

Décision n° 2024.0294/DC/SEM du 17 octobre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de l'association des spécialités KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) et KALYDECO (ivacaftor)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 17 octobre 2024.

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 décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2023.0311 du 7 septembre 2023 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire Vertex Pharmaceuticals reçue le 7 juin 2024 ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 17, 19 et 26 juin 2024 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 24 juin et 5 juillet 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 8 juillet 2024 au demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce, adressée le 8 juillet 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 18 septembre 2024 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 9 octobre 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 7 septembre 2023 à l'association des spécialités KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) du laboratoire Vertex Pharmaceuticals 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) » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 17 octobre 2024.

Pour le collège :
La présidente de séance
Pr Anne-Claude CREMIEUX
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

**Renouvellement de l'autorisation d'accès pré-
coce**

Adopté par la Commission de la transparence le 9 octobre 2024

- ➔ Mucoviscidose
- ➔ Adulte / Adolescent / Enfant ≥ 6 ans

Synthèse

Avis favorable au renouvellement **de l'autorisation d'accès précoce de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) comprimé pelliculé et de KALYDECO (ivacaftor) comprimé pelliculé 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)».**

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	5
3.1	Nouvelles données cliniques	5
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	7
4.	Discussion	9
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	10
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	10
5.2	Absence de traitement approprié	10
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	10
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	11
5.5	Recommandations	11

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'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	Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 7/09/2023¹ 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 <i>F508del</i> du gène CFTR (<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)». Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) ne bénéficient 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 en date du 24/11/2023.
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 : Le 19/05/2022 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 ≤ 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 01/06/2023, dans le « traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, non porteurs d'une mutation <i>F508del</i> du gène CFTR et

¹ 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.

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pré-AMM
	porteurs d'une mutation répondeuse à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sur la base de données <i>in vitro</i> disponibles (rubrique 5.1 du RCP) ». Le 02/02/2024² 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 CFTR et ceux porteurs d'une mutation répondeuse à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sur la base de données <i>in vitro</i> disponibles telles que définies dans le cadre de l'autorisation d'accès précoce ».
Posologie dans l'indication évaluée	« Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit de médicaments de l'appareil respiratoire.
Informations 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 CFTR. 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 CFTR ou de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : <i>G551D</i>, <i>G1244E</i>, <i>G1349D</i>, <i>G178R</i>, <i>G551S</i>, <i>S1251N</i>, <i>S1255P</i>, <i>S549N</i> ou <i>S549R</i>. 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 CFTR : <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).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'avis : 23 octobre 2024. – Contributions de parties prenantes : non – Expertise externe : non

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

² ANSM, Décision du 02/02/2024 - Modification du CPC Kaftrio (ivacaftor, tezacaftor, élexacaftor) et Kalydeco (ivacaftor). <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-02-02-2024-modification-du-cpc-kaftrio-ivacaftor-teza-caftor-elexacaftor-et-kalydeco-ivacaftor>

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Le laboratoire a versé les résultats d'une étude clinique de phase III VX21-445-124 (étude 124) décrits ci-après.

Objectif et schéma de l'étude clinique versus placebo

Le laboratoire a fourni les résultats de l'étude de phase III (étude VX21-445-124) versus placebo, dont 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, et porteurs d'au moins une mutation parmi : 2789+5G>A, 3272-26A>G, 3849+10kbC>T, P5L, R117C, L206W, V232D, T338I, R347H, A455E, S945L, L997F, R1066H, D1152H, G85E, R347P, L1077P ou M1101K du gène CFTR,

ET

non porteurs d'une des mutations suivantes : F508del, R117H, G178R, S549N, S549R, G551D, G551S, G1244E, S1251N, S1255P ou G1349D du gène CFTR (mutations éligibles à un traitement par KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) ou KALYDECO (ivacaftor)).

Après une phase de pré-inclusion d'un maximum de 28 jours, les patients étaient randomisés pour être traités par le traitement de l'étude pendant 24 semaines. Les patients ayant terminé le traitement de l'étude avaient la possibilité de participer à une étude d'extension en ouvert (étude VX21-445-125, en cours).

Traitements reçus

Les patients étaient randomisés selon un ratio 2 (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) : 1 (placebo) pour recevoir pendant 24 semaines :

- groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor :
 - patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans pesant moins de 30 kg : ivacaftor 75 mg, tezacaftor 50 mg et elexacaftor 100 mg le matin et ivacaftor 75 mg le soir,
 - patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans pesant 30 kg ou plus, et patients âgés de 12 ans et plus : ivacaftor 150 mg, tezacaftor 100 mg et elexacaftor 200 mg le matin et ivacaftor 150 mg le soir
- groupe placebo : 2 comprimés le matin et 1 comprimé le soir

La randomisation était stratifiée selon le VEMS pendant la phase de pré-inclusion (< 70% versus ≥ 70% de la valeur théorique), l'âge à la visite de pré-inclusion (< 18 ans versus ≥ 18 ans) et le génotype (au moins 1 mutation de type fonction résiduelle : oui versus non).

Population de l'étude

Au total, 307 patients ont été randomisés et ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude, 102 dans le groupe placebo et 205 dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (population FAS). Un total de 299 patients (97,4%) ont poursuivi l'étude jusqu'à son terme et 297 (96,7%) ont été inclus dans l'étude d'extension en ouvert.

Les données démographiques et les caractéristiques cliniques initiales des patients à l'inclusion étaient comparables dans les 2 groupes de traitement. Les patients avaient un âge moyen de 33,5 ans (ET 16,0) et 20,8% étaient âgés de moins de 18 ans. Une majorité des patients (73,3%) avaient une mutation affectant le cadre de lecture du gène CFTR (mutations non-sens, insertions ou délétions), pouvant entraîner la production d'une protéine tronquée ou non fonctionnelle.

Les patients pesaient en moyenne 62,4 kg et avaient un IMC moyen de 22,46 kg/m². A l'inclusion, le VEMS moyen en pourcentage de la valeur théorique était de 67,7%, la concentration moyenne en chlorures dans la sueur était de 78,1 mmol/L et le score moyen du domaine respiratoire du CFQ-R était de 64,7 points. Un taux de 47,9% des patients avaient ou avaient eu pendant les deux ans précédant l'inclusion dans l'étude des antécédents de colonisation bronchique par *Pseudomonas aeruginosa*.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation absolue du VEMS en pourcentage de la valeur théorique jusqu'à la semaine 24 (analysé en population FAS).

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha par une analyse séquentielle hiérarchique dans l'ordre suivant et au seuil bilatéral de 0,05 étaient :

- variation absolue du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 24,
- variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire de qualité de vie Cystic Fibrosis Questionnaire révisé (CFQ-R)³ jusqu'à la semaine 24,
- variation absolue de l'indice de masse corporelle (IMC) à la semaine 24,
- variation absolue du poids à la semaine 24,
- nombre d'exacerbations pulmonaires infectieuses de la mucoviscidose jusqu'à la semaine 24.

Résultats sur le critère de jugement principal

La trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes d'amélioration du VEMS (% de la valeur théorique) jusqu'à la semaine 24, avec une différence moyenne de +9,2 points (IC95% [7,2 ; 11,3], p<0,0001) entre les 2 groupes de traitement (Tableau 1).

Tableau 1 : Variation absolue du VEMS (%) jusqu'à S24 (Population FAS)

	Placebo N=102	Trithérapie N=205
Valeur initiale		
n	102	205
Moyenne (ET)	68,1 (18,1)	67,5 (17,6)
Médiane (Min ; Max)	69,2 (34,0 ; 107,6)	69,5 (35,8 ; 108,7)
Valeur moyenne jusqu'à la semaine 24		
n	98	192
Moyenne (ET)	66,7 (18,4)	75,6 (17,9)
Médiane (Min ; Max)	69,0 (34,1 ; 107,5)	77,3 (37,4 ; 130,1)
Variation absolue jusqu'à la semaine 24, n		
n	98	192
Moyenne* (erreur type)	-0,4 (0,8)	8,9 (0,6)
IC95%	[-2,0 ; 1,3]	[7,7 ; 10,0]

³ Le CFQ-R est un questionnaire complété par le patient ou les parents du patient. Cette évaluation de la qualité de vie, spécifique de la mucoviscidose et validée, comporte des questions relatives aux symptômes respiratoires, digestifs, au caractère émotionnel et aux perceptions de l'état de santé. Le domaine respiratoire du questionnaire est évalué sous forme de score, variant de 0 (pire état) à 100. Une augmentation du score traduit une amélioration de la qualité de vie. Dans le cas d'un état stable, une variation supérieure ou égale à 4 points par rapport à l'état initial est considérée comme cliniquement pertinente.

	Placebo N=102	Trithérapie N=205
Différence moyenne* intergroupes [IC95%]		9,2 [7,2 ; 11,3]
p versus placebo		<0,0001

*Moyenne des moindres carrés

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

La trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur les différents critères de jugement secondaires hiérarchisés :

- en termes de baisse du taux de chlorure sudoral jusqu'à la semaine 24, avec une différence moyenne de -28,3 mmol/L (IC95% [-32,1 ; -24,5], p<0,0001) entre les deux groupes de traitement.
- en termes d'amélioration du score moyen du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R, avec +17,5 points (IC95% [15,2 ; 19,8]) par rapport à sa valeur initiale pendant les 24 semaines de traitement par ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, atteignant une valeur moyenne de 83,8 points sur un total de 100 points ; versus une baisse du score de -2,0 points (IC95% [-5,2 ; 1,3]) dans le groupe placebo. La différence entre les deux groupes de traitement était de 19,5 points (IC95 [15,5 ; 23,5], p<0,0001) en faveur de la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.
- en termes de variation absolue de l'IMC avec une différence moyenne statistiquement significative de +0,47 kg/m² (IC95% [0,24 ; 0,69], p<0,0001) en faveur de la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.
- en termes de variation absolue du poids avec une différence moyenne de +1,3 kg (IC95% [0,6 ; 1,9], p<0,0001) en faveur de la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.
- en termes de réduction du nombre d'exacerbations pulmonaires jusqu'à la semaine 24 : 18 patients traités par ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ont rapporté 21 exacerbations versus 26 patients traités par placebo qui ont rapporté 40 exacerbations pulmonaires. L'incidence annuelle a été estimée à 0,17 dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor versus 0,63 dans le groupe placebo, soit un ratio entre les 2 groupes de 0,28 (IC95% [0,15 ; 0,51], p<0,0001).

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 07 septembre 2023 au 07 avril 2024.

Nombre de patients ayant complété	– la fiche de demande: 132 patients – la fiche d'initiation : 119 patients ont été exposés au traitement – au moins une fiche de suivi : 32 patients
Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement	Médiane : 7,54 mois, moyenne 9.22 ± 6.95 mois
Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse	Selon les données de suivi internes du laboratoire au 27 mai 2024, 542 patients ont été inclus dans le cadre de prescription compassionnelle (CPC), 530 patients ont effectivement commencé le traitement, 280 patients étaient toujours traités (patients répondeurs) dont 123 patients ont poursuivi le traitement dans le cadre du dispositif d'AAP (patients porteurs d'une des 177 mutations éligibles à l'AP).

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Un total de 22 patients ont été inclus directement dans l'AP et 110 patients étaient issus du cadre de prescription compassionnelle (CPC).

L'âge moyen des patients était de 32,64 ± 16.96 ans. Les patients étaient de sexe féminin pour 53% d'entre eux et avaient un poids moyen de 61,22 ± 17,69 kg. Sur les 22 patients inclus directement dans

l'AP, 9 fiches d'initiation ont été remplies (40,9%). Pour ces 9 patients, avant initiation, la moyenne de la concentration d'ions chlorures dans la sueur était de $51,56 \pm 29,65$ mmol/l et la moyenne du VEMS était de $79,44 \pm 20,30$ % de la valeur théorique.

L'ensemble des 132 patients inclus avaient un diagnostic confirmé de mucoviscidose et étaient porteurs d'au moins une mutation répondeuse à la trithérapie sur la base des données *in vitro* disponibles. Les trois mutations les plus fréquemment observées dans l'AP étaient *G551D* (11,4%), *D1152H* (9,8%) et *G85E* (8,3%). Il est à noter que 11 patients étaient porteurs de deux mutations répondeuses. 27 mutations (20,5%) n'étaient portées que par un seul patient.

Un total de 57 médecins prescripteurs, majoritairement pneumologues ou pédiatres, issus de 35 centres hospitaliers (31 CHU, 3 hôpitaux publics et 1 hôpital privé) ont inclus au moins un patient.

Conditions d'utilisation du médicament

Les conditions d'utilisation des 2 médicaments étaient celles prévues dans leur RCP. Six patients ont initié le traitement à une dose réduite.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

A la date du rapport, la durée médiane d'exposition au traitement pour les 119 patients exposés était de 7,5 mois. Tous les patients provenant du cadre de prescription compassionnelle pour lesquels une fiche de suivi était disponible, soit 13 patients, avaient une concentration d'ions chlorures dans la sueur inférieure ou proche de 60 mmol/l dans l'AP (seuil de diagnostic de la mucoviscidose). Toutefois, cela concernait un faible effectif de 13 patients, dont 1 seul patient avec un recul de 18 mois, aucun patient avec un suivi à 1 an, le suivi maximal des autres patients était au maximum 6 mois.

Pour les patients inclus directement dans l'AP, en raison du très faible taux de données récupérées (au mieux 3 patients pour chaque paramètre d'efficacité), aucune évaluation des données d'efficacité n'est pertinente.

Sur la période considérée, aucun questionnaire de qualité de vie n'a été réceptionné.

Profil de tolérance

Données de l'étude clinique versus placebo

Un total de 307 patients a reçu au moins une dose du traitement de l'étude pendant la période de traitement. L'exposition au traitement était similaire entre les deux groupes (24,1 semaines en moyenne dans chaque groupe).

Le taux de patients ayant rapporté au moins un EI était de 95,1% dans le groupe placebo (dont 2% jugés liés au traitement) et de 94,1% dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (dont 13,2% jugés liés au traitement).

La majorité des patients ont rapporté des EI d'intensité légère ou modérée (83,3% dans le groupe placebo et 86,4% dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor). Des EI de grade ≥ 3 ont été rapportés par 12 patients du groupe placebo (11,8%) et 16 patients du groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (7,8%).

Des EI graves ont concerné 15 patients du groupe placebo (14,7%) et 18 patients (8,8%) du groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor dont 2 patients (1,0%) avec EIG jugés liés au traitement et un patient (0,5%) décédé suite à un adénocarcinome pulmonaire considéré comme non lié au traitement.

Les EI les plus fréquents, rapportés chez au moins 10% des patients étaient :

- dans le groupe placebo : une exacerbation pulmonaire infectieuse (36,3%), une toux (25,5%), une nasopharyngite (19,6%), une expectoration accrue (12,7%), une céphalée (12,7%), une pyrexie (13,7%) et une douleur abdominale (12,7%).

- dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor : un rash cutané (22,0%), une nasopharyngite (20,5%), une céphalée (18,0%), une toux (16,8%), une exacerbation pulmonaire infectieuse (15,1%), une pyrexie (13,2%) et une diarrhée (12,7%).

Des EI de grade 3 ont été rapportés chez 12 patients du groupe placebo (11,8%) et 16 patients (7,8%) du groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Dans le groupe placebo, l'EI de grade 3 le plus fréquemment rapporté était une exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose (10,8%). Dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor il s'agissait d'une exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose et d'un rash cutané (2,0%).

Le traitement a été interrompu suite à un EI chez 1 patient (1,0%) du groupe placebo et 25 patients (12,2%) du groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Les EI ayant entraîné l'interruption du traitement observés chez au moins 1% des patients étaient, dans le groupe placebo : une dyspepsie rapportée chez 1 patient, et dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor : un rash cutané (14 patients), une augmentation des ALAT, une augmentation des ASAT et une augmentation des Gamma GT (3 patients chaque).

Données du PUT-RD

Sur la période du rapport, 1 seul patient sur les 119 patients exposés (soit 0,8%) a arrêté le traitement définitivement. Ce patient avait initié son traitement dans le cadre du CPC. Sur la fiche d'arrêt de traitement, les motifs d'arrêt indiqués étaient les suivants : effet thérapeutique insatisfaisant et souhait du patient associé à des effets indésirables.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

Autres données

Le laboratoire a également fourni des données d'utilisation chez 422 patients non porteurs de la mutation *F508del* inclus dans le registre américain *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry* (CFFPR) non décrites dans le présent avis. Une publication basée sur ce registre a également été identifiée⁴.

4. Discussion

L'étude clinique de phase III, comparative versus placebo a démontré une supériorité de la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor par rapport au placebo en termes d'amélioration du VEMS (% de la valeur théorique) jusqu'à la semaine 24, avec une différence moyenne de +9,2 points (IC95% [7,2 ; 11,3], $p < 0,0001$) entre les deux groupes de traitement (critère de jugement principal). La trithérapie a été supérieure au placebo sur les différents critères de jugement secondaires hiérarchisés, comprenant notamment le taux de chlorure sudoral jusqu'à la semaine 24, avec une différence moyenne de -28,3 mmol/L (IC95% [-32,1 ; -24,5], $p < 0,0001$) entre les deux groupes de traitement (1^{er} critère de jugement secondaire hiérarchisé).

Les données du PUT-RD ne renseignent pas sur l'efficacité de la trithérapie en raison du peu de données disponibles.

Il n'a pas été mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

⁴ Cromwell EA, Ostrenga JS, Sanders DB, Morgan W, Castellani C, Szczesniak R, Burgel PR. Impact of the expanded label for elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis with no F508del variant in the United States. *Eur Respir J* 2024 in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.01146-2024>).

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) comprimé pelliculé et de KALYDECO (ivacaftor) comprimé pelliculé dans l'indication concernée.

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 7/09/2023).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité 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 :

- chez les patients non porteurs d'une mutation *F508del* du gène 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

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée, est susceptible/n'est pas susceptible d'être innovant 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 au renouvellement de 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 le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée 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 2 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.