

Décision n°2023.0312/DC/SEM du 7 septembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de l'association des spécialités KAFTRIO et KALYDECO

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 7 septembre 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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 la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire VERTEX PHARMACEUTICALS (France) pour l'association des spécialités KAFTRIO et KALYDECO, reçue le 16 mai 2023 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 24 et 25 mai 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 24, 30 mai et 7 juin 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 12 juin 2023 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 24 juillet 2023 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 25 juillet 2023 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 19 août 2023 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 30 août 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne l'association des spécialités KAFTRIO et KALYDECO, dans l'indication « en association dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 2 à 5 ans porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR ».

Le laboratoire VERTEX PHARMACEUTICALS (France) a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ces médicaments dans l'indication « en association dans le traitement des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans à moins de 6 ans et porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) » étaient fortement présumées.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que la mucoviscidose est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive liée à une mutation du gène de la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator). Bien que la maladie entraîne une atteinte multi-organes, l'atteinte broncho-pulmonaire est responsable de l'essentiel de la mortalité et de la morbidité. L'âge médian au décès est de 37,8 ans selon les données du registre français de la mucoviscidose pour l'année 2021. Cette maladie multi systémique impacte la qualité de vie des patients. Selon le registre français de la mucoviscidose en 2020, le nombre de patients dans l'indication con-cernée par la demande d'accès précoce, peut être estimé à 488 patients. En tenant compte de l'exhaustivité du registre (estimée à 90%) et de l'augmentation annuelle de la prévalence de la mucoviscidose (de 3,1%), le nombre de patients peut être estimé à 594 en 2023.

- Il n'existe pas de traitement approprié. S'agissant d'ORKAMBI chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans et de 6 à 11 ans, compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, la Commission de la transparence avait relevé qu'il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie et qu'il apporte une réponse partielle au besoin de santé médical non couvert identifié. Chez les patients âgés de 12 ans et plus, l'amélioration en termes de VEMS observée par rapport au placebo avait été qualifiée de modeste (3 à 4 % en fonction des études). KALYDECO en monothérapie n'est pas considéré comme un traitement approprié dans la mesure où l'association KAFTRIO et KALYDECO, a précédemment démontré son efficacité importante sur différents critères de jugement biologiques et cliniques cliniquement pertinents, y compris en termes de qualité de vie, comparativement au placebo, ou à des comparateurs cliniquement pertinents, notamment KALYDECO en monothérapie, avec une tolérance acceptable, dans des études cliniques robustes, ayant inclus des patients plus âgés.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante, qu'il n'existe pas de traitement approprié, et compte tenu du bénéfice attendu avec KAFTRIO en association avec KALYDECO.
- Ces médicaments sont présumés innovants car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité, y compris de qualité de vie, et de tolérance dans la mesure où chez les patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, des améliorations importantes du taux de chlore sudoral et de la clairance muco-ciliaire pulmonaire ont été observées. Chez les patients plus âgés, KAFTRIO en association avec KALYDECO a démontré une efficacité importante sur différents critères de jugement biologiques et cliniques cliniquement pertinents, y compris en termes de qualité de vie, versus placebo ou comparateurs cliniquement pertinents, à savoir l'ivacaftor en monothérapie ou la bithérapie SYMKEVI, avec une tolérance acceptable, dans des études cliniques robustes. Sur la base des données cliniques disponibles chez l'adulte et l'enfant, le plan de développement est adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. L'association comble un besoin médical insuffisamment couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée aux spécialités :

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulés en sachet

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulés en sachet

Kalydeco 59,5 mg granulés en sachet

Kalydeco 75 mg granulés en sachet

du laboratoire VERTEX PHARMACEUTICALS (France)

dans l'indication « en association dans le traitement des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans à moins de 6 ans et porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). »

Ces spécialités relèvent de la catégorie des médicaments soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire 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.

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 directrice 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 7 septembre 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

ivacaftor

**KAFTRIO 60 mg/40 mg/80
mg et 75 mg/50 mg/100 mg,
KALYDECO 59,5 mg et 75
mg,****granulés en sachet****Accès précoce pré-AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 30 août 2023**

→ Mucoviscidose

→ Enfant (≥ 2 ans < 6 ans)

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) granulés est indiqué en association avec KALYDECO (ivacaftor) granulés dans le traitement des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans à moins de 6 ans et porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est destinée à traiter 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*). Bien que la maladie entraîne une atteinte multi-organes, l'atteinte broncho-pulmonaire est responsable de l'essentiel de la mortalité et de la morbidité. L'âge médian au décès est de 37,8 ans selon les données du registre français de la mucoviscidose pour l'année 2021. Cette maladie multi systémique impacte la qualité de vie des patients.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où :

- S'agissant d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor), chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans et de 6 à 11 ans, compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, la Commission avait relevé qu'il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie ; et qu'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) apporte une réponse partielle au besoin de santé médical non couvert identifié. Chez les patients âgés de 12 ans et plus, l'amélioration en termes de VEMS observée par rapport au placebo avait été qualifiée de modeste (3 à 4 % en fonction des études),

- KALYDECO (ivacaftor) en monothérapie n'est pas considéré comme un traitement approprié dans la mesure où l'association KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) a précédemment démontré son efficacité importante sur différents critères de jugement biologiques et cliniques cliniquement pertinents, y compris en termes de qualité de vie, comparativement au placebo, ou à des comparateurs cliniquement pertinents, notamment KALYDECO en monothérapie, avec une tolérance acceptable, dans des études cliniques robustes, ayant inclus des patients plus âgés

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante, qu'il n'existe pas de traitement approprié, et compte tenu du bénéfice attendu avec KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor).

KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité, y compris de qualité de vie, et de tolérance dans la mesure où chez les patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, des améliorations importantes du taux de chlore sudoral et de la clairance muco-ciliaire pulmonaire ont été observées ; et chez les patients plus âgés, KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) a démontré une efficacité importante sur différents critères de jugement biologiques et cliniques cliniquement pertinents, y compris en termes de qualité de vie, versus placebo ou comparateurs cliniquement pertinents, à savoir l'ivacaftor en monothérapie (KALYDECO) ou la bithérapie tezacaftor/ivacaftor (SYMKEVI), avec une tolérance acceptable, dans des études cliniques robustes.
- sur la base des données cliniques disponibles chez l'adulte et l'enfant, le plan de développement est adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – [Date]

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Etude non comparative (étude 111)	8
3.3 Profil de tolérance	11
3.4 Données d'utilisation	12
3.5 Modification du parcours de soins	12
3.6 Programme d'études	12
4. Discussion	13
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	15
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	15
5.2 Absence de traitement approprié	15
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	15
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	16
5.5 Recommandations	16

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
DCI (code ATC)	Ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor (R07AX32) Ivacaftor (R07AX02)
Présentations concernées	KAFTRIO 60 mg/40 mg/80 mg, granulés en sachet – Boîte de 28 sachets (CIP : en attente ; UCD : en attente) KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, granulés en sachet – Boîte de 28 sachets (CIP : en attente ; UCD : en attente) KALYDECO 59,5 mg, granulés en sachet – Boîte de 28 sachets (CIP : en attente ; UCD : en attente) KALYDECO 75 mg, granulés en sachet – Boîte de 28 sachets (CIP : en attente ; UCD : en attente)
Laboratoire	Vertex Pharmaceuticals (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire : « KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) est indiqué en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 2 à 5 ans porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> . » L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 19/08/2023) : « KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) granulés est indiqué en association avec KALYDECO (ivacaftor) granulés dans le traitement des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans à moins de 6 ans et porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> (<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>) ». »
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce. Une demande d'AMM a été déposée auprès des autorités compétentes le 22 novembre 2022.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle. Renouvellement non restreint. Statut particulier – Médicament orphelin (25/02/2019 : KAFTRIO, 08/07/2008 : KALYDECO)
Posologie dans l'indication évaluée	« Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit de médicaments de l'appareil respiratoire.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, une AMM a été octroyée le 26/04/2023 aux Etats-Unis.
Autres indications de l'AMM	KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est également indiqué dans le traitement des patients atteints de

	<p>mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i>.</p> <p>KALYDECO (ivacaftor) est également indiqué en monothérapie dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus, et pesant 25 kg et plus atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation <i>R117H</i> du gène <i>CFTR</i> ou de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène <i>CFTR</i> suivantes : <i>G551D</i>, <i>G1244E</i>, <i>G1349D</i>, <i>G178R</i>, <i>G551S</i>, <i>S1251N</i>, <i>S1255P</i>, <i>S549N</i> ou <i>S549R</i>.</p> <p>KALYDECO (ivacaftor) est également indiqué en association avec tezacaftor/ivacaftor comprimés, dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène <i>CFTR</i>: <i>P67L</i>, <i>R117C</i>, <i>L206W</i>, <i>R352Q</i>, <i>A455E</i>, <i>D579G</i>, <i>711+3A → G</i>, <i>S945L</i>, <i>S977F</i>, <i>R1070W</i>, <i>D1152H</i>, <i>2789+5G → A</i>, <i>3272-26A → G</i> et <i>3849+10kbC → T</i>.</p> <p>(Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).</p>
<p>Rappel des évaluations précédentes</p>	<p>Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 28/03/2022¹ 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 <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> (<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>) et porteurs d'une mutation du gène <i>CFTR</i> à fonction minimale ».</p> <p>La CT a déjà évalué KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – « dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus 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 porteurs d'une mutation du gène <i>CFTR</i> à fonction minimale » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR II (Avis du 18/11/2020) – « dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV (Avis du 27/10/2021) – « dans le 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> » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR II/IV (Avis du 11/05/2022).
<p>Evaluation par la Commission</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 30 août 2023. – Contribution de parties prenantes : Vaincre la Mucoviscidose (audition) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La mucoviscidose est une maladie héréditaire rare à transmission autosomique récessive liée à une mutation du gène de la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). Plus

¹ 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

de 2 000 mutations ont été identifiées à ce jour, qui peuvent être regroupées en 6 classes principales selon la nature des dysfonctionnements de la protéine CFTR qu'elles occasionnent.

La mutation la plus fréquente est la mutation *F508del*, une mutation de classe II retrouvée chez 83,1% des patients du registre français de la mucoviscidose². 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 de protéines CFTR défectueuses, conduisant à une fonction CFTR minimale, correspondant généralement aux dysfonctions associées aux mutations de classe I, II ou III,
- une synthèse de protéines partiellement fonctionnelles ou de protéines fonctionnelles en quantité réduite, en présence d'une mutation à fonction résiduelle correspondant généralement à une mutation de classe IV, V ou VI.

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

L'anomalie de fonctionnement de CFTR s'exprime principalement au niveau des voies respiratoires, du tube digestif, du foie, des glandes sudoripares et du tractus génital. D'un patient à l'autre, on observe une grande diversité d'expression clinique, tant pour l'âge d'apparition des premiers symptômes que pour la sévérité de l'évolution ; la sévérité de l'atteinte respiratoire conditionne le pronostic vital dans la majorité des cas². Au niveau gastro-intestinal, 80 % des patients touchés par la mucoviscidose ont une fonction pancréatique exocrine anormale². 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). Bien que la maladie entraîne une atteinte multi-organes, l'atteinte broncho-pulmonaire est responsable de l'essentiel de la mortalité et de la morbidité. Le nombre de patients ayant eu recours à une greffe pulmonaire est en baisse avec 17 patients en 2021 versus 86 en 2019². L'âge médian au décès est de 37,8 ans².

Épidémiologie

En 2021, la population globale comprend 7 513 patients recensés. Selon le registre français de la mucoviscidose en 2020, le nombre de patients dans l'indication concernée par la demande d'accès précoce, peut être estimé à 488 patients. En tenant compte de l'exhaustivité du registre (estimée à 90%) et de l'augmentation annuelle de la prévalence de la mucoviscidose (de 3,1%), le nombre de patients peut être estimé à 594 en 2023.

2.2 Prise en charge actuelle

Les patients atteints de mucoviscidose nécessitent l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire (médecin traitant, centres spécialisés, équipe paramédicale avec kinésithérapeute et infirmière), exerçant

² Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données 2021. Vaincre la Mucoviscidose. Paris, août 2022.

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 symptomatique³ :

- 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. 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 2 à 5 ans.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose enfants âgés de 2 à 5 ans porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR*, il existe des médicaments ciblant des anomalies spécifiques :

- ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) chez les patients homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*.
- KALYDECO (ivacaftor) en monothérapie chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation de type « *gating* ».

Ces médicaments sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Autres médicaments de l'appareil respiratoire				
ORKAMBI 100 mg/125 mg, 150 mg/188 mg, granulés en sachet (lumacaftor / iva- caftor) Vertex Pharmaceu- ticals	Traitement de la mucoviscidose chez les enfants âgés de 2 ans et plus, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i>	18/09/2019 Inscription	Important	ASMR IV dans la prise en charge thérapeutique
KALYDECO 50mg et 75mg, granulés en sachet (ivacaftor)	Traitement de la mucoviscidose chez les enfants de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène <i>CFTR</i> suivantes :	02/03/2016 Inscription	Important (ISP)	

³ Filière MUCO CFTR. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Mucoviscidose. Centre de Référence Mucoviscidose de Lyon / Juillet 2017.

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent, chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation à fonction minimale ou d'une mutation à fonction résiduelle.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical non couvert de disposer de médicament efficace, bien toléré et favorisant l'observance dans la population pédiatrique.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) repose sur une étude clinique (étude VX20-445-111 [NCT04537793], étude 111) réalisée chez des enfants âgés de 2 à 5 ans atteints de mucoviscidose, 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 minimale⁴. Cette étude, non comparative, multicentrique, en deux parties, avait pour objectifs d'évaluer :

- les paramètres pharmacocinétiques dans la première partie (partie A) (15 jours de traitement, 18 patients inclus),
- la sécurité sur une durée de 24 semaines dans la seconde partie (partie B) (75 patients inclus).

Les patients ayant complété le traitement de la seconde partie de l'étude pouvaient poursuivre le traitement par KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans le cadre d'une étude d'extension d'une durée de 2 ans (étude VX-20-445-112, NCT05153317). Cette étude est en cours et devrait se terminer au 1er semestre 2026.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude non comparative (étude 111)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, multicentrique, non comparative, en deux parties, dont l'objectif est d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques et la sécurité d'emploi de l'association ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor chez les patients âgés de 2 à 5 ans atteints de mucoviscidose, 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.

Traitements reçus

La dose du traitement de l'étude, sous forme de granulés, était la suivante, en fonction du poids :

⁴ Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA et col. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2 Through 5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. Am J Respir Crit Care Med 2023 Mar 15. doi: 10.1164/rccm.202301-0084OC

Partie A (poids \geq 14 kg uniquement) : ivacaftor 75 mg / tezacaftor 50 mg / elexacaftor 100 mg le matin et ivacaftor 75 mg le soir.

Partie B :

Patients pesant de 10 à < 14 kg à la visite de pré-inclusion : ivacaftor 60 mg / tezacaftor 40 mg / elexacaftor 80 mg le matin et ivacaftor 59,5 mg le soir.

Patients pesant \geq 14 kg à la visite de pré-inclusion : ivacaftor 75 mg / tezacaftor 50 mg / elexacaftor 100 mg le matin et ivacaftor 75 mg le soir.

Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal a été :

- Partie A : paramètres pharmacocinétiques de l'association ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.
- Partie B : sécurité de l'association ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

Les critères de jugement secondaires sans gestion du risque alpha comportaient des critères cliniques dans la partie B.

Population de l'étude

Partie A

Dix-huit patients ont été inclus, qui ont tous reçu au moins une dose du traitement de l'étude et ont tous complété le traitement de l'étude.

La majorité des patients étaient de sexe féminin (11 patients, 61,1%). Ils étaient âgés en moyenne de 4,3 ans et pesaient en moyenne 16,6 kg. Sept patients étaient homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et 11 patients étaient hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation à fonction minimale.

Partie B

Un total de 75 patients a été inclus qui ont tous reçu au moins une dose du traitement et 74 (98,7%) ont complété le traitement et l'étude. Un patient a arrêté prématurément le traitement de l'étude en raison d'un événement indésirable grave (comportement anormal du patient).

Les patients étaient âgés en moyenne de 4,1 ans et un peu plus de la moitié étaient des filles (54,7%). La majorité des patients (52, 69,3%) étaient hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation à fonction minimale.

Les patients pesaient en moyenne 16,5 kg et le z-score moyen du poids était de -0,07 ; l'IMC était en moyenne de 15,8 kg/m² et son z-score moyen de 0,09.

L'indice de clairance pulmonaire a été mesuré chez 51 des 75 patients. A l'inclusion, il était en moyenne de 8,41. La concentration moyenne en chlore dans la sueur était de 101 mmol/L.

Les comorbidités les plus fréquentes étaient une insuffisance pancréatique (98,7%), une maladie pulmonaire liée à la mucoviscidose (85,3%), une constipation (30,7%), une allergie saisonnière (20,0%) et un reflux gastro-œsophagien (17,3%).

Résultats sur le critère de jugement principal

La partie A de l'étude a permis de définir des paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant similaires à ceux observés chez l'adulte et de déterminer la dose adaptée à l'enfant pesant au moins 10 kg.

Résultats sur les critères de jugement secondaires sans gestion du risque alpha

Les principaux résultats cliniques exploratoires de la partie B de l'étude 111 figurent dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Principaux résultats cliniques de la partie B de l'étude 111 (population FAS)

	Partie B (N = 75)
Taux de chlorures dans la sueur, mmol/L	
Valeur initiale, moyenne (ET)	100,7 (11,2)
Variation absolue jusqu'à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	-57,9 (1,7)
IC95%	-61,3 ; -54,6
ICP2,5	
Valeur initiale, moyenne (ET)	8,41 (1,48)
Variation absolue jusqu'à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	-0,83 (0,09)
IC95%	-1,01 ; -0,66
IMC, kg/m²	
Valeur initiale, moyenne (ET)	15,79 (1,06)
Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	0,03 (0,07)
IC95%	-0,10 ; 0,17
z-score de l'IMC	
Valeur initiale, moyenne (ET)	0,09 (0,85)
Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	0,10 (0,05)
IC95%	0,00 ; 0,20
Poids, kg	
Valeur initiale, moyenne (ET)	16,5 (3,2)
Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	1,0 (0,1)
IC95%	0,9 ; 1,2
z-score du poids	
Valeur initiale, moyenne (ET)	-0,07 (0,89)
Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	0,02 (0,03)
IC95%	-0,04 ; 0,09
Taille, cm	
Valeur initiale, moyenne (ET)	101,8 (9,2)
Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	3,1 (0,1)
IC95%	2,8 ; 3,3
z-score de la taille	
Valeur initiale, moyenne (ET)	-0,09 (1,10)
Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)	-0,06 (0,03)
IC95%	-0,11 ; 0,00

ET : écart type, MC : moindres carrés.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue.

3.3 Profil de tolérance

Données issues de l'étude 111

Les 18 patients de la partie A de l'étude ont été traités en moyenne pendant 15 jours par l'association.

Les 75 patients de la partie B de l'étude ont été traités en moyenne pendant 23,8 semaines par l'association.

Les événements indésirables (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.

Partie A

Quinze patients (83,3%) 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.

Les EI les plus fréquents observés chez au moins 2 patients ont été une toux observée chez 4/18 patients, une augmentation des ALAT et une rhinorrhée observées chez 3/18 patients chacun et une augmentation des ASAT et un rash observés chez 2/18 patients chacun.

Pendant la partie A de l'étude, un EI a été jugé lié au traitement chez 5/18 patients, les seuls observés chez plus de 1 patient étaient une augmentation des ALAT et une augmentation des ALAT (2/18 patients chacun).

Partie B

Soixante-quatorze patients (98,7%) ont rapporté au moins 1 EI, jugé lié ou possiblement lié au traitement chez 32/75 patients (42,7%). Un EI grave a été observé chez 2/75 patients (2,7%). Un seul de ces deux cas d'EI grave a été jugé comme relié au traitement (comportement anormal), l'autre EI grave était une exacerbation pulmonaire donc liée à la maladie et non au traitement. Un EI a entraîné une interruption du traitement chez 5/75 patients (6,7%) et son arrêt définitif chez 1/75 patients (1,3%). Aucun patient n'est décédé pendant l'étude.

Les EI les plus fréquents étaient une toux (46/75 patients, 61,3%), une pyrexie (26/75 patients, 34,7%), une rhinorrhée (25/75 patients, 33,3%) et des vomissements (21/75 patients, 28,0%).

La majorité des EI étaient légers (62,7%) ou modérés (36,0%). Aucun EI sévère n'a été observé.

Un EI a été jugé lié au traitement chez 32 patients (42,7%), les plus fréquents (observés chez au moins 5% des patients) étaient une toux (8 patients, 10,7%), une augmentation des ALAT (7 patients, 9,3%) et un rash (4 patients, 5,3%).

Données issues du RCP

Selon le RCP actuellement en vigueur (16 janvier 2023), le résumé du profil de sécurité mentionne que les effets indésirables les plus fréquents présentés par les patients âgés de 12 ans et plus ayant reçu l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA étaient : céphalées (17,3 %), diarrhée (12,9 %) et infection des voies respiratoires supérieures (11,9 %). Des effets indésirables graves à type de rash ont été rapportés chez 3 patients (1,5 %) traités par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA contre 1 patient (0,5 %) recevant le placebo.

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 0,0 %, 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

Le résumé des risques du PGR de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) (version 7.0, du 15 février 2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Sensibilité aux infections par le virus de la grippe Toxicité hépatique
Risques importants potentiels	Cataracte
Informations manquantes	Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante Sécurité à long terme Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère Utilisation chez les patients âgés de 6 à 11 ans

Le résumé des risques du PGR de KALYDECO (ivacaftor) (version 15.0 du 10 janvier 2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	-
Risques importants potentiels	Toxicité hépatique Cataracte
Informations manquantes	Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante Utilisation chez les enfants âgés de moins de 6 ans

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Commodité d'emploi

KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) s'administre par voie orale en 2 prises par jour. Le contenu de chaque sachet de granulés doit être mélangé avec 5 mL d'aliment semi-liquide ou de liquide adapté à l'âge et ingéré en totalité.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Enfant et adolescent

Les patients ayant complété le traitement de la partie B de l'étude 111 pouvaient poursuivre le traitement par KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans le cadre d'une étude d'extension d'une durée de 2 ans (étude VX-20-445-112, NCT05153317). Cette étude est en cours et devrait se terminer au 1^{er} semestre 2026.

→ Dans d'autres indications

Dans les indications actuellement enregistrées, en situation réelle d'utilisation, 2 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 d'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 (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en France chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs d'au moins une mutation *F508del*.

Chez les patients âgés de 6 ans et plus, non porteurs d'une mutation *F508del* et porteurs d'une mutation répondeuse à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sur la base de données *in vitro*, une étude européenne de phase III est en cours (étude VX21-445-124, NCT05274269). Elle a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'un traitement par ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en association avec ivacaftor pendant 24 semaines, chez des patients atteints de mucoviscidose, âgés de 6 ans et plus, porteurs d'une des mutations les plus fréquentes répondant à l'association ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor *in vitro* et non porteurs d'une mutation éligible à un traitement par KAFTRIO (*F508del*) ou par KALYDECO (*R117H*, *G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551D*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* ou *G1349D*).

Une étude de poursuite du traitement pendant 96 semaines supplémentaires chez les patients ayant complété le traitement de l'étude VX21-445-124 est en cours (étude VX21-445-125, NCT05331183), afin d'étudier la sécurité du traitement par ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor à plus long terme dans cette population de patients.

4. Discussion

Chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans, les données cliniques reposent sur une étude de phase III non comparative qui a évalué la tolérance et la cinétique de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor). Les données d'efficacité (respiratoire, taux de chlore sudoral, taille, poids, IMC) sont issues d'analyses descriptives reposant sur des critères de jugement secondaires exploratoires avec un recul limité à 24 semaines de traitement. La trithérapie a permis une diminution rapide et importante du taux de chlore sudoral, marqueur biologique de la fonction CFTR, de $100,7 \pm 11,2$ à $42,7 \pm 20,2$ mmol/L à la semaine 24. A l'inclusion, l'indice de clairance pulmonaire, mesuré chez 51 des 75 patients, était en moyenne de $8,41 \pm 1,48$ suggérant que les enfants avaient un poumon pathologique. Après 24 semaines de trithérapie, la valeur moyenne de ICP_{2,5} avait diminué de -0,83U par rapport à l'inclusion suggérant une amélioration de la fonction respiratoire. La trithérapie était généralement bien tolérée, en dehors d'une élévation biologique des transaminases (x3-8N), de rashes cutanés sans relation prouvée avec la trithérapie et régressant spontanément à l'arrêt de celle-ci.

Pour rappel, dans les indications de l'AMM de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor), chez les 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, la Commission avait relevé la démonstration robuste de l'efficacité de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) sur des critères de jugement cliniquement pertinents avec une quantité d'effet particulièrement importante notamment en termes de variation absolue du VEMS dès la 4^{ème} semaine de traitement et jusqu'à 24 semaines de traitement par rapport au placebo chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale et par rapport à la bithérapie tezacaftor/ivacaftor, comparateur cliniquement pertinent, chez les patients homozygotes

pour la mutation *F508del*. Il avait également été relevé une démonstration robuste d'une amélioration importante de la qualité de vie des patients⁵.

Chez les patients porteurs d'une mutation de défaut de régulation dite *gating* et les patients porteurs d'une mutation à fonction résiduelle des patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*, la Commission avait relevé la démonstration d'un bénéfice cliniquement pertinent de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans une étude randomisée en double aveugle, contrôlée par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents (ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor) en termes d'amélioration du VEMS et d'un bénéfice biologique en termes de taux de chlore sudoral, avec une quantité d'effet supplémentaire démontrée par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents qui avaient eux-mêmes apporté un progrès thérapeutique notable dans la prise en charge de la mucoviscidose⁶.

Chez les enfants âgés de 6 à 11 ans, compte tenu des particularités des études pédiatriques (avec des effectifs plus réduits que pour les adultes, prioritairement à visée pharmacocinétique et de tolérance, fréquemment non comparatives et réalisées en ouvert), la Commission avait souligné l'intérêt de l'étude réalisée en double aveugle contre placebo chez 120 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, qui met en évidence un bénéfice clinique important qui apparaît du même ordre de grandeur que chez les patients âgés de plus de 12 ans, que ce soit au niveau des critères de substitution respiratoires ou du critère biologique (chlore sudoral), voire des exacerbations respiratoires. Les résultats de l'étude non comparative et son extension suggèrent un bénéfice qui se maintient dans le temps dans une autre population de l'AMM, à savoir les patients homozygotes pour la mutation *F508del*⁷.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, malgré les limites en termes de transposabilité des résultats reposant sur des données non comparatives sur 24 semaines, il est attendu un impact supplémentaire de KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans, au même titre que chez les patients âgés de 6 ans et plus. On ne dispose pas de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins.

⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence. KAFTRIO KALYDECO. 18/11/2020.

⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence. KAFTRIO KALYDECO. 27/10/2021.

⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence. KAFTRIO KALYDECO. 11/05/2022.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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 pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans l'indication concernée.

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est destinée à traiter 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*). Bien que la maladie entraîne une atteinte multi-organes, l'atteinte broncho-pulmonaire est responsable de l'essentiel de la mortalité et de la morbidité. L'âge médian au décès est de 37,8 ans selon les données du registre français de la mucoviscidose pour l'année 2021. Cette maladie multi systémique impacte la qualité de vie des patients.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où :

- S'agissant d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor), chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans et de 6 à 11 ans, compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, la Commission avait relevé qu'il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie ; et qu'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) apporte une réponse partielle au besoin de santé médical non couvert identifié. Chez les patients âgés de 12 ans et plus, l'amélioration en termes de VEMS observée par rapport au placebo avait été qualifiée de modeste (3 à 4 % en fonction des études),
- KALYDECO (ivacaftor) en monothérapie n'est pas considéré comme un traitement approprié dans la mesure où l'association KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) a précédemment démontré son efficacité importante sur différents critères de jugement biologiques et cliniques cliniquement pertinents, y compris en termes de qualité de vie, comparativement au placebo, ou à des comparateurs cliniquement pertinents, notamment KALYDECO en monothérapie, avec une tolérance acceptable, dans des études cliniques robustes, ayant inclus des patients plus âgés.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante, qu'il n'existe pas de traitement approprié, et compte tenu du bénéfice attendu avec KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor).

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité, y compris de qualité de vie, et de tolérance dans la mesure où chez les patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, des améliorations importantes du taux de chlore sudoral et de la clairance muco-ciliaire pulmonaire ont été observées ; et chez les patients plus âgés, KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) a démontré une efficacité importante sur différents critères de jugement biologiques et cliniques cliniquement pertinents, y compris en termes de qualité de vie, versus placebo ou comparateurs cliniquement pertinents, à savoir l'ivacaftor en monothérapie (KALYDECO) ou la bithérapie tezacaftor/ivacaftor (SYMKEVI), avec une tolérance acceptable, dans des études cliniques robustes ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

5.5 Recommandations

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 «KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) granulés est indiqué en association avec KALYDECO (ivacaftor) granulés dans le traitement des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans à moins de 6 ans et porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*).»

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.

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

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.