compte les mesures réalisées au domicile du patient, en raison de la pandémie de COVID-19.

Le traitement par KAFTRIO + KALYDECO a entraîné une diminution rapide du taux de chlorures dans la sueur, maintenue pendant les 24 semaines de traitement. La diminution absolue du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 24 a été de -60,9 mmol/L par rapport à sa valeur initiale (IC95% [-63,7 ; -58,2]).

A l'inclusion, aucun patient n'avait un taux de chlorures dans la sueur < 60 mmol/L. Une analyse complémentaire a montré qu'après 24 semaines de traitement, la majorité de patients (56/63, 88,9%) avait un taux de chlorures dans la sueur < 60 mmol/L (seuil de diagnostic de la maladie) et 22,2% des patients (14/63) avaient un taux de chlorures dans la sueur < 30 mmol/L, taux généralement observé chez des patients asymptomatiques porteurs d'une mutation sur un seul gène.

Chez des patients dont l'ICP2,5 était, en moyenne, de 9,77 à l'inclusion, une amélioration a été observée pendant les 24 semaines de traitement : la diminution absolue de l'ICP2,5 jusqu'à la semaine 24 a été de -1,71 (IC95% [-2,11 ; -1,30]) par rapport à sa valeur initiale.

Les paramètres décrivant la croissance (poids, taille et IMC) sont globalement restés stables pendant le traitement, voire se sont améliorés, en particulier le poids, qui a augmenté en moyenne de 3,0 kg chez des patients pesant en moyenne 30,0 kg à l'inclusion.

Compte-tenu du nombre de mesures manquantes aux semaines 16 et 24, en raison, notamment, de l'épidémie de COVID-19, ces différents critères ont été analysés jusqu'à la semaine 12 à la demande du CHMP. Les résultats étaient comparables.

Tableau 8 : Principaux résultats cliniques de la partie B de l'étude 106 (population FAS)

	Partie B n=66
VEMS, % de la valeur théorique	
Valeur initiale, moyenne (ET)	88,8 (17,7)
Variation absolue jusqu'à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	10,2 (1,2)
IC95%	7,9 ;12,6
Taux de chlorures dans la sueur, mmol/L	
Valeur initiale, moyenne (ET)	102,2 (9,1)
Variation absolue jusqu'à la semaine 4, moyenne MC (erreur type)	-60,9 (1,4)
IC95%	-63,7 ; -58,2
Score du domaine respiratoire du CFQ-R	
Valeur initiale, moyenne (ET)	80,3 (15,2)
Variation absolue jusqu'à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	7,0 (1,1)

IC95%	4,7 ;9,2
ICP2,5	
Valeur initiale, moyenne (ET)	9,77 (2,68)
Variation absolue jusqu'à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	-1,71 (0,20)
IC95%	-2,11 ; -1,30
IMC, kg/m ²	
Valeur initiale, moyenne (ET)	16,39 (1,69)
Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	1,02 (0,13)
IC95%	0,76 ;1,28
z-score de l'IMC	
Valeur initiale, moyenne (ET)	-0,16 (0,74)
Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	0,37 (0,05)
IC95%	0,26 ;0,48
Poids, kg	
Valeur initiale, moyenne (ET)	30,0 (7,7)
Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	3,0 (0,2)
IC95%	2,5 ;3,5
z-score du poids	
Valeur initiale, moyenne (ET)	-0,22 (0,76)
Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	0,25 (0,04)
IC95%	0,16 ;0,33
Taille, cm	
Valeur initiale, moyenne (ET)	134,1 (12,3)
Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	2,3 (0,2)
IC95%	1,9 ;2,7
z-score de la taille	
Valeur initiale, moyenne (ET)	-0,11 (0,98)
Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	-0,05 (0,03)
IC95%	-0,12 ;0,01

ET : écart type, MC : moindres carrés.

Jusqu'à la semaine 24, 4 patients (6,1%) ont eu une exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose ; l'exacerbation a nécessité une hospitalisation et un traitement antibiotique par voie intraveineuse chez 1 patient.

Les analyses exploratoires en sous-groupes n'ont pas suggéré de différence selon le type de mutation (Tableau 9).

Tableau 9 : Principaux résultats de la partie B de l'étude 106 selon le type de mutation (population FAS)

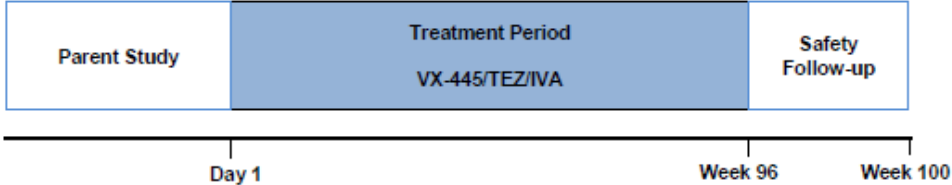
	Variation absolue jusqu'à la semaine 24		
	VEMS	Taux de chlorures dans la sueur	De l'ICP2,5
Génotype <i>F508del</i> / <i>F508del</i> , n	25	26	23
Moyenne des moindres carrés (erreur type)	11,2 (2,0)	-70,4 (2,4)	-1,64 (0,34)
IC95%	7,2 ;15,2	-75,6 ; -65,3	-2,34 ; -0,94
p	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Génotype <i>F508del</i> /mutation à fonction minimale, n	34	34	27
Moyenne des moindres carrés (erreur type)	9,1 (1,4)	-55,1 (1,9)	-1,72 (0,19)
IC95%	6,3 ;11,9	-59,0 ; -51,2	-2,11 ; -1,33
p	<0,0001	<0,0001	<0,0001

* : domaine respiratoire.

Etude d'extension en ouvert jusqu'à 96 semaines (étude 107)

L'étude 107 de poursuite de traitement en ouvert de l'étude 106 est encore en cours. Des données d'une analyse intermédiaire réalisée après que la totalité des patients ait complété la visite de la semaine 24 de l'étude 107 sont disponibles.

Référence	Etude 107
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT04183790
Objectifs de l'étude	L'objectif principal était d'évaluer la sécurité à plus long terme de KAFTRIO + KALYDECO.
Type de l'étude	Etude multicentrique de phase III non comparative, d'extension (jusqu'à 96 semaines), en ouvert, chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de plus de 6 ans ayant participé à la partie B de l'étude 106, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> et porteur d'une mutation à fonction minimale.
Date et durée de l'étude	Premier patient (signature du consentement) : non disponible Analyse intermédiaire réalisée après que tous les patients ont complété la visite de la semaine 24.

Critères de sélection	Les principaux critères d'inclusion dans la cohorte de traitement étaient les patients ayant participé à la partie B de l'étude 106. Les patients devaient avoir complété la visite de suivi de la semaine 24. Les patients ayant arrêté prématurément le traitement de l'étude 106 ou ayant retiré leur consentement ne pouvaient pas être inclus dans l'étude 107.
Schéma de l'étude	Après l'inclusion dans l'étude, les patients étaient revus toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 48, puis toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 96 (fin du traitement). Les patients étaient revus à des fins de suivi de la sécurité 4 semaines après la dernière dose du traitement de l'étude.  Le schéma illustre la durée de l'étude sur une échelle de temps allant de Day 1 à Week 100. La phase 'Parent Study' couvre la période de Day 1 à Week 96. La phase 'Treatment Period' est représentée par un rectangle bleu s'étendant de Day 1 à Week 96, avec l'association 'VX-445/TEZ/IVA' indiquée en dessous. La phase 'Safety Follow-up' commence à Week 96 et se termine à Week 100.
Traitement étudié	Patients de poids < 30 kg* : ivacaftor 75 mg, tezacaftor 50 mg et elexacaftor 100 mg le matin et ivacaftor 75 mg le soir, Patients de poids ≥ 30 kg* : ivacaftor 150 mg, tezacaftor 100 mg et elexacaftor 200 mg le matin et ivacaftor 150 mg le soir * : poids mesuré au moment de l'inclusion dans l'étude 107. Les patients de poids < 30 kg à l'inclusion dont le poids dépassait 30 kg pendant l'étude pouvaient être traités à la dose supérieure sous réserve que le poids soit ≥ 30 kg à l'occasion de 2 visites consécutives.
Critères de jugement principal	Evaluation des événements indésirables pendant toute la durée de l'étude.
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement secondaires exploratoires d'efficacité : variations de l'ICP, du VEMS, du taux de chlorures dans la sueur, du poids, de la taille, de l'IMC, du CFQ-R, et les événements respiratoires (notamment les exacerbations).
Taille de l'échantillon	Compte-tenu de l'effectif de la partie B de l'étude 106, il était attendu environ 56 patients.
Méthode d'analyse des résultats	La sécurité a été étudiée en population d'analyse de la sécurité définie par les patients ayant reçu au moins une dose de l'association KAFTRIO + KALYDECO pendant l'étude 107. Les critères d'efficacité étaient analysés en population FAS (full analysis set) définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de l'association KAFTRIO + KALYDECO pendant l'étude 107. L'ensemble des analyses sont à visée descriptive.
Principaux amendements au protocole	--

Résultats

Un total de 64 des 66 patients de la partie B de l'étude 106 a été inclus dans l'étude 107. A la date d'analyse, la durée moyenne d'exposition au traitement pendant l'étude 107 était de 39,2 semaines.

L'analyse à la semaine 24 de l'étude 107 suggérait le maintien de l'amélioration observée jusqu'à la semaine 24 de l'étude 106 du VEMS, de la concentration en chlorures dans la sueur et de l'ICP2,5 (Tableau 10).

Tableau 10 : Principaux résultats cliniques à la semaine 24 de l'étude 107 (les variations sont décrites par rapport aux valeurs initiales à l'inclusion dans l'étude 106, population FAS)

KAFTRIO + KALYDECO n=64	
VEMS, % de la valeur théorique	
Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	9,5 (1,3)
IC95%	7,0 ;12,1
Concentration en chlorures dans la sueur, mmol/L	
Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	-64,7 (1,7)
IC95%	-68,0 ; -61,3
IMC, kg/m ²	
Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	1,27 (0,15)
IC95%	0,96 ;1,57
z-score de l'IMC	
Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	0,34 (0,06)
IC95%	0,22 ;0,45
ICP2,5	
Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	-1,91 (0,18)
IC95%	-2,28 ; -1,54

Pendant l'étude 106, jusqu'à la semaine 24, 4 patients (6,1%) avaient eu une exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose, dont 1 avait nécessité une hospitalisation et un traitement antibiotique par voie intra-veineuse.

En prenant en compte la totalité de l'exposition pendant l'étude 106 et l'étude 107, soit une exposition totale de 85 années-patient, 5 patients ont eu un total de 6 exacerbations.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans des analyses exploratoires pendant les 24 semaines de l'étude 116 et de l'étude 106 ainsi que dans l'étude 107 de suivi sur 24 semaines supplémentaires.

- Etude versus placebo chez les patients hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteur d'une mutation à fonction minimale (étude 116)

Jusqu'à la semaine 24, une amélioration du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R de 5,9 points était observée dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO versus une stabilité dans le groupe placebo (+0,5 point), soit une différence inter-groupes en faveur du groupe KAFTRIO + KALYDECO de 5,5 points (IC95% [1,0 ;10,0]).

Tableau 11 : Variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R jusqu'à la semaine 24, étude 116 (population FAS)

	Placebo n=61	KAFTRIO + KALYDECO n=60
n	61	60
Moyenne initiale (ET)	82,7 (14,1)	85,7 (11,7)
Variation absolue jusqu'à la semaine 24, n	61	60
Moyenne MMC (erreur type)	0,5 (1,6)	5,9 (1,6)
[IC95%]	-2,7 ;3,6	2,8 ;9,1
p intra-groupe	0,7693	0,0003
Différence inter-groupes des moyennes MMC (erreur type)	--	5,5 (2,3)
	--	
[IC95%]		1,0 ;10,0
p versus placebo	--	0,0174

ET : erreur type, MMC : méthode des moindres carrés.

Dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO, l'amélioration était observée dès le 15^{ème} jour et se maintenait pendant toute la durée du traitement.

— Etude 106 et étude de suivi 107

Dans l'étude 106, une amélioration du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R pendant les 24 semaines de traitement par KAFTRIO + KALYDECO a été observée par rapport à sa valeur initiale (variation absolue 7,0 points, IC95% [4,7 ;9,2]).

Tableau 12 : Partie B de l'étude 106. Variation du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R jusqu'à la semaine 24 (population FAS)

	Partie B n=66
Score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R	
Valeur initiale, moyenne (ET)	80,3 (15,2)
Variation absolue jusqu'à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	7,0 (1,1)
IC95%	4,7 ;9,2
p	<0,0001

L'amélioration s'est maintenue avec la poursuite du traitement pendant les 24 semaines supplémentaires de l'étude 107. Par rapport à sa valeur à l'inclusion dans l'étude 106, l'amélioration du domaine respiratoire du CFQ-R a été de 12,9 (IC95% [10,4 ;15,4]) à la semaine 24 de l'étude 107.

4.5.2.2 Tolérance

Etude versus placebo chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteur d'une mutation à fonction minimale (Etude 116)

Un total de 121 patients a reçu au moins 1 dose du traitement de l'étude. Les patients ont été traités en moyenne pendant 23,7 semaines dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO et 24,0 semaines dans le groupe placebo.

Principaux types d'événements indésirables (EI)

Les EI décrits ci-après sont les EI observés pendant le traitement et jusqu'à 28 jours après son arrêt ou la visite de fin d'étude selon l'événement survenant le premier.

Un total de 57 patients (93,4%) du groupe placebo et 48 patients (80,0%) du groupe KAFTRIO + KALYDECO ont rapporté au moins 1 EI pendant l'étude, jugé lié ou possiblement lié au traitement chez respectivement 23 patients (37,7%) et 26 patients (43,3%).

Un EI grave a été observé chez 9 patients (14,8%) du groupe placebo et 4 patients (6,7%) du groupe KAFTRIO + KALYDECO. Dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO, un EI a entraîné une interruption du traitement chez 7 patients (11,7%) et son arrêt définitif chez 1 patient (1,7%). Dans le groupe placebo, aucun EI n'a entraîné l'interruption ou l'arrêt du traitement. Aucun patient n'est décédé pendant l'étude (Tableau 13).

Tableau 13 : Principaux types d'EI observés pendant l'étude 116 (population d'analyse de la sécurité)

n (%)	Placebo n=61	KAFTRIO + KALYDECO n=60
Nombre total d'EI	335	212
Patients ayant rapporté au moins 1 EI	57 (93,4)	48 (80,0)
jugé non lié au traitement	17 (27,9)	12 (20,0)
jugé peu probablement lié au traitement	17 (27,9)	10 (16,7)
jugé possiblement lié au traitement	21 (34,4)	24 (40,0)
jugé lié au traitement	2 (3,3)	2 (3,3)
Patients ayant rapporté un EI de sévérité		
Légère	26 (42,6)	30 (50,0)
Modérée	29 (47,5)	16 (26,7)
Sévère	2 (3,3)	2 (3,3)
Menaçant le pronostic vital	0	0
Patients ayant rapporté un EI de grade 3/4	2 (3,3)	2 (3,3)

Patients ayant rapporté un EI grave	9 (14,8)	4 (6,7)
dont jugé lié au traitement	1 (1,6)	1 (1,7)
Patients ayant rapporté un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	0	1 (1,7)
Patients ayant rapporté un EI ayant entraîné l'interruption du traitement	0	7 (11,7)
Patients ayant rapporté un EI ayant entraîné le décès	0	0

Les EI les plus fréquents

Les EI les plus fréquents étaient une toux (placebo : 42,6%, KAFTRIO + KALYDECO : 23,3%), des céphalées (placebo : 19,7%, KAFTRIO + KALYDECO : 30,0%), des douleurs abdominales (placebo : 27,9%, KAFTRIO + KALYDECO : 8,3%). Une exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose a été rapportée en tant qu'EI chez 16 patients (26,2%) du groupe placebo versus un EI de ce type observé chez 1 seul patient (1,7%) du groupe KAFTRIO + KALYDECO.

La majorité des EI étaient légers ou modérés. Deux patients de chaque groupe (3,3%) ont rapporté un EI d'intensité sévère. Il s'agissait dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO d'un rash dans les 2 cas, et dans le groupe placebo de polypes nasaux dans un cas et d'un syndrome d'obstruction intestinale distale dans l'autre cas.

Tableau 14 : Les EI les plus fréquents pendant l'étude 116 (chez au moins 5% des patients, population d'analyse de la sécurité)

n (%)	Placebo n=61	KAFTRIO + KALYDECO n=60
Céphalées	12 (19,7)	18 (30,0)
Toux	26 (42,6)	14 (23,3)
Rhinopharyngite	9 (14,8)	7 (11,7)
Toux productive	6 (9,8)	7 (11,7)
Rhinorrhée	7 (11,5)	7 (11,7)
Rash	3 (4,9)	6 (10,0)
Douleur abdominale	17 (27,9)	5 (8,3)
Augmentation des ALAT	3 (4,9)	5 (8,3)
Douleur abdominale haute	5 (8,2)	4 (6,7)
Diarrhée	6 (9,8)	4 (6,7)
Prurit	0	4 (6,7)
Test au staphylocoque positif	1 (1,6)	4 (6,7)
Augmentation des ASAT	1 (1,6)	3 (5,0)
Congestion nasale	3 (4,9)	3 (5,0)

Douleur oro-pharyngée	12 (19,7)	3 (5,0)
Rhinite	5 (8,2)	3 (5,0)
Stéatorrhée	0	3 (5,0)
Infection des voies respiratoires supérieures	5 (8,2)	3 (5,0)
Vomissements	4 (6,6)	3 (5,0)
Arthralgies	4 (6,6)	1 (1,7)
Test bactérien positif	4 (6,6)	1 (1,7)
Exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose	16 (26,2)	1 (1,7)
Nausées	5 (8,2)	1 (1,7)
Fatigue	5 (8,2)	0
Diminution du VEMS	4 (6,6)	0
Polypes nasaux	5 (8,2)	0

El jugés liés (liés ou possiblement liés) au traitement

Un EI a été jugé lié au traitement chez 23 patients (37,7%) du groupe placebo et chez 26 patients (43,3%) du groupe KAFTRIO + KALYDECO, les plus fréquents (observés chez au moins 5 patients) étaient des rashes (placebo : aucun, KAFTRIO + KALYDECO : 5 patients, 8,3%), des toux 6 patients dans chaque groupe, respectivement 9,8% et 10,0%), des douleurs abdominales (placebo : 7 patients, 11,5%, KAFTRIO + KALYDECO : 2 patients, 3,3%) et des céphalées (placebo : 6 patients, 9,8%, KAFTRIO + KALYDECO : 4 patients, 6,7%).

Les EI graves et les décès

Quatre patients (6,7%) du groupe KAFTRIO + KALYDECO et 9 patients (14,8%) du groupe placebo ont rapporté un EI grave, aucun EI grave n'a été observé chez plus de 1 patient dans le groupe KAFTRIO + KALYDECO. Dans le groupe placebo, 3 patients (4,9%) ont rapporté une exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose grave.

Un EI grave a été jugé lié au traitement chez 1 patient (1,7%) du groupe KAFTRIO + KALYDECO (rash) et 1 patient (1,6%) du groupe placebo (syndrome d'obstruction intestinale distale).

Aucun patient n'est décédé pendant l'étude.

Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ou son interruption

Un EI a entraîné l'arrêt du traitement chez un seul patient (1,7%) du groupe KAFTRIO + KALYDECO. Il s'agissait d'un rash, d'intensité sévère et jugé possiblement lié au traitement. Cet EI a été résolu.

Sept patients (11,7%) du groupe KAFTRIO + KALYDECO ont nécessité une interruption du traitement, les seuls de ces EI observés chez plus de 1 patient ont été des augmentations des ASAT et des ALAT.

Les EI d'intérêt particulier

Six patients (10,0%) du groupe KAFTRIO + KALYDECO et 3 patients (4,9%) du groupe placebo ont rapporté une augmentation des enzymes hépatiques, tous ces EI étaient de sévérité légère à modérée et aucun n'a été grave. Un de ces EI a entraîné l'interruption du traitement de l'étude chez 4 patients (6,7%) du groupe KAFTRIO + KALYDECO et aucun n'a entraîné son arrêt définitif.

Huit patients (13,3%) du groupe KAFTRIO + KALYDECO et 3 patients (4,9%) du groupe placebo ont rapporté un EI de type rash, la majorité de ces EI était de sévérité légère à modérée. Un rash a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 1 patient du groupe KAFTRIO + KALYDECO et son interruption chez 2 patients (3,3%), chez ces 2 patients, le traitement a été repris sans réapparition de cet EI.

Une augmentation des ALAT ou des ASAT >3, >5 et >8 x la limite supérieure de la normale a été observée chez respectivement 8 (13,6%), 3 (5,1%) et 1 (1,7%) patient du groupe KAFTRIO + KALYDECO. Ces pourcentages étaient de respectivement 4,9%, 1,6% et 0% dans le groupe placebo. Aucun patient n'a présenté d'augmentation des ALAT ou des ASAT >3 x la limite supérieure de la normale associée à une augmentation de la bilirubine >2 x la limite supérieure de la normale.

Étude non comparative chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteur d'une mutation à fonction minimale ou homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* (étude 106)

Exposition au traitement

Partie A

Les 16 patients de la partie A de l'étude ont été traités en moyenne pendant 14,9 jours par KAFTRIO + KALYDECO.

Partie B

Les 66 patients de la partie B de l'étude ont été traités en moyenne pendant 23,8 semaines par KAFTRIO + KALYDECO.

Principaux types d'événements indésirables (EI)

Les EI observés pendant le traitement et jusqu'à 28 jours après son arrêt ou la visite de fin d'étude selon l'événement survenant le premier étaient les suivants.

Partie A

Douze patients (75,0%) ont rapporté au moins 1 EI, le traitement de l'étude a été interrompu chez 1 patient en raison d'un EI. Aucun EI grave n'a été observé, aucun patient n'est décédé pendant la partie A de l'étude (Tableau 15).

Partie B

Soixante-cinq patients (98,5%) ont rapporté au moins 1 EI pendant la partie B de l'étude, jugé lié ou possiblement lié au traitement chez 33 patients (50,0%). Un EI grave a été observé chez 1 patient (1,5%). Un EI a entraîné une interruption du traitement chez 1 patient (1,5%) et son arrêt définitif chez 1 patient (1,5%). Aucun patient n'est décédé pendant l'étude (Tableau 15).

Tableau 15 : Principaux types d'EI observés pendant l'étude 106 (population d'analyse de la sécurité)

n (%)	Partie A n=16	Partie B n=66
Nombre total d'EI	44	341

Patients ayant présenté au moins 1 EI	12 (75,0)	65 (98,5)
jugé non lié au traitement	1 (6,3)	16 (24,2)
jugé peu probablement lié au traitement	2 (12,5)	16 (24,2)
jugé possiblement lié au traitement	9 (56,3)	29 (43,9)
jugé lié au traitement	0	4 (6,1)
Patients ayant rapporté un EI de sévérité		
Légère	10 (62,5)	36 (54,5)
Modérée	1 (6,3)	28 (42,4)
Sévère	1 (6,3)	1 (1,5)
Patients ayant rapporté un EI de grade 3/4	1 (6,3)	1 (1,5)
Patients ayant rapporté un EI grave	0	1 (1,5)
dont jugé lié au traitement	0	0
Patients ayant rapporté un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	0	1 (1,5)
Patients ayant rapporté un EI ayant entraîné l'interruption du traitement	1(6,3)	1 (1,5)
Patients ayant rapporté un EI ayant entraîné le décès	0	0

Les EI les plus fréquents

Partie A

Les EI les plus fréquents observés chez au moins 2 patients ont été une toux observée chez 5 patients (31,3%), un rash et une augmentation des crachats observés chez 3 patients chacun (18,8%), une congestion nasale et une toux productive observés chez 2 patients chacun (12,5%).

Partie B

Pendant la partie B de l'étude, les EI les plus fréquents étaient une toux (28 patients, 42,4%), des céphalées (16 patients, 24,2%) et une pyrexie (14 patients, 21,2%).

La majorité des EI étaient légers (54,5%) ou modérés (42,4%). Un seul patient a rapporté un EI sévère (constipation et douleur musculo-squelettique) jugé non lié au traitement.

Tableau 16 : Les EI les plus fréquents pendant la partie B de l'étude 106 (chez au moins 5% des patients, population d'analyse de la sécurité)

n (%)	Partie B n=66
Toux	28 (42,4)
Céphalées	16 (24,2)
Pyrexie	14 (21,2)
Douleur oro-pharyngée	12 (18,2)

Infection des voies respiratoires supérieures	11 (16,7)
Congestion nasale	10 (15,2)
Douleur abdominale	8 (12,1)
Rash	8 (12,1)
Rhinorrhée	8 (12,1)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	8 (12,1)
Augmentation des ALAT	7 (10,6)
Diarrhée	7 (10,6)
Grippe	7 (10,6)
Vomissements	7 (10,6)
Douleur abdominale haute	5 (7,6)
Fatigue	5 (7,6)
Toux productive	5 (7,6)
Constipation	4 (6,1)
Infection de l'oreille	4 (6,1)

El jugés liés (ou possiblement liés) au traitement

Pendant la partie A de l'étude, un EI a été jugé lié au traitement chez 9 patients (56,3%), les plus fréquents étaient une augmentation des crachats (3 patients, 18,8%), une toux, une toux productive et un rash (2 patients chacun, 12,5%).

Pendant la partie B de l'étude, un EI a été jugé lié au traitement chez 33 patients (50,0%), les plus fréquents (observés chez au moins 5% des patients étaient une douleur abdominale (6 patients, 9,1%), une augmentation des ALAT (5 patients, 7,6%), un rash et des céphalées (4 patients chacun, 6,1%).

Les EI graves et les décès

Un seul patient (1,5%) a rapporté un EI grave, pendant la partie B de l'étude. Il s'agissait d'une infection par un métapneumovirus, un rhinovirus et une pneumonie. Ces EI étaient d'intensité modérée, jugés peu probablement liés au traitement et n'ont entraîné ni interruption ni arrêt du traitement de l'étude.

Aucun patient n'est décédé pendant l'étude.

Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ou son interruption

Un EI a entraîné l'arrêt du traitement chez un seul patient (1,5%), pendant la partie B de l'étude. Il s'agissait d'un rash érythémateux, d'intensité modérée et jugé lié au traitement. Cet EI a été résolu le lendemain après administration d'une dose unique de cétirizine.

Pendant la partie A de l'étude, 1 patient (6,3%) a nécessité une interruption du traitement de l'étude en raison d'un rash maculo-papuleux. Cet EI était léger et jugé peu probablement lié au traitement.

Pendant la partie A de l'étude, 1 patient (1,5%) a nécessité une interruption du traitement de l'étude pendant 1 jour en raison d'une diarrhée, de vomissements et d'une pyrexie. Ces EI étaient modérés et jugés peu probablement liés au traitement.

Les EI d'un intérêt particulier

Partie A

Un patient, avec antécédent d'anomalies du bilan hépatique a rapporté une augmentation des enzymes hépatiques 1 jour après la dernière administration du traitement de l'étude, cet EI était léger et jugé possiblement lié au traitement.

Cinq patients (31,3%) ont rapporté 6 événements de type rash, tous étaient légers, non graves. Chez un patient, cet EI a entraîné l'interruption du traitement (cf supra).

Partie B

Sept patients (10,6%) ont rapporté une augmentation des enzymes hépatiques, tous ces EI étaient de sévérité légère à modérée et aucun n'a été grave ni n'a entraîné l'arrêt du traitement de l'étude.

Seize patients (24,2%) ont rapporté un EI de type rash, la majorité ont été jugés non liés ou peu probablement lié au traitement et/ou avaient une étiologie alternative (par exemple infection virale ou exposition au soleil). Tous ces EI étaient légers à modérés, aucun n'était grave et ont entraîné l'arrêt du traitement chez 1 seul patient (cf supra).

Une augmentation des ALAT ou des ASAT >3, >5 et >8 x la limite supérieure de la normale a été observée chez respectivement 7 (10,6%), 1 (1,5%) et 0 patients. Aucun patient n'a rapporté d'augmentation des ALAT ou des ASAT >3 x la limite supérieure de la normale associée à une augmentation de la bilirubine >2 x la limite supérieure de la normale.

Etude d'extension en ouvert jusqu'à 96 semaines (étude 107)

Au moment de l'analyse intermédiaire de l'étude 107 réalisée après que tous les patients ont effectué leur visite de la semaine 24, l'exposition au KAFTRIO + KALYDECO était de 39,2 semaines. Pendant l'étude 107, 51 des 64 patients (79,7%) ont rapporté au moins 1 EI, aucun n'était d'intensité sévère ni ne menaçait le pronostic vital ; 2 patients ont rapporté un EI grave, jugé lié au traitement chez 1 patient. Aucun patient n'est décédé.

Aucun EI n'a entraîné l'arrêt du traitement de l'étude et un EI a entraîné une interruption du traitement chez 2 patients (3,1%).

Tableau 17 : Principaux types d'EI observés pendant l'étude 107 (analyse intermédiaire, population d'analyse de la sécurité)

n (%)	KAFTRIO + KALYDECO n=64
Nombre total d'EI	165
Patients ayant rapporté au moins 1 EI	51 (79,7)
jugé non lié au traitement	20 (31,3)
jugé peu probablement lié au traitement	18 (28,1)
jugé possiblement lié au traitement	13 (20,3)

jugé lié au traitement	0
Patients ayant rapporté un EI de sévérité	
Légère	33 (51,6)
Modérée	18 (28,1)
Sévère	0
Patients ayant rapporté un EI de grade 3/4	0
Patients ayant rapporté un EI grave	2 (3,1)
dont jugé lié au traitement	1 (1,6)
Patients ayant rapporté un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	0
Patients ayant rapporté un EI ayant entraîné l'interruption du traitement	2 (3,1)
Patients ayant rapporté un EI ayant entraîné le décès	0

Les EI les plus fréquents étaient des infections des voies respiratoires supérieures (14,1%), des vomissements et des céphalées (10,9% chacun).

Tableau 18 : Les EI les plus fréquents pendant l'étude 107 (chez au moins 5% des patients, analyse intermédiaire, population d'analyse de la sécurité)

n (%)	ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor n=64
Infection des voies respiratoires supérieures	9 (14,1)
Vomissements	7 (10,9)
Céphalées	7 (10,9)
Toux	6 (9,4)
Augmentation des ALAT	5 (7,8)
Rhinorrhée	5 (7,8)
Douleur abdominale	4 (6,3)
Constipation	4 (6,3)
Pyrexie	4 (6,3)
Test bactérien positif	4 (6,3)

Parmi les EI d'un intérêt particulier, un EI de type élévation des transaminases a été observé chez 5 patients (7,8%) et un rash chez 2 patients (3,1%), ces EI étaient d'intensité légère, aucun n'a été grave et aucun n'a entraîné l'interruption ou l'arrêt du traitement.

Données issues du RCP

« Les données de sécurité de l'IVA/TEZ/ELX administré en association avec l'IVA dans les études 102, 103, 104 et 106 ont été évaluées chez 138 patients âgés de 6 à moins de 18 ans. En général, le profil de sécurité chez les adolescents est similaire à celui observé chez les patients adultes.

Pendant l'étude 445-106 menée chez des patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans, l'incidence de l'augmentation maximale des taux de transaminases (ALAT ou ASAT) > 8 , > 5 ou > 3 x LSN était respectivement de 0 %, 1,5 % et 10,6 %. Aucun des patients traités par l'IVA/TEZ/ELX n'a présenté d'augmentation des transaminases > 3 x LSN associée à une augmentation de la bilirubine totale > 2 x LSN ni n'a arrêté le traitement en raison d'une élévation des transaminases (voir rubrique 4.4 du RCP). »

4.5.3 Plan de développement

Une étude non comparative est en cours chez les enfants âgés de 2 à 5 ans homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale. Cette étude a pour objectif d'étudier la sécurité et les paramètres pharmacocinétiques de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) dans ce groupe d'âge. Cette étude est en deux parties : une partie A d'une durée de traitement de 14 jours et une partie B d'une durée de traitement de 24 semaines.

En situation réelle d'utilisation, deux études sont prévues :

- une étude PASS (Post-authorisation safety study) planifiée afin d'évaluer la sécurité, la progression de la maladie, les grossesses ainsi que l'utilisation de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) dans les conditions réelles d'utilisation,
- une étude post-inscription afin de décrire l'utilisation et les résultats en vraie vie de KAFTRIO en France chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus porteurs d'au moins une mutation F508del – dont le protocole est en cours de finalisation.

Il n'y a pas d'étude en cours dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

Titre étude clinique	N° enregistrement	Objectifs	Groupe contrôle	Initiative	Noms et nationalités des investisseurs principaux	État avancement	Si l'EC réalisé en France , préciser la liste des investisseurs et des centres	Extension d'indication susceptible d'être prise en charge dans les 2 prochaines années
----------------------	-------------------	-----------	-----------------	------------	---	-----------------	--	--

Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, plus homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale

VX20-445-111	NCT04537793	Evaluer la sécurité et les paramètres pharmacocinétiques	Etude non comparative	Laboratoire	17 centres investisseurs aux Etats-Unis, Canada et Australie.	Inclusions en cours Fin d'étude prévue en juin 2022	NA	Oui
--------------	-------------	--	-----------------------	-------------	---	--	----	-----

Chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus porteurs d'au moins une mutation F508del

Etude PASS		Evaluer la sécurité, la progression de la maladie, les grossesses ainsi que l'utilisation d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor dans les conditions réelles d'utilisation	Etude non comparative	EMA	Registres américain et anglais de la mucoviscidose			N/A
Etude post-inscription		Décrire l'utilisation et les résultats en vraie vie de KAFTRIO en France	Etude non comparative	HAS	Pr Burgel - France	Protocole en cours de finalisation		N/A

4.5.4 Conclusion

Prenant en compte :

- la nouvelle modalité de prise en charge par KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans le traitement des patients âgés de 6 à 11 ans atteints de mucoviscidose hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale, population pour laquelle actuellement aucun traitement approprié n'est disponible,
- la démonstration de sa supériorité par rapport au placebo dans l'indication revendiquée pour l'accès précoce en termes d'amélioration de l'indice de clairance pulmonaire (ICP2,5) et les données issues d'une étude non comparative et d'une étude de suivi suggérant son efficacité dans une population plus large que celle revendiquée pour l'accès précoce,
- les données disponibles suggérant un profil de tolérance favorable chez l'enfant âgé de 6 à 11 ans,
- et le plan de développement adapté.

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité.
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient
- ☒ Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard des critères satisfaits, KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est susceptible d'être innovant.

Compte tenu des données cliniques disponibles dans une population plus large que celle revendiquée pour l'accès précoce et de la quantité d'effet importante démontrée par KAFTRIO en association avec KALYDECO, la Commission regrette que le laboratoire n'ait pas formulé une demande d'accès précoce dans l'entièreté de son AMM.

5. Conclusions de la Commission

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

- L'indication visée dans la demande d'accès précoce constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que la mucoviscidose est une maladie héréditaire rare à transmission autosomique récessive liée à une mutation du gène de la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator). Elle s'accompagne de la survenue de nombreuses comorbidités dont la plus fréquente est le diabète touchant 30,3% des adultes, mais aussi digestives, hépatiques, ORL, métaboliques, rénales et ostéoarticulaires. Maladie multi systémique, ses symptômes sont divers et nombreux et impactent tous la qualité de vie des patients. L'âge médian au décès était de 32,8 ans en 2020 contre 27,6 ans en 2010, selon les données du Registre Français de la mucoviscidose pour l'année 2020.

- Il n'existe pas de traitement approprié en l'absence de comparateur cliniquement pertinent dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.
- Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.
- KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est présumé innovant dans l'indication considérée. Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge présentant des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice clinique pour cette population pour laquelle aucun traitement n'est disponible. Il a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans l'indication revendiquée pour l'accès précoce en termes d'amélioration de l'indice de clairance pulmonaire (ICP2,5). Le plan développement est adapté et les données disponibles suggèrent un profil de tolérance favorable chez l'enfant âgé de 6 à 11 ans.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans l'indication du « traitement des patients âgés de 6 à 11 ans atteints de mucoviscidose hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 14 février 2022 Date d'examen et d'adoption : 23 mars 2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Vaincre la mucoviscidose : audition lors de l'examen
Expertise externe	Non
Présentations concernées	KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimé pelliculé Boîte de 56 (CIP : 34009 302 113 8 0 ; UCD : 34008 900 089 3 8) KAFTRIO 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimé pelliculé Boîte de 56 (CIP : 34009 302 427 9 7 ; UCD : 34008 900 191 0 1) KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé Boîte de 28 (CIP : 34009 301 594 8 4 ; UCD : 34008 938 592 9 2) KALYDECO 75 mg, comprimé pelliculé Boîte de 28 (CIP : 34009 302 202 6 9 ; UCD : 34008 9001693 3)
Demandeur	VERTEX PHARMACEUTICALS

AMM	Date pour l'indication concernée (procédure centralisée) : 7 janvier 2022 Médicament orphelin (25/02/2019 pour KAFTRIO, 08/07/2008 pour KALYDECO) Plan de gestion des risques Etude PASS en cours	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière semestrielle, renouvellement non restreint	
Classification ATC	R07AX32	Ivacaftor, tezacaftor et elexacaftor
	R07AX02	Ivacaftor