

Décision n°2023.0311/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 KALYDECO, reçue le 25 avril 2023 ;
Vu l'engagement du demandeur à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 5 et 16 mai 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 12 mai et 1er 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 26 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 les spécialités KAFTRIO et KALYDECO, dans l'indication « en association dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose, âgés de 6 ans et plus, non porteurs d'une mutation F508del du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) et porteurs d'une mutation répondeuse à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sur la base de données in vitro disponibles ».

Le laboratoire VERTEX PHARMACEUTICALS (France) s'est engagé à déposer 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 patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, non porteurs d'une mutation F508del du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) et porteurs d'une mutation répondeuse à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sur la base de données in vitro disponibles. (voir rubrique 5.1) » 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 a un impact sur la qualité de vie des patients. Selon le registre français de la mucoviscidose, le nombre de patients dans l'indication revendiquée pour l'accès précoce, est estimé à

335 patients. En tenant compte de l'exhaustivité du registre (estimée à 90%) et de l'augmentation annuelle de la prévalence de la mucoviscidose (de 3,09%), le nombre de patients peut être estimé à 408 en 2023.

- Il n'existe pas de traitement approprié. Chez les patients non porteurs d'une mutation F508del CFTR, l'indication de KALYDECO (ivacaftor) en monothérapie ne couvre que 9 mutations sur les 177 mutations concernées par l'indication de l'accès précoce. Chez les patients âgés de 12 ans et plus hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation telles qu'une mutation dite « gating », KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) a démontré un bénéfice clinique et biologique par rapport à KALYDECO (ivacaftor), et constitue le traitement de première intention pour ces patients, ainsi que pour les patients âgés de 6 à 11 ans compte tenu du bénéfice clinique apporté par la trithérapie.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave, rare et invalidante, qu'il n'existe pas de traitement approprié et compte tenu du bénéfice attendu de l'association des spécialités KAFTRIO KALYDECO.
- Ce médicament est présumé innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients, en matière d'efficacité, y compris de qualité de vie, et de tolérance, dans la mesure où chez des patients non porteurs d'une mutation F508del du gène CFTR, et ayant une mutation sensible *in vitro*, l'efficacité clinique et biologique observée avec KAFTRIO en association avec KALYDECO apparaît du même ordre de grandeur que celle démontrée chez les patients porteurs d'au moins une mutation F508del dans des études cliniques robustes versus placebo ou comparateurs cliniquement pertinents, à savoir KALYDECO en monothérapie ou la bithérapie SYMKEVI. 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. Une étude en double aveugle, multicentrique, randomisée, en groupes parallèles, contrôlée versus placebo est en cours. Le critère de jugement principal est la variation absolue du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) en pourcentage de la valeur théorique jusqu'à la semaine 24. 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 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimés pelliculés

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimés pelliculés

Kalydeco 75 mg comprimés pelliculés

Kalydeco 150 mg comprimés pelliculés

du laboratoire VERTEX PHARMACEUTICALS (France)

dans l'indication « en association dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, non porteurs d'une mutation F508del du gène CFTR (cystic fibrosis trans-membrane conductance regulator) et porteurs d'une mutation répondeuse à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sur la base de données *in vitro* disponibles (voir rubrique 5.1 du RCP) »

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 37,5 mg/25 mg/50
mg et 75 mg/50 mg/100 mg,
KALYDECO 75 mg et 150
mg**

comprimé pelliculé

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 30 août 2023

→ Mucoviscidose

→ Adulte / Adolescent / Enfant ≥ 6 ans

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) comprimé pelliculé est indiqué en association avec KALYDECO (ivacaftor) comprimé pelliculé dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, non porteurs d'une mutation *F508del* du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) et porteurs d'une mutation répondeuse à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sur la base de données *in vitro* disponibles (voir rubrique 5.1 du RCP)»

**Critères d'éligi-
bilité prévus à
l'article L.5121-
12 du code de la
santé publique**

KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est destiné 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 :

- Chez les patients non porteurs d'une mutation *F508del* *CFTR*, l'indication de KALYDECO (ivacaftor) en monothérapie ne couvre que 9 mutations sur les 177 mutations concernées par l'indication de l'accès précoce.
- Chez les patients âgés de 12 ans et plus hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation telles qu'une mutation dite « *gating* », KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) a démontré un

bénéfice clinique et biologique par rapport à KALYDECO (ivacaftor), et constitue le traitement de première intention pour ces patients, ainsi que pour les patients âgés de 6 à 11 ans compte tenu du bénéfice clinique apporté par la trithérapie.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est 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 des patients non porteurs d'une mutation *F508del* du gène *CFTR*, et ayant une mutation sensible *in vitro*, l'efficacité clinique et biologique observée avec KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apparaît du même ordre de grandeur que celle démontrée chez les patients porteurs d'au moins une mutation *F508del* dans des études cliniques robustes versus placebo ou comparateurs cliniquement pertinents, à savoir l'ivacaftor (KALYDECO) en monothérapie ou la bithérapie tezacaftor/ivacaftor (SYMKEVI).
- 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.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	6
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2	Prise en charge actuelle	7
2.3	Couverture du besoin médical	8
3.	Synthèse des données	8
3.1	Données disponibles	8
3.2	Synthèse des données d'efficacité	9
3.3	Profil de tolérance	9
3.4	Données d'utilisation	10
3.4.1	Cadre de prescription compassionnelle en France	10
3.4.2	Analyse rétrospective chez 16 patients traités en Israël	11
3.5	Modification du parcours de soins	11
3.6	Programme d'études	11
4.	Discussion	12
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	14
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	14
5.2	Absence de traitement approprié	14
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	14
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	14
5.5	Recommandations	15
6.	Annexes	16

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
DCI (code ATC) Présentations concernées	Ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor (R07AX32) Ivacaftor (R07AX02) KAFTRIO 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimé pelliculé – Boîte de 56 comprimés (CIP : 34009 302 427 9 7 ; UCD : 34008 900 191 0 1) KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimé pelliculé – Boîte de 56 comprimés (CIP : 34009 302 113 8 0 ; UCD : 34008 900 089 3 8) KALYDECO 75 mg, comprimé pelliculé – Boîte de 28 comprimés (CIP : 34009 302 202 6 9 ; UCD : 34008 900 169 3 3) KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé – Boîte de 28 comprimés (CIP : 34009 301 594 8 4 ; UCD : 34008 938 592 9 2)
Laboratoire	Vertex Pharmaceuticals (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire : « KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) est indiqué en association avec ivacaftor comprimés dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose, âgés de 6 ans et plus, non porteurs d'une mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> (<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>) et porteurs d'une mutation répondeuse à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sur la base de données <i>in vitro</i> disponibles (liste en Annexe 1Annexe 1). » 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) comprimé pelliculé est indiqué en association avec KALYDECO (ivacaftor) comprimé pelliculé dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, non porteurs d'une mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> (<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>) et porteurs d'une mutation répondeuse à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sur la base de données <i>in vitro</i> disponibles (voir rubrique 5.1 du RCP)».
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. Le laboratoire s'est engagé à déposer une demande d'AMM auprès des autorités compétentes dans un délai maximum de 2 ans à compter de l'octroi de l'autorisation d'accès précoce.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle. Renouvellement non restreint. Statuts particuliers – Médicament orphelin (25/02/2019 : KAFTRIO, 08/07/2008 : KALYDECO) – Cadre de prescription compassionnelle :

	– depuis le 19 mai 2022 dans le « traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, non porteurs de la mutation <i>F508del</i>, ayant une atteinte respiratoire sévère (VEMS $\leq$ 40% de la valeur prédite) ou un risque d'évolution vers la transplantation pulmonaire ou un pronostic vital engagé à plus ou moins court terme », – modifié le 1^{er} juin 2023 dans le « traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus non porteurs de la mutation <i>F508del</i>, hormis ceux présentant 2 gènes mutés prédictifs de l'absence de synthèse de protéine <i>CFTR</i> ».
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 21/12/2020 et le 08/06/2021 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 mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i>. 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>. 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>. (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
Rappel des évaluations précédentes	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 : « 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 ». La CT a déjà évalué KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) : – « 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

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

	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).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption : 30 août 2023. – Contribution de parties prenantes : Vaincre la mucoviscidose (contribution écrite) – 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 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.

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

L'anomalie de fonctionnement de la protéine *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

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

En 2021, la population globale comprend 7 513 patients recensés². Selon le registre français de la mucoviscidose, le nombre de patients dans l'indication revendiquée pour l'accès précoce, est estimé à 335 patients. En tenant compte de l'exhaustivité du registre (estimée à 90%) et de l'augmentation annuelle de la prévalence de la mucoviscidose (de 3,09%), le nombre de patients peut être estimé à 408 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 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 âgés 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, peut être proposée en recours ultime dans les formes avancées.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les patients non porteurs de la mutation *F508del* du gène *CFTR* ne disposent d'aucune thérapie ciblée sur les dysfonctions de la protéine CFTR (traitements modulateurs ou correcteurs) en dehors des patients porteurs de l'une des 9 mutations de défaut de régulation (classe III) du gène *CFTR* suivantes : *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R*, éligibles à un traitement par ivacaftor (KALYDECO) en monothérapie.

➔ Traitement médicamenteux

Le médicament suivant est considéré comme CCP dans le périmètre de l'évaluation :

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

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
KALYDECO 150 mg comprimés pelliculés (ivacaftor) Vertex Pharmaceu- ticals (France)	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> .	07/11/2012 Inscription 05/11/2014 Extension	Important	ASMR II dans la prise en charge thérapeutique

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par l'alternative disponible. Néanmoins, il persiste un besoin médical non couvert dans les nombreuses autres mutations non concernées par l'indication de KALYDECO (ivacaftor) en monothérapie.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) chez les patients porteurs d'une mutation du gène *CFTR* non *F508del* répondeuse repose sur des données *in vitro*, à savoir des études du transport des ions chlorures réalisées sur des cellules de thyroïde de rat (FRT) exprimant les différents gènes *CFTR* mutants. Le tableau en Annexe 1 liste les mutations pour lesquelles l'association ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor entraîne, *in vitro*, une augmentation du transport des ions chlorures d'au moins 10% de la valeur normale.

Le laboratoire a fourni des données cliniques issues de 84 patients traités dans le CPC en France (cf paragraphe 3.4.1)⁴ ainsi qu'une analyse rétrospective de 16 patients ayant une mutation non *F508del* traités par KAFTRIO (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) en Israël⁵.

Par ailleurs, 2 études cliniques sont en cours (cf paragraphe 3.6) :

- Une étude de phase III (étude VX21-445-124) versus placebo, dont le recrutement est terminé, est en cours en Europe et au Canada. L'objectif est 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 ayant une mutation non *F508del* éligible à un traitement par KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) ou par

⁴ S.-G. I. D. I. e. c. Burgel PR, «The French Compassionate Program of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease and no F508del CFTR variant,» Eur Respir J, 2023.

⁵ D. A. H. M. e. c. Livnat G, «Treatment effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in people with CF carrying non-F508del mutations,» J Cyst Fibros, Vols. %1 sur %2S1569-1993, n° %122, 2022.

KALYDECO (ivacaftor) (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 l'étude VX21-445-124 (étude VX21-445-125), afin d'étudier la sécurité du traitement par ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor à plus long terme dans cette population de patients.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

Sans objet.

3.3 Profil de tolérance

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.

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

3.4.1 Cadre de prescription compassionnelle en France

Depuis le 19 mai 2022, KAFTRIO (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) 75 mg/50 mg/100 mg, comprimé pelliculé et KALYDECO (ivacaftor) 150 mg, comprimé pelliculé, peuvent être prescrits dans le cadre d'une prescription compassionnelle (CPC) dans l'indication « traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, non porteurs de la mutation *F508del*, ayant une atteinte respiratoire sévère ($VEMS \leq 40\%$ de la valeur prédite) ou un risque d'évolution vers la transplantation pulmonaire ou un pronostic vital engagé à plus ou moins court terme ».

Le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients précise que l'état clinique du patient devra être réévalué par le médecin hospitalier entre le 1^{er} et le 2^{ème} mois après l'instauration du traitement. En l'absence d'amélioration marquant une réponse au traitement, celui-ci devra être arrêté.

Selon les données du laboratoire, au 4 avril 2023, 93 patients ont été inclus dans ce CPC et 90 patients ont effectivement commencé le traitement. A la date précitée, 17 patients (19%) avaient arrêté le traitement en raison d'une efficacité insuffisante.

Une analyse prospective des 84 premiers patients (16 enfants et 68 adultes) ayant bénéficié du traitement par KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans le cadre du CPC a été publiée⁴.

La réponse au traitement a été évaluée de façon centralisée par un comité de 3 cliniciens du centre national de référence de la mucoviscidose, entre 4 et 6 semaines après le début du traitement afin de décider de la poursuite ou de l'arrêt du traitement. Aucun seuil de variation du VEMS et/ou du taux de chlore dans la sueur n'a été préétabli pour définir la réponse au traitement. Toutefois les patients avec une diminution du taux de chlore dans la sueur d'au moins 20 mmol/L étaient considérés répondeurs. Pouvait également être prise en compte dans l'évaluation de la réponse la diminution de la prise en charge thérapeutique (par exemple sortie d'un service de soins intensifs, sevrage de l'oxygénothérapie...).

Parmi les 84 patients inclus dans l'étude, 23 patients avaient au moins l'une des mutations répondeuses à KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) concernées par la présente demande d'accès précoce (*D1152H*, *G85E*, *G551D*, *H1085R*, *I601F*, *M1101K*, *R347P*, *R74W/V201M/D1270N*, *S364P*, *S492F*, *S549N*, *S945L* et *S977F*). Parmi ces 23 patients, 7 étaient traités par KALYDECO (ivacaftor) (dont 3 hors AMM) et 16 ne recevaient aucun traitement modulateur de la protéine CFTR. La totalité des 23 patients ont eu une réponse au traitement selon l'évaluation centralisée et le traitement par KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) a été poursuivi.

Chez les 22 patients avec une mesure documentée, la diminution médiane du taux de chlore dans la sueur était de 36 mmol/L (intervalle interquartile (IIQ) : -18 ; -48) 4 à 6 semaines après le début du traitement. Chez les patients non traités antérieurement par un modulateur de la protéine CFTR, la diminution était de 37 mmol/L (IIQ : -24 ; -63) et de -13 mmol/L (IIQ : -7 ; -21) chez les patients antérieurement traités par KALYDECO (ivacaftor).

L'augmentation absolue du VEMS était plus importante chez les 16 patients non traités antérieurement par un modulateur de la protéine CFTR : +12 points de pourcentage (IIQ : 6 ; 21) que chez les 7 patients antérieurement traités par KALYDECO (ivacaftor) : +1 point de pourcentage (IIQ : -1 ; +2). Il en était de même pour le poids : respectivement +1,85 kg (IIQ : 1,00 ; 3,00) et 1 kg (IIQ : 0 ; +1). Les auteurs précisent qu'un suivi plus long chez ces patients sévères pourrait permettre de mieux documenter les bénéfices cliniques à passer d'un traitement par ivacaftor à la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

La toux et les expectorations étaient décrits en diminution par 14 patients et disparus par 9 patients.

3.4.2 Analyse rétrospective chez 16 patients traités en Israël

Livnat et col. ont analysé rétrospectivement l'efficacité du traitement par KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association à KALYDECO (ivacaftor) chez 16 patients ayant une mutation non *F508del* et porteurs d'une mutation répondeuse *in vitro* à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor⁵ traités en Israël. Parmi ces patients, 8 patients étaient antérieurement traités par modulateur de la protéine CFTR et 8 ne l'étaient pas.

Parmi les patients non antérieurement traités, après un suivi médian de 5,1 mois, le taux médian de chlore dans la sueur avait diminué de 113 mEq/L (IIQ : 98 ;129) à 64 mEq/L (IIQ : 32 ;97), le taux annualisé médian d'exacerbations pulmonaires de la mucoviscidose de 1,5 (IIQ : 1 ;2,75) à 0 (0 ;0) et le nombre annualisé médian de jours avec un traitement antibiotique de 36 jours (IIQ : 17,5 ;42) à 0 (IIQ : 0 ;0).

Chez les patients antérieurement traités par modulateurs de la protéine CFTR, peu de changement était observé (la concentration de chlore dans la sueur n'a été réalisée que pour un seul patient dans ce groupe).

3.5 Modification du parcours de soins

Commodité d'emploi

KAFTRIO KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) s'administre par voie orale en 2 prises par jour. Les doses du matin et du soir doivent être prises à environ 12 heures d'intervalle avec un repas riche en graisses.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Adulte / Adolescent / Enfant

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Étude VX21-445-124 NCT05274269	L'étude de phase III 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 <i>in vitro</i> et non porteurs d'une mutation éligible à un traitement par KAFTRIO (<i>F508del</i>) ou par KALYDECO (<i>R117H</i> , <i>G178R</i> , <i>S549N</i> , <i>S549R</i> , <i>G551D</i> , <i>G551S</i> , <i>G1244E</i> , <i>S1251N</i> , <i>S1255P</i> ou <i>G1349D</i>). Il s'agit d'une étude en double aveugle, multicentrique, internationale (Europe et Canada), randomisée, en groupes parallèles, contrôlée versus placebo. Le critère de jugement principal est la variation absolue du VEMS en pourcentage de la valeur théorique jusqu'à la semaine 24.	Date prévisionnelle de dernière visite du dernier patient : 30 juin 2023.
Étude VX21-445-125 NCT05331183	Evaluer la sécurité à plus long terme chez les patients ayant complété le traitement de l'étude VX-21-445-124	

4. Discussion

Une étude clinique de phase III (étude VX21-445-124), dont le recrutement est terminé, est en cours en Europe et au Canada.

En dehors de données *in vitro*, à savoir des études du transport des ions chlorures réalisées sur des cellules de thyroïde de rat (FRT) exprimant les différents gènes CFTR mutants, l'évaluation de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) chez les patients porteurs d'une mutation du gène CFTR répondeuse repose sur une analyse de 84 patients traités dans le CPC en France⁴ dont 23 patients avaient au moins l'une des mutations répondeuses à KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) concernées par la présente demande d'accès précoce. Les patients avaient tous une maladie avancée (42% sous oxygénothérapie, 18% sous VNI, VEMS à une médiane de 32% de la théorique ; 80% d'insuffisance pancréatique ; 27% soit sur liste de transplantation, soit sur le point d'être inscrits).

La totalité des 23 patients ont eu une réponse au traitement selon l'évaluation centralisée, en termes de diminution du chlore sudoral, d'amélioration du VEMS, de prise de poids, de diminution ou disparition de la toux et des expectorations chez tous les répondeurs ; et ont poursuivi le traitement dans le cadre du CPC. Le gain de VEMS et de poids observé apparaît d'importance similaire à celui observé dans les études cliniques portant sur des patients *F508del*.

Il convient de noter également qu'une fraction non négligeable (36%, soit 22/61) de patients ayant une mutation non *F508del* ne figurant pas dans la liste des 177 mutations de l'indication de l'accès précoce ont montré une amélioration clinique et biologique du même ordre que celles figurant dans l'indication de l'accès précoce.

Le laboratoire a également fourni une analyse rétrospective sur un petit effectif de 16 patients non porteurs de la mutation *F508del* traités par KAFTRIO (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) en Israël⁵. Parmi les patients non antérieurement traités, après un suivi médian de 5,1 mois, il a été observé une diminution du taux médian de chlore dans la sueur, du taux annualisé médian d'exacerbations pulmonaires de la mucoviscidose et du nombre annualisé médian de jours avec un traitement antibiotique. Chez les patients antérieurement traités par modulateurs de la protéine CFTR, peu de changement était observé. Toutefois, ces patients présentaient une fonction pulmonaire faiblement altérée et la concentration de chlore dans la sueur n'a été réalisée que pour un seul patient dans ce groupe.

Il n'a pas été identifié de signal particulier de tolérance.

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 patients⁶.

⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence. KAFTRIO KALYDECO. 18/11/2020.

Chez les patients porteurs d'une mutation de défaut de régulation dite *gating* et les patients porteurs d'une mutation à fonction résiduelle 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 mucoviscidose⁷.

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*.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, malgré les limites en termes de transposabilité des résultats reposant sur des données observationnelles sur un faible effectif de patients, 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.

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

⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence. KAFTRIO KALYDECO. 27/10/2021.

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 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 destiné 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 :

- Chez les patients non porteurs d'une mutation *F508del CFTR*, l'indication de KALYDECO (ivacaftor) en monothérapie ne couvre que 9 mutations sur les 177 mutations concernées par l'indication de l'accès précoce.
- Chez les patients âgés de 12 ans et plus hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation telles qu'une mutation dite « *gating* », KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) a démontré un bénéfice clinique et biologique par rapport à KALYDECO (ivacaftor), et constitue le traitement de première intention pour ces patients, ainsi que pour les patients âgés de 6 à 11 ans compte tenu du bénéfice clinique apporté par la trithérapie.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est 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 des patients non porteurs d'une mutation *F508del* du gène *CFTR*, et ayant une mutation sensible *in vitro*, l'efficacité clinique et biologique observée avec KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apparaît du même ordre de grandeur que celle démontrée chez les patients porteurs d'au moins une mutation *F508del* dans des études cliniques robustes versus placebo ou comparateurs cliniquement pertinents, à savoir l'ivacaftor (KALYDECO) en monothérapie ou la bithérapie tezacaftor/ivacaftor (SYMKEVI).
- 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) comprimé pelliculé est indiqué en association avec KALYDECO (ivacaftor) comprimé pelliculé dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, non porteurs d'une mutation *F508del* du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) et porteurs d'une mutation répondeuse à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sur la base de données *in vitro* disponibles (voir rubrique 5.1 du RCP) ».

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 débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

6. Annexes

Annexe 1. Liste des mutations du gène CFTR répondeuses à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sur la base de données *in vitro*

3141del9	E822K	G1069R	L967S	R117L	S912L
546insCTA	F191V	G1244E	L997F	R117P	S945L
A46D	F311del	G1249R	L1077P	R170H	S977F
A120T	F311L	G1349D	L1324P	R258G	S1159F
A234D	F508C	H139R	L1335P	R334L	S1159P
A349V	F508C;S1251N °	H199Y	L1480P	R334Q	S1251N
A455E		H939R	M152V	R347H	S1255P
A554E	F575Y	H1054D	M265R	R347L	T338I
A1006E	F1016S	H1085P	M952I	R347P	T1036N
A1067T	F1052V	H1085R	M952T	R352Q	T1053I
D110E	F1074L	H1375P	M1101K	R352W	V201M
D110H	F1099L	I148T	P5L	R553Q	V232D
D192G	G27R	I175V	P67L	R668C	V456A
D443Y	G85E	I336K	P205S	R751L	V456F
D443Y;G576A;R668C °	G126D	I502T	P574H	R792G	V562I
D579G	G178E	I601F	Q98R	R933G	V754M
D614G	G178R	I618T	Q237E	R1066H	V1153E
D836Y	G194R	I807M	Q237H	R1070Q	V1240G
D924N	G194V	I980K	Q359R	R1070W	V1293G
D979V	G314E	I1027T	Q1291R	R1162L	W361R
D1152H	G463V	I1139V	R31L	R1283M	W1098C
D1270N	G480C	I1269N	R74Q	R1283S	W1282R
E56K	G551D	I1366N	R74W	S13F	Y109N
E60K	G551S	K1060T	R74W;D1270N °	S341P	Y161D
E92K	G576A	L15P	R74W;V201M °	S364P	Y161S
E116K	G576A;R668C °	L165S	R74W;V201M;D1270N °	S492F	Y563N
E193K	G622D	L206W	R75Q	S549N	Y1014C
E403D	G628R	L320V	R117C	S549R	Y1032C

E474K	G970D	L346P	R117G	S589N	
E588V	G1061R	L453S	R117H	S737F	

KAFTRIO 37,5 mg/25 mg/50 mg et 75 mg/50 mg/100 mg, KALYDECO 75 mg et 150 mg , 30 août 2023
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr