

Décision n° 2025.0203/DC/SEM du 4 septembre 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant 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 4 septembre 2025.

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 l'autorisation de mise sur le marché délivrée aux spécialités **KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor)** et **KALYDECO (ivacaftor)** en association le 4 avril 2025 ;
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 5 mai 2025 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 19 mai 2025 au demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 19 mai 2025 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 27 août 2025 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne l'association des spécialités **KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor)** et **KALYDECO (ivacaftor)**, dans l'indication du « traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans et plus porteurs d'au moins une mutation autre que de classe I du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) et non porteurs d'une mutation F508del du gène CFTR. ».

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

Par ailleurs, 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 rare à transmission autosomique récessive liée à une mutation du gène de la protéine CFTR. 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 38,4 ans selon les données du registre français de la mucoviscidose pour l'année 2023. Cette maladie multi systémique a des répercussions négatives sur la qualité de vie des patients. La population cible des patients atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans et plus porteurs d'au moins une mutation autre que de classe I du gène CFTR et non porteurs d'une mutation F508del est estimé à 893 patients.

- Il n'existe pas de traitement approprié puisque pour les patients non porteurs d'une mutation F508del du gène CFTR, **KALYDECO (ivacaftor)** en monothérapie ne couvre que 9 de ces nombreuses mutations.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave, qu'il n'existe pas de traitement approprié et compte tenu du bénéfice attendu avec **KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor)** en association avec **KALYDECO (ivacaftor)**.
- Ce médicament est présumé innovant au regard des comparateurs cliniquement pertinents car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients atteints de mucoviscidose non porteurs d'une mutation F508del du gène CFTR, en matière d'efficacité, y compris de qualité de vie, compte tenu des données cliniques disponibles, avec notamment les résultats de l'étude de phase III (VX21-445-124) qui ont mis en évidence une efficacité de la trithérapie dans des mutations non F508del avec une quantité d'effet importante sur différents critères cliniquement pertinents à 24 semaines. Les résultats intermédiaires à 48 semaines de l'étude d'extension suggérant un maintien de l'efficacité, avec un profil de tolérance dans cette population similaire à celui connu. 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. Ce médicament, utilisé en association est susceptible de combler 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 à l'association des spécialités :

KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimé pelliculé
BT 56 comprimés (CIP : 34009 302 113 8 0)
KAFTRIO 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimé pelliculé
BT 56 comprimés (CIP : 34009 302 427 9 7)
KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, granulés en sachet
BT 28 sachets (CIP 34009 302 803 5 5)
KAFTRIO 60 mg/40 mg/80 mg, granulés en sachet
BT 28 sachets (CIP : 34009 302 803 4 8)

et

KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé
BT 28 comprimés (CIP : 34009 301 594 8 4)
KALYDECO 75 mg, comprimé pelliculé
BT 28 comprimés (CIP : 34009 302 202 6 9)
KALYDECO 75 mg, granulés en sachet
BT 28 sachets (CIP 34009 302 807 5 1)
KALYDECO 59,5 mg, granulés en sachet
BT 28 sachets (CIP 34009 302 807 6 8)

du laboratoire le laboratoire VERTEX PHARMACEUTICALS France

dans l'indication « « traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans et plus porteurs d'au moins une mutation autre que de classe I du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) et non porteurs d'une mutation F508del du gène CFTR. » ».

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

Article 2

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

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

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 4 septembre 2025.

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, 60 mg/40 mg/80 mg, 75 mg/50 mg/100 mg,
KALYDECO 59,5 mg, 75 mg, 150 mg,****comprimé pelliculé, granulés en sachet****Accès précoce post-AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 27 août 2025**

- Mucoviscidose
- Adulte / Adolescent / Enfant (≥ 2 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse

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

Critères d'éligibilité 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 38,4 ans selon les données du registre français de la mucoviscidose pour l'année 2023. Cette maladie multi systémique impacte la qualité de vie des patients.

La population cible des patients atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans et plus porteurs d'au moins une mutation autre que de classe I du gène CFTR et non porteurs d'une mutation *F508del* est estimé à 893 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* du gène CFTR, KALYDECO (ivacaftor) en monothérapie ne couvre que 9 de ces nombreuses mutations.

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).

Ce médicament KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor), utilisé en association avec KALYDECO (ivacaftor), est présumé innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients atteints de mucoviscidose non porteurs d'une mutation *F508del* du gène CFTR, en matière d'efficacité, y compris de qualité de vie, compte tenu des données cliniques disponibles, avec notamment les résultats de l'étude de phase III (VX21-445-124) qui ont mis en évidence une efficacité de la trithérapie¹ dans des mutations non *F508del* avec une quantité d'effet importante sur différents critères cliniquement pertinents à 24 semaines ; les résultats intermédiaires à 48 semaines de l'étude d'extension suggérant un maintien de l'efficacité, avec un profil de tolérance dans cette population similaire à celui connu.

Le médicament KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor), utilisé en association avec KALYDECO (ivacaftor), 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. Ce médicament KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor), utilisé en association avec KALYDECO (ivacaftor), est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

¹ La mention « trithérapie » correspond à l'association de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) avec KALYDECO (ivacaftor).

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	7
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2	Prise en charge actuelle	9
2.3	Couverture du besoin médical	10
3.	Synthèse des données	10
3.1	Données disponibles	10
3.2	Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1	Etude versus placebo (VX21-445-124)	11
3.2.2	Etude d'extension en ouvert (VX21-445-125)	14
3.3	Profil de tolérance	16
3.4	Synthèse des données d'utilisation	18
3.4.1	Données issues du cadre de prescription compassionnel	18
3.4.2	Données issues de l'accès précoce	19
3.4.3	Données du registre américain Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFFPR)	19
3.4.4	Données chez les patients porteurs d'au moins une mutation <i>N1303K</i>	20
3.5	Modification du parcours de soins	20
3.6	Programme d'études	21
4.	Discussion	22
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	23
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	23
5.2	Absence de traitement approprié	24
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	24
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	24
5.5	Recommandations	24

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Précisions	L'indication de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) et celle de KALYDECO (ivacaftor) ont fait l'objet de modifications en date du 4/04/2025 avec l'inclusion des mutations non <i>F508del</i> du gène CFTR, à l'exclusion des doubles mutations de classe I ou mutations non-sens connues pour ne pas produire de protéine CFTR qui sont non répondeuses aux modulateurs du CFTR. Le libellé précédent de l'indication était restreint aux patients âgés de 2 ans et plus porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> du gène CFTR. Une AAP pré-AMM a été octroyée le 7/09/2023 chez les « patients âgés de 6 ans et plus non porteurs d'une mutation <i>F508del</i> du gène CFTR et porteurs d'une mutation répondeuse à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sur la base de données <i>in vitro</i> disponibles » ; le RCP de l'AAP pré-AMM listant 177 mutations du gène CFTR répondeuses à la trithérapie sur la base du test <i>in vitro</i> sur cellules FRT. L'indication AAP post-AMM sollicitée inclut : – les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans, – l'ensemble des mutations non <i>F508del</i> du gène CFTR, à l'exclusion des doubles mutations de classe I du gène CFTR. Le paragraphe 5.1 du RCP liste 506 mutations du gène CFTR ayant été identifiées comme répondant à la trithérapie d'après les données cliniques et/ou les données <i>in vitro</i>. Le RCP précise également que certains patients sont porteurs de mutations du gène CFTR autres que <i>F508del</i> rares non répertoriées dans le RCP. Sous réserve qu'ils ne soient pas porteurs de deux mutations de classe I, il est possible qu'ils répondent au traitement. Chez ces patients, le traitement par la trithérapie peut être envisagé sous surveillance médicale étroite si le médecin considère que les bénéfices attendus prédominent sur les risques potentiels.
Indications concernées par l'évaluation	– Indications de l'AMM : « KAFTRIO comprimés est indiqué en association avec l'ivacaftor dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs d'au moins une mutation autre que de classe I du gène CFTR (<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>) (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP). KAFTRIO granulés est indiqué en association avec l'ivacaftor dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 2 à moins de 6 ans porteurs d'au moins une mutation autre que de classe I du gène CFTR (<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>) (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP). KALYDECO comprimés est indiqué en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comprimés dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose porteurs d'au moins une mutation autre que de classe I du gène CFTR (<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>) (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP). KALYDECO granulés est indiqué en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor dans le traitement des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 à moins de 6 ans et porteurs d'au moins une mutation autre que de classe I du gène CFTR (<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>) (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP). » – Périmètre de l'indication concerné par la demande : « KAFTRIO comprimés est indiqué en association avec l'ivacaftor dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs

	d'au moins une mutation autre que de classe I du gène CFTR (<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>) et non porteurs d'une mutation <i>F508del</i> du gène CFTR. KAFTRIO granulés est indiqué en association avec l'ivacaftor dans le traitement des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 à moins de 6 ans porteurs d'au moins une mutation autre que de classe I du gène CFTR (<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>) et non porteurs d'une mutation <i>F508del</i> du gène CFTR. KALYDECO comprimés est indiqué en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comprimé dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose, âgés de 6 ans et plus, porteurs d'au moins une mutation autre que de classe I du gène CFTR (<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>) et non porteurs d'une mutation <i>F508del</i> du gène CFTR. KALYDECO granulés est indiqué en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor granulés dans le traitement des enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans atteints de mucoviscidose porteurs d'au moins une mutation autre que de classe I du gène CFTR (<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>) et non porteurs d'une mutation <i>F508del</i> du gène CFTR. »
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) KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, comprimé pelliculé – Boîte de 56 comprimés (CIP : 34009 302 113 8 0) KAFTRIO 60 mg/40 mg/80 mg, granulés en sachet – Boîte de 28 sachets (CIP : 34009 302 803 4 8) KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, granulés en sachet – Boîte de 28 sachets (CIP 34009 302 803 5 5) KALYDECO 59,5 mg, granulés en sachet – Boîte de 28 sachets (CIP 34009 302 807 6 8) KALYDECO 75 mg, comprimé pelliculé – Boîte de 28 comprimés (CIP : 34009 302 202 6 9) KALYDECO 75 mg, granulés en sachet – Boîte de 28 sachets (CIP 34009 302 807 5 1) KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé – Boîte de 28 comprimés (CIP : 34009 301 594 8 4)
Laboratoire	VERTEX PHARMACEUTICALS France
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Dates initiales (procédure centralisée) : – KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, comprimé pelliculé : 21 août 2020 – KAFTRIO 37,5 mg/25 mg/50 mg, comprimé pelliculé : 7 janvier 2022 – KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, granulés en sachet : 22 novembre 2023 – KAFTRIO 60 mg/40 mg/80 mg granulés en sachet : 22 novembre 2023 – KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé : 23 juillet 2012 – KALYDECO 75 mg, granulés en sachet : 16 novembre 2015 – KALYDECO 75 mg, comprimé pelliculé : 25 novembre 2020 – KALYDECO 59,5 mg, granulés en sachet : 20 novembre 2023 Date des rectificatifs et teneur : à noter que le libellé de l'indication a été modifié postérieurement au dépôt du dossier de réévaluation (en date du 4 avril 2025), l'indication est chez les patients âgés de 2 ans et plus porteurs d'au

	moins une mutation autre que de classe I du gène CFTR correspondant à l'inclusion des mutations rares non <i>F508del</i>. Plan de gestion des risques Etude de sécurité post-autorisation (PASS) en cours chez les patients âgés de 2 ans et plus porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> du gène CFTR. Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) chez les patients âgés de 2 à moins de 6 ans hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle. Renouvellement non restreint – Statuts particuliers • Médicament orphelin : 25/02/2019 pour KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor), 08/07/2008 pour KALYDECO (ivacaftor) • Médicament d'exception • Cadre de prescription compassionnel² dans l'indication « 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 ». • Accès précoce pré-AMM (octroyé en date du 7 septembre 2023³, renouvelé en date du 17 octobre 2024) dans l'indication : « KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) comprimé pelliculé est indiqué en association avec KALYDECO (ivacaftor) 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 », avec une liste de 177 mutations rares non <i>F508del</i>.
Posologie dans l'indication évaluée	« Pour plus de précisions, 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 : En Europe, KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est pris en charge en Allemagne dans l'extension d'indication. Aux Etats-Unis, une AMM a été octroyée dans l'indication « <i>TRIKAFTA is a combination of ivacaftor, a CFTR potentiator, tezacaftor, and elexacaftor indicated for the treatment of cystic fibrosis (CF) in patients aged 2 years and older who have at least one F508del mutation in the CFTR gene or a mutation in the CFTR gene that is responsive based on clinical and/or in vitro data.</i>

² Décision initiale du 19/05/2022, extension du CPC le 01/06/2023, modifié le 05/02/2024, renouvelé le 16/05/2025.

³ 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.

	<i>If the patient's genotype is unknown, an FDA-cleared CF mutation test should be used to confirm the presence of at least one indicated mutation.»⁴</i>
Autres indications de l'AMM	L'indication de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) inclut les patients âgés de 2 ans et plus porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> du gène CFTR ⁵ (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM)
Rappel des évaluations précédentes	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)⁶». Autorisation renouvelée par le collège de la HAS le 17/10/2024⁷. 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 CFTR ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale (SMR important, ASMR II dans la prise en charge - avis du 18 novembre 2020), – âgés de 12 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation dites <i>gating</i> ou d'une mutation à fonction résiduelle (SMR important, ASMR IV versus ivacaftor ou ivacaftor/tezacaftor - avis du 27 octobre 2021), – âgés de 6 ans à 11 ans, plus porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> du gène CFTR (SMR important, ASMR II/IV - avis du 11 mai 2022), – âgés de 2 ans à moins de 6 ans, porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> du gène CFTR (SMR important, ASMR II/IV - avis du 10 avril 2024).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 27 août 2025. • Date d'adoption : 27 août 2025. – 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

⁴ Le RCP liste 271 mutations *non F508del*.

⁵ Cette indication a fait l'objet d'avis de la Commission en dates du 18 novembre 2020, 27 octobre 2021, 11 mai 2022, 10 avril 2024.

⁶ Le RCP liste 177 mutations.

⁷ 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)

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. Les mutations de classe I altèrent la production de la protéine : ces mutations résultent en une absence totale ou partielle de la protéine. Les mutations de classe II perturbent le processus de maturation cellulaire de la protéine ; la protéine est soit absente, soit présente en quantité réduite dans la membrane apicale. Les mutations de classe III perturbent la régulation du canal chlorure. Les mutations de classe IV altèrent la conduction du canal chlorure. Les mutations de classe V altèrent la stabilité de l'ARNm CFTR. Les mutations de classe VI altèrent la stabilité de la protéine mature.

La mutation la plus fréquente est la mutation *F508del*, une mutation de classe II retrouvée chez 83 % des patients⁸ du registre français de la mucoviscidose⁹.

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 cas⁹. Au niveau gastro-intestinal, 80 % des patients touchés par la mucoviscidose ont une fonction pancréatique exocrine anormale⁹. 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. Selon l'association de patients¹⁰, les symptômes de la maladie, divers et nombreux, impactent lourdement la qualité de vie des patients et de leur famille.

Le nombre de patients ayant eu recours à une greffe pulmonaire est en baisse avec 8 patients en 2023 versus 86 en 2019. Le taux de mortalité pour 1 000 personnes a baissé de 6,3 en 2019 à 5,2 en 2023. L'âge médian au décès a augmenté sur cette période, atteignant 38,4 ans en 2023 versus 35,9 ans en 2019, bien qu'il ait légèrement reculé depuis 2022. L'association de patients¹⁰ témoigne de l'amélioration significative de la prise en charge de la maladie depuis la mise à disposition de la trithérapie.

Épidémiologie

Selon les données du registre français pour 2023, 7 801 patients atteints de mucoviscidose étaient recensés⁹. Les patients non porteurs de la mutation *F508del* représentent 17% des patients atteints de mucoviscidose en France et 615 patients étaient porteurs de deux mutations non *F508del* dont au moins une est déjà identifiée comme répondeuse à la trithérapie. Il est estimé que 141 patients sont porteurs de mutations rares répondeuses à la trithérapie mais non encore identifiées. La population attendue est de 756 patients dont 75 « *gating* ». 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 non porteurs de mutations *F508del* peut être estimé à 893 en 2025, dont 88 patients porteurs d'une mutation « *gating* ».

⁸ 6 378 patients recensés porteurs de la mutation *F508del* en 2023.

⁹ Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données 2023. Vaincre la Mucoviscidose. Paris, décembre 2024.

¹⁰ Vaincre la Mucoviscidose.

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 symptomatique :

- 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. Le diagnostic de mucoviscidose doit être établi en accord avec les recommandations diagnostiques et suivant l'appréciation clinique car il existe une très grande variabilité du phénotype chez les patients de même génotype. 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. L'agence de Biomédecine relève la disparition de la place de la greffe dans le traitement de la mucoviscidose chez les enfants¹¹.

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), dites « *gating* », du gène CFTR suivantes : *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R*, éligibles à un traitement par ivacaftor (KALYDECO) en monothérapie¹².

➔ Traitements médicamenteux

Le médicament suivant est considéré comme 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
KALYDECO 150 mg comprimés pelliculés (ivacaftor) Vertex Pharmaceuticals (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 muco-viscidose 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> .	05/11/2014 Extension	Important (ISP)	ASMR II dans la prise en charge thérapeutique

¹¹ Agence de la biomédecine. Rapport médical et scientifique 2023. Accessible à l'adresse : https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/2024-08/RAPPORT%20M%C3%89DICAL%20ET%20SCIENTIFIQUE%20DU%20PR%C3%89L%C3%88VEMENT%20ET%20DE%20LA%20GREFFE%20EN%20FRANCE_0.zip.

¹² KALYDECO (ivacaftor) peut être prescrit dès l'âge de 1 mois.

KALYDECO 50 mg et 75 mg granulés en sachet (ivacaftor) Vertex Pharmaceutica (France)	Traitement des enfants atteints de mucoviscidose âgés 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 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> .	02/03/2016 Inscription	Important (ISP)	ASMR II dans la prise en charge thérapeutique
---	--	---------------------------	--------------------	---

* KALYDECO (ivacaftor) n'est pas remboursable chez les patients porteurs d'une mutation *R117H*.

➔ Traitements non-médicamenteux

La prise en charge non-médicamenteuse comprend la kinésithérapie respiratoire quotidienne visant à drainer le mucus qui s'accumule. La transplantation pulmonaire peut être proposée en recours ultime dans les formes avancées.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par l'alternative disponible qui ne couvre que 9 mutations. Néanmoins, il persiste un besoin médical non couvert dans les nombreuses autres mutations non *F508del* non couvertes par l'indication de KALYDECO (ivacaftor) en monothérapie.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Le laboratoire a fourni des données cliniques de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) portant chez des patients âgés de 6 ans et plus, porteurs d'une mutation non *F508del* :

- Une étude de phase III VX21-445-124 (étude 124) en double aveugle, randomisée, en groupes parallèles, contrôlée versus placebo, dont l'objectif était 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'une mutation non *F508del* répondeuse à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor parmi les plus courantes en Europe, soit 18 mutations. Les résultats de cette étude, déjà examinés par la Commission dans le cadre du renouvellement de l'accès précoce pré-AMM (avis du 9 octobre 2024), sont rappelés ci-dessous.
- Une analyse intermédiaire à 48 semaines de l'étude d'extension VX21-445-125 (étude 125) en ouvert de l'étude de phase III (étude 124),
- Des données d'utilisation en vie réelle chez les patients non porteurs d'une mutation *F508del* et porteurs d'une mutation répondeuse à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sur la base de données cliniques et/ou *in vitro* disponibles depuis 2020 aux Etats-Unis et 2022 en France^{13, 14}.
- des publications rapportant des résultats chez des patients atteints de mucoviscidose porteurs d'au moins une mutation *N1303K* (troisième mutation du gène CFTR la plus fréquente en France avec

¹³ Burgel et al. 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 Feb 16:2202437.

¹⁴ Burgel et al. The expanded French compassionate programme for elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor use in people with cystic fibrosis without a *F508del* CFTR variant: a real-world study, Lancet Respir Med. 2024 Nov;12(11):888-900.

311 patients recensés (4 %)), provenant de petites séries de cas^{15, 16}, d'une étude prospective, ouverte, menée dans deux centres aux Etats-Unis¹⁷, d'une analyse de 35 patients traités par la trithérapie dans le cadre dérogatoire en France¹⁸.

- une analyse rétrospective de 16 patients non porteurs d'une mutation *F508del* et porteurs d'une mutation répondeuse *in vitro* à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor traités en Israël, qui a été examinée par la Commission dans le cadre de la demande d'accès précoce pré-AMM (avis de la Commission du 30/08/2023)¹⁹.

Chez les patients âgés de 2 ans à 6 ans, l'EMA, sur la base de l'extrapolation des données pédiatriques, a jugé que les résultats obtenus dans l'étude 124 dans la tranche d'âge des 6 ans et plus étaient extrapolables aux enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans. Les données disponibles avec la trithérapie dans cette tranche d'âge sont celles portant sur des patients porteurs d'une mutation *F508del*, à savoir les résultats de l'étude 111 et les résultats intermédiaires de l'étude d'extension à 48 semaines (étude 112), qui ont été évalués par la Commission de la Transparence dans l'avis du 10 avril 2024 (SMR important, ASMR II/IV) et dont les résultats ne sont pas détaillés dans le présent avis.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude versus placebo (VX21-445-124)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III (étude VX21-445-124) versus placebo, dont l'objectif était 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 (mutations du gène CFTR à l'origine d'une fonction résiduelle), G85E, R347P, L1077P ou M1101K (mutations du gène CFTR à fonction minimale)²⁰,

ET

non porteurs d'une des mutations suivantes : *F508del*, *R117H*, *G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551D*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* ou *G1349D* du gène CFTR.

A la visite de pré-sélection, le volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) était entre 40% et 100% de la valeur théorique, calculée selon *Global Lung Function Initiative*, ajustée sur l'âge, le sexe et la taille.

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).

Traitements reçus

¹⁵ Latchford G, Duff A.J. et col.. Screening for depression in a single CF centre. J Cyst Fibros. 2013;12(6):794-6.

¹⁶ Sadras I, Kerem E, Livnat G, Sarouk I, Breuer O, Reiter J, et al. Clinical and functional efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis carrying the N1303K mutation. J Cyst Fibros. 2023;S1569-1993(23):00178-9.

¹⁷ Solomon G, Linneman R, Rich R, et al., Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor Improves Clinical Outcomes in Individuals with CF Encoding N1303K CFTR. Available at SSRN: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4745080>.

¹⁸ Burgel P-R, Sermet-Gaudelus I, Girodon E, et al. Gathering real-world compassionate data to expand eligibility to elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis with N1303K or other rare CFTR variants: a viewpoint. Eur Respir J 2024; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.01959-2023>).

¹⁹ Livnat et al. Treatment effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in people with CF carrying non-*F508del* mutations. J Cyst Fibros. 2023 May;22(3):450-455.

²⁰ Les 18 mutations sélectionnées dans l'étude 124 comptent parmi les mutations "non *F508del*" les plus fréquentes parmi les mutations connues comme répondeuses à la trithérapie sur la base du modèle *in vitro* Fischer Rat Thyroid (FRT) au moment de la mise en place de l'étude.

Après une phase de pré-inclusion d'un maximum de 28 jours, 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 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)²¹ 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.

²¹ 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.

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 2).

Tableau 2 : Variation absolue du VEMS (%) jusqu'à S24 (Population FAS)

Critère de jugement	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	98	192
Moyenne* (erreur type)	-0,4 (0,8)	8,9 (0,6)
IC95%	[-2,0 ; 1,3]	[7,7 ; 10,0]
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], $p < 0,0001$).

3.2.2 Etude d'extension en ouvert (VX21-445-125)

Objectif et schéma de l'étude

L'objectif de la partie A était d'évaluer l'efficacité à long terme et la pharmacocinétique d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (trithérapie) chez des patients atteints de mucoviscidose, âgés de 6 ans et plus, non porteurs d'une mutation *F508del* du gène CFTR. L'objectif de la partie A et de la partie B était d'évaluer la tolérance à long terme d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

Traitements reçus

L'étude d'extension était composée de 2 parties successives (Partie A et Partie B) de 96 semaines de traitement chacune, pendant lesquelles les patients recevaient la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor selon les mêmes modalités de traitement que dans l'étude 124.

Population de l'étude

Sur les 299 patients ayant terminé l'étude 124, 297 ont été inclus dans l'étude d'extension et ont reçu au moins une dose de traitement, constituant la population d'analyse pour l'efficacité et la sécurité.

A la date de clôture de la base de l'analyse intermédiaire à 48 semaines, à la date du 2 juillet 2024, 278 patients (93,6%) avaient effectué la visite de la 48^{ème} semaine de traitement (OL S48) et 19 patients (6,4%) avaient arrêté prématurément le traitement de l'étude avant cette visite, dont 8 patients (2,7%) pour EI et 6 patients (2,0%) pour grossesse (du patient ou de son partenaire).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le nombre d'événements indésirables et d'événements indésirables graves (Partie A et Partie B).

Les critères de jugement secondaires d'efficacité, recueillis uniquement dans la partie A, étaient :

- variation absolue du VEMS en pourcentage de la valeur théorique,
- variation absolue du taux de chlorure sudoral,
- variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire de qualité de vie Cystic Fibrosis Questionnaire révisé (CFQ-R),
- variation absolue de l'indice de masse corporelle (IMC),
- variation absolue du poids,
- nombre d'exacerbations pulmonaires infectieuses de la mucoviscidose jusqu'à la semaine 24.

Résultats sur le critère de jugement principal

Cf paragraphe 3.3.

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

Les résultats exploratoires portant sur des critères de jugement cliniques d'intérêt sont présentés à titre informatif.

Variation absolue du VEMS en % de la valeur théorique

Dans le groupe trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor de l'étude 124 qui a continué ce traitement dans l'étude d'extension, la variation absolue du VEMS (en % de la valeur théorique) était de 8,9 points IC95% [7,7 ; 10,0] jusqu'à la semaine 24 de l'étude 124 et de 8,9 points IC95% [7,4 ; 10,3] à la semaine 48 de l'étude 125 (soit 72 semaines de traitement par la trithérapie au total).

Dans le groupe placebo de l'étude 124 qui a débuté le traitement par la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor à l'inclusion dans l'étude d'extension, la variation absolue du VEMS (en % de la valeur théorique) était de 8,1 points IC95% [6,1 ; 10,1] à la semaine 48 de l'étude 125 (soit 48 semaines de traitement par trithérapie).

Variation absolue du taux de chlorure sudoral

Dans le groupe trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor de l'étude 124 qui a continué ce traitement pendant l'étude d'extension, la variation absolue du taux de chlorure sudoral était de -27,8 mmol/L, IC95% [-30,0 ; -25,6] jusqu'à la semaine 24 de l'étude 124 et de -30,3 mmol/L IC95% [-33,3 ; -27,3] à la semaine 48 de l'étude d'extension (soit 72 semaines de traitement par la trithérapie au total).

Dans le groupe placebo de l'étude 124 qui a débuté le traitement par la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor à l'inclusion dans l'étude d'extension, la variation absolue du taux de chlorure sudoral était de -28,3 mmol/L IC95% [-32,5 ; -24,1] à la semaine 48 de l'étude d'extension (soit 48 semaines de traitement par trithérapie).

Variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R

Dans le groupe trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor de l'étude 124 qui a continué ce traitement pendant l'étude d'extension, la variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R était de 17,6 points IC95% [14,8 ; 20,5] à la semaine 48 de l'étude d'extension (soit 72 semaines de traitement par trithérapie au total) vs 17,5 IC95% [15,2 ; 19,8] à la fin de l'étude 124.

Dans le groupe placebo de l'étude 124 qui a débuté le traitement par la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor à l'inclusion dans l'étude d'extension, la variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R était de 15,1 points, IC95% [11,2 ; 19,0] à la semaine 48 de l'étude d'extension (soit 48 semaines de traitement par trithérapie).

Variation absolue de l'IMC

Dans le groupe trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor de l'étude 124 qui a continué ce traitement dans l'étude d'extension, l'IMC a augmenté de +0,81 kg/m² (IC95% [0,68 ; 0,94]) jusqu'à la semaine 24 de l'étude 124 et de 1,27 kg/m² IC95% [0,90 ; 1,64] après les 48 semaines de traitement de l'étude d'extension (soit 72 semaines de traitement au total).

Dans le groupe placebo de l'étude 124 qui a débuté le traitement par la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor à l'inclusion dans l'étude d'extension, l'IMC dans le groupe placebo était de +0,35 kg/m², IC95% [-0,16 ; 0,53] à la semaine 24 de l'étude 124 et de +1,32 kg/m², IC95% [0,80 ; 1,84] après les 48 semaines de traitement par trithérapie dans l'étude d'extension.

Variation absolue du poids

Dans le groupe trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor de l'étude 124 qui a continué ce traitement dans l'étude d'extension, l'augmentation du poids était de +2,4 kg/m² (IC95% [2,1 ; 2,8]) jusqu'à la semaine 24 de l'étude 124 et de 4,0 kg/m² (IC95% [3,0 ; 5,1]) après 48 semaines de traitement dans l'étude d'extension (soit 72 semaines de traitement au total).

Dans le groupe placebo de l'étude 124 qui a débuté le traitement par la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor à l'inclusion dans l'étude d'extension, le poids dans le groupe placebo a augmenté de +1,2 kg/m², IC95% [0,6 ; 1,17] à la semaine 24 de l'étude 124 et de +4,2 kg/m², IC95% [2,8 ; 5,6] après les 48 semaines de traitement par trithérapie dans l'étude d'extension.

Nombre d'exacerbations pulmonaires

L'analyse des exacerbations a été réalisée dans la population "Cumulative TC Efficacy Set", comprenant les patients randomisés dans le groupe traité par la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor et ayant reçu au moins une dose de traitement dans l'étude initiale et/ou les patients ayant reçu au moins une dose de traitement dans l'étude d'extension.

Après 72 semaines de traitement par la trithérapie, 82 patients (26,7%) ont rapporté 139 exacerbations. Le taux annualisé d'exacerbations pulmonaires était estimé à 0,25 (IC95% [0,18 ; 0,34]).

Pour les patients ayant reçu le placebo dans l'étude 124 puis la trithérapie dans l'étude d'extension, le taux annualisé d'exacerbations estimé était de 0,17 (IC95% [0,10 ; 0,30]) à 48 semaines de traitement

par la trithérapie ; ce taux était de 0,63 (IC95% [0,38 ; 1,04]) durant les 24 premières semaines sous placebo.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude VX21-445-124 en tant que critère de jugement secondaire hiérarchisé ; il s'agissait de la variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire de qualité de vie Cystic Fibrosis Questionnaire révisé (CFQ-R) jusqu'à la semaine 24 (cf paragraphe 3.2.1), et en tant que critère de jugement exploratoire dans l'étude d'extension en ouvert (étude 125) (cf paragraphe 3.2.2).

3.3 Profil de tolérance

Données de l'étude clinique versus placebo (étude VX21-445-124)

Un total de 307 patients a reçu au moins une dose du traitement de l'étude. 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 événement indésirable (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 à la suite d'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 de l'étude d'extension en ouvert (VX21-445-125)

L'exposition moyenne chez les 297 patients suivis dans l'étude a été de 60,0 mois (écart type 14,5 mois). La majorité des patients (232 patients, 78,1%) ont été traités entre 48 et 72 semaines et 46 patients (15,5%) ont été traités entre 72 et 96 semaines.

Le pourcentage de patients ayant au moins un EI était de 97,3%. Ces EI étaient graves chez 35 patients (11,8%). La majorité des EI étaient d'intensité légère ou modérée, 1 patient (0,3%) a eu un EI menaçant le pronostic vital, 14 patients (4,7%) ont interrompu le traitement à cause d'un EI et 9 patients (3,0%) ont arrêté le traitement du fait d'un EI. Aucun décès n'est survenu pendant l'étude.

Dix-neuf patients (6,4%) ont rapporté au moins une élévation des transaminases. Le taux d'élévation des transaminases ajusté sur l'exposition était plus faible que dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor de l'étude 124 (10,46 contre 19,77 événements pour 100 patients-années). La majorité de ces événements était d'intensité légère ou modérée. L'élévation des transaminases a entraîné une interruption du traitement chez 5 patients (1,7%) et un arrêt définitif chez 6 patients (2,0%).

Quarante-cinq patients (15,2%) ont rapporté au moins un rash cutané. Le taux de rashes cutanés ajusté sur l'exposition était plus faible que dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor de l'étude 124 (15,02 contre 62,28 événements pour 100 patients-années). La plupart des rashes étaient d'une intensité légère à modérée. Une éruption cutanée grave est survenue chez un patient (0,3%) et 6 patients (2,0%) ont rapporté des éruptions cutanées qui ont entraîné l'interruption du traitement.

Selon le RCP, 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 %), infection des voies respiratoires supérieures (11,9 %) et augmentations des transaminases (10,9 %). Des effets indésirables graves à type de rashes cutanés ont été rapportés chez 1,5 % des patients âgés de 12 ans et plus traités par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA. En général, le profil de sécurité chez les enfants et adolescents est similaire à celui observé chez les patients adultes.

Le laboratoire a fourni le PSUR n° 6 du 21 avril 2023 au 20 octobre 2023, PSUR n°7 du 21 octobre 2023 au 20 avril 2024 (validés par l'EMA), PSUR n°8 du 21 avril 2024 au 20 octobre 2024 (en cours d'examen par l'EMA). Pendant la période couverte par le PSUR n°8, des troubles du comportement chez les enfants traités par KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) ont été rapportés dans le cadre du suivi périodique de pharmacovigilance et décrits dans la littérature. Selon le laboratoire, l'analyse des rapports de pharmacovigilance et l'analyse documentaire des événements liés à la dépression, à l'anxiété, à l'insomnie et au comportement au cours de la période couverte par le PSUR n°8 ont été conformes à l'expérience antérieure. Une analyse des rapports d'aggravation des événements psychiatriques n'a pas révélé d'association avec un manque d'efficacité. Le RCP de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) contient des informations sur la dépression et les événements suicidaires. Les événements liés à la santé mentale continuent à faire l'objet d'une surveillance étroite dans le cadre du suivi de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor), afin de détecter tout changement dans la fréquence ou la nature des événements.

Le résumé des risques du PGR de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) (version 10.0 du 10 décembre 2024) 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 2 à 11 ans

Le résumé des risques du PGR de KALYDECO (ivacaftor) (version 16 du 26 mars 2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– NA
Risques importants potentiels	– Hépatotoxicité

	– Cataracte
Informations manquantes	– Utilisation chez la femme enceinte ou en cours d'allaitement
	– Utilisation chez les enfants âgés de moins de 6 ans

3.4 Synthèse des données d'utilisation

3.4.1 Données issues du cadre de prescription compassionnel

Entre le 19 mai 2022 et le 19 mai 2024, 446 patients ont été exposés dans le cadre du CPC en France. Parmi les 446 fiches d'initiation attendues, 98,7% ont été reçues. Parmi les 430 fiches de suivi attendues après 1-2 mois de traitement (visite V1), 91,9% ont été reçues.

Parmi les 446 patients exposés, 77 étaient âgés de 6 à < 12 ans. L'âge moyen de l'ensemble des patients était de 26,22 ($\pm$ 15,14) ans à l'instauration du traitement. Le sexe ratio était équilibré (50,0% pour chaque sexe). Le poids moyen des patients était de 52,98 ($\pm$ 17,24) kg ;

Aucun des 446 patients exposés n'était porteur de la mutation *F508del*. Concernant le génotype :

- 105 patients étaient porteurs d'une des 177 mutations approuvées par la FDA,
- 105 patients étaient porteurs d'une des 6 mutations supplémentaires soumises à l'EMA pour l'extension d'AMM²²,
- 16 patients étaient porteurs à la fois d'une des 177 mutations approuvées par la FDA et d'une des 6 mutations supplémentaires soumises à l'EMA pour l'extension d'AMM,
- 246 patients étaient porteurs d'une autre mutation.

Avant l'instauration du traitement la concentration moyenne en ions chlorure chez les patients exposés était de 87,70 ($\pm$ 28,35) mmol/L et le VEMS moyen de 70,46% de la valeur prédite ($\pm$ 26,17). La pathologie était considérée comme sévère pour 100 patients (22,4%).

Parmi les 390 patients exposés pour lesquels des données étaient disponibles, la durée médiane d'exposition était de 7,34 mois (min : 0,20 – max : 27,37) et 90,5% des patients ont été exposés entre 1 et < 12 mois.

Sur la période cumulée, 185 fiches d'arrêt ont été reçues :

- 138 patients ont arrêté le traitement après V1 sur décision du comité d'adjudication centralisé du CPC (CRMR) pour effet thérapeutique non satisfaisant (seul ou associé à une autre raison).
- 43 patients ont été transférés dans l'accès précoce ouvert depuis février 2024 aux patients porteurs d'une des 177 mutations reconnues par la FDA. Il ne s'agit pas d'arrêts de traitement mais d'un changement de programme d'accès dérogatoire.
- 4 patients ont interrompu définitivement le traitement pour effet indésirable ou décision du patient.

Après 4 à 6 semaines de traitement, 66,8% (n= 258/386) des patients avaient une amélioration du VEMS (amélioration moyenne de 13,22 points $\pm$ 9,48), 61% (n= 236/387) des patients avaient une diminution du chlorure sudoral (diminution moyenne de 29,77 $\pm$ 23,70 mmol/L) et 42,4% une prise de poids considérée comme significative par les professionnels de santé.

Une publication¹⁴ présente les résultats sur 479 patients inclus du 22 mai 2022 au 8 mars 2024, dont 229 femmes (48%) et 250 hommes (52%). L'âge médian des patients était de 23 ans. A l'inclusion dans le CPC, les patients avaient un VEMS médian de 64% (IIQ 42–86), un taux de chlorure sudoral de 97 mmol/L (IIQ 79–107). Parmi eux, 114 patients avaient au moins une mutation répondeuse à la trithérapie approuvée par la FDA (24%) et 365 (76%) n'en avaient aucune. Au moment de l'instauration

²² Les 6 mutations supplémentaires soumises à l'EMA sont la mutation *N1303K* et les 5 mutations d'épissage non canoniques suivantes : 3272-26A>G, 2789+5G>A, 3849+10kbC>T, E831X, 711+3A>G

du traitement, 443 patients (92%) n'avaient jamais reçu de modulateur du CFTR et 36 (8%) étaient traités par ivacaftor.

Après 4 à 6 semaines de traitement, 290 patients (61%) ont été considérés comme « cliniquement répondeurs », permettant la poursuite du traitement, parmi lesquels 109 patients (38%) étaient porteurs d'au moins une mutation approuvée par la FDA et 181 patients (62%) étaient non porteurs d'une mutation approuvée par la FDA. L'amélioration du VEMS était de +11,1 points de pourcentage (IC95% [8,4 ; 13,7]) et +13,2 points de pourcentage (IC95% [11,4 ; 15,0]) respectivement pour les patients « cliniquement répondeurs » porteurs et non porteurs d'une mutation approuvée par la FDA. La réduction médiane du taux de chlorure sudoral était de -44,5 mmol/L (IC95% -39,1 à -49,8) chez les patients « cliniquement répondeurs » porteurs d'au moins une mutation approuvée par la FDA et de -20,5 mmol/L (IC95% : [-17,2 ; -23,8]) chez les patients « cliniquement répondeurs » non porteurs d'une de ces mutations. L'augmentation médiane de poids était de 1,6 kg (IC95% [1,2 ; 2,1]) chez les patients répondeurs porteurs d'une mutation approuvée par la FDA, contre 1,4 kg (IC95% [1,1 ; 1,6]) chez les patients non porteurs d'une de ces mutations.

Chez les 36 patients préalablement traités par KALYDECO (ivacaftor) avant l'instauration de la trithérapie, l'amélioration du VEMS était de +4,9 points de pourcentage (IC95% [2,0 ; 7,7]), la réduction moyenne du taux de chlorure sudoral était de -11,2 mmol/L (IC95% [-15,0 ; -7,5]), la variation moyenne du poids était de +0,1 kg (IC95% [-0,4 ; +0,7]).

3.4.2 Données issues de l'accès précoce

Le laboratoire a fourni un rapport couvrant la période du 8 avril 2024 au 7 avril 2025. Sur la période cumulée, 45 patients (27,4%) ont été inclus directement dans l'accès précoce.

La durée moyenne d'exposition était de $9,01 \pm 4,1$ mois, avec un maximum de 14,0 mois. L'âge moyen était de 30,1 ans. Les trois mutations non *F508del* les plus fréquemment observées étaient *G551D* (20 patients, 12,2%), *G85E* (17 patients, 10,4%), et *D1152H* (13 patients, 7,9%).

La concentration sudorale d'ions chlorure à l'instauration était en moyenne de $59,78 \pm 28,13$ mmol/L (Min : 9 ; Max : 99) et est passée à $33,42 (\pm 22,77)$ mmol/L à M1, à $32,40 (\pm 27,33)$ à M3 et $41,20 (\pm 22,96)$ à M6 (1 seul patient avec la donnée disponible à M2). Le VEMS à l'instauration était en moyenne de $80,30 (\pm 20,21)$ % et a augmenté jusqu'à $86,15 (\pm 16,08)$ % à M1, $90,50 (\pm 21,92)$ % à M2 (4 patients seulement), $84,50 (\pm 24,51)$ % à M3 et $85,71 (\pm 21,15)$ % à M6.

3.4.3 Données du registre américain Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFFPR)

Il s'agit d'une étude observationnelle évaluant l'efficacité en vie réelle d'un traitement par ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor chez les patients atteints de mucoviscidose non porteurs d'une mutation *F508del* et porteurs d'une mutation répondeuse à l'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sur la base des données *in vitro* (177 mutations approuvées par la FDA à la période considérée dans l'étude).

L'étude a inclus 422 patients, dont 41,7 % étaient des hommes et 55,5% avaient reçu un traitement modulateur du CFTR avant l'instauration de la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Le VEMS moyen était de 74,15 points de pourcentage (écart-type 18,82). Un total de 82 mutations étaient représentées dont des mutations *gating* non incluses dans l'étude 124, éligibles au traitement par ivacaftor (6 mutations au total dont les mutations *G551D* et *S549N* avec respectivement 58 et 14 patients suivis).

La durée d'exposition moyenne (écart-type) à l'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor des patients inclus dans l'analyse a été de 1,27 (0,58) ans et avec un maximum de plus de 3 ans.

La variation moyenne du VEMS après l'instauration du traitement par ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor a été de +4,53 points (IC95 % : [3,50, 5,56]) par rapport à la valeur à l'initiation. L'amélioration a été observée chez les patients qui avaient déjà été préalablement traités par un modulateur du CFTR

(variation moyenne : + 3,32, IC95% : [2,06 ; 4,58]) et chez les patients non préalablement traités (variation moyenne : +6,11, IC95% : [4,40, 7,81]).

La variation moyenne du poids était de +2,91 kg (IC95% : [2,24, 3,58]) et celle de l'IMC était de 0,65 kg/m² (IC95% : [0,41, 0,89]),

Le taux d'exacerbations pulmonaires annualisé était de 0,43 pour la période précédant l'instauration (0,70 pour la période de référence prépandémique et de 0,31 pour la période de référence pandémique) et de 0,20 pour la période de suivi.

3.4.4 Données chez les patients porteurs d'au moins une mutation *N1303K*

Chez les patients porteurs d'une mutation *N1303K* il existe une dissociation entre la réponse sur le taux de chlorure sudoral et la clinique (VEMS).

Une étude¹⁷ incluant 20 patients a montré une réduction du taux de chlorure sudoral de -1,1 mmol/L (IC95% [-5,3 ; 3,1], non statistiquement significative. A J28, par rapport à l'instauration, l'amélioration du VEMS était de +9,5 points (IC95% : [6,7 ; 12,3]). Lors de la mesure 28 jours après l'arrêt du traitement, le VEMS était revenu à sa valeur avant initiation du traitement. L'amélioration du score du domaine respiratoire du CFQ-R était de 20,8 (IC95% : [11,9 ; 29,8]). L'augmentation de l'IMC était de +0,4kg/m² (IC95% : [0,2 ; 0,7]). L'augmentation du poids était de 1,0 kg (IC95% : [0,4 ; 1,7]).

Une étude¹⁸ a inclus 35 patients (16 femmes et 19 hommes) atteints de mucoviscidose porteurs d'au moins une mutation *N1303K* et non porteurs d'une mutation *F508del* traités par la trithérapie, dont 24 patients français inclus dans le CPC. L'âge médian à l'instauration du traitement était de 23 ans. Onze patients étaient homozygotes pour le variant *N1303K*, 14 étaient hétérozygotes et porteurs d'une mutation de codon stop sur le deuxième allèle, et 10 patients étaient hétérozygotes et porteurs d'une autre mutation du gène CFTR sur le deuxième allèle. Les concentrations médianes de chlorure sudoral étaient de 107,0 (IIQ : [99,5 ; 112,5] mmol/l, n=33) et le VEMS médian était de 49,5 (IIQ : [38,3 ; 70,5], n=34, les données étant manquantes chez 1 patient pour lequel le VEMS n'était pas reproductible en raison de son jeune âge.

Les taux de chlorure sudoral ont montré une diminution globale médiane de 9,0 mmol/L (IIQ : [3,5 ; 21], p<0,001) chez les 33 patients pour lesquels l'information était disponible. Les taux de chlorure sudoral sont restés > 60 mmol/l, seuil diagnostique de la mucoviscidose²³ chez tous les patients. Une diminution des taux de chlorure sudoral ≥20 mmol/L a été observée chez 9/34 patients (26,5%) patients hétérozygotes porteurs d'une mutation *N1303K* et d'une autre mutation, chez 4/9 (44,4%) patients homozygotes *N1303K/N1303K* et chez 2/14 (14,3%) patients hétérozygotes porteurs d'une mutation *N1303K* et d'une mutation codon stop.

L'augmentation globale médiane du VEMS était de 17,0 points (IIQ : [10,0 ; 25,0]) pour les patients porteurs d'au moins une mutation *N1303K* (n=34 ; p<0,0001). Une augmentation du VEMS≥10 points de % sous traitement a été observée chez 27/34 patients (79%) porteurs d'au moins une mutation *N1303K*.

3.5 Modification du parcours de soins

Commodité d'emploi

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

Impact sur la consommation de soins

²³ Boëlle PY, Debray D, Guillot L et col.; French CF Modifier Gene Study Investigators. Cystic Fibrosis Liver Disease: Outcomes and Risk Factors in a Large Cohort of French Patients. Hepatology 2019;69(4):1648-56.

Bien qu'on ne dispose pas de données étayant un éventuel impact de la trithérapie sur la consommation de soins des patients non porteurs d'une mutation *F508del*, il est attendu un impact favorable de celle-ci en termes notamment de diminution des hospitalisations, des exacerbations pulmonaires nécessitant un traitement antibiotique, du traitement par oxygène et de l'alimentation par nutrition entérale.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Adulte, enfant et adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Chez des patients âgés de 6 ans et plus, non porteurs d'une mutation <i>F508del</i> et porteurs d'une mutation répondeuse à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sur la base des données <i>in vitro</i>		
Etude 125	Etude d'extension en ouvert jusqu'à 192 semaines de traitement chez les patients âgés de 6 ans et plus, non porteurs de la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR, ayant terminé l'étude de phase III (étude 124).	Q4 2027

→ Dans d'autres indications

– Essais cliniques interventionnels

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Chez des patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i>		
Etude 112	Etude d'extension, en ouvert, jusqu'à 96 semaines de traitement chez les patients âgés de 2 à moins de 6 ans, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale ayant terminé l'étude 111.	Q3 2026
Chez des patients âgés de 12 à moins de 24 mois, porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> ou non porteurs d'une mutation <i>F508del</i> et porteurs d'une mutation répondeuse à la trithérapie sur la base des données <i>in vitro</i>		
Etude 122	Etude de phase III en ouvert évaluant la pharmacocinétique, la sécurité et la tolérance de l'elexacaftor/tezacaftro/ivacaftor chez les patients de 12 mois à moins de 24 mois porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> ou porteurs d'une autre mutation du gène CFTR répondeuse à la trithérapie	Q1 2026
Etude 123	Etude d'extension, en ouvert, jusqu'à 96 semaines de traitement chez les patients de 12 mois à moins de 24 mois porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> ou porteurs d'une autre mutation du gène CFTR répondeuse à la trithérapie, ayant terminé l'étude de phase III (étude 122).	Q1 2028

→ Études en vie réelle

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude PASS (Post-authorisation safety study)	Etude ayant pour objectif 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.	Q4 2025
Etude PAES (Post-authorisation efficacy study)	Etude ayant pour objectif de caractériser de façon plus approfondie l'efficacité de KAFTRIO (ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor) chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 2 à moins de 6 ans, hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR. Il est prévu de comparer, à partir des registres disponibles, la progression de la maladie chez les patients âgés de 2 à moins de 6 ans traités par la trithérapie à celle d'une cohorte contemporaine et appariée	Q4 2029

	de patients âgés de 2 à moins de 6 ans n'ayant jamais été traités par KAFTRIO (ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor) ainsi qu'à celle d'une cohorte historique.	
EPI	Etude post-inscription ayant pour objectif 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 2 ans à moins de 6 ans porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> .	Q4 2028

4. Discussion

La demande d'accès précoce post-AMM de KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans et plus, porteurs de mutations non *F508del* du gène CFTR, à l'exclusion des doubles mutations de classe I du gène CFTR, repose sur une étude clinique de phase III, comparative versus placebo, dont les résultats ont déjà été examinés par la Commission dans le cadre du renouvellement de l'accès précoce pré-AMM (Avis de la Commission du 9 octobre 2024). Cette étude a randomisé 307 patients (102 dans le groupe placebo et 205 dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) âgés de 6 ans et plus, porteurs d'une mutation non *F508del* à l'exclusion d'une des 9 mutations non *F508del* relevant de l'indication de l'ivacaftor seul.

La supériorité de la trithérapie a été démontrée 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 (1er critère de jugement secondaire hiérarchisé). Les résultats intermédiaires à 48 semaines de l'étude d'extension suggèrent un maintien de l'efficacité.

La qualité de vie a été évaluée par le biais 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.

Les résultats de l'étude de phase III mettent en évidence une efficacité de la trithérapie dans les mutations non *F508del* avec une quantité d'effet importante sur différents critères cliniquement pertinents à 24 semaines ; les résultats intermédiaires à 48 semaines de l'étude d'extension suggèrent un maintien de l'efficacité.

Le laboratoire a fourni des données d'utilisation issues du cadre de prescription compassionnel en France portant sur 446 patients porteurs de mutation non *F508del*. Parmi les 390 patients exposés pour lesquels des données étaient disponibles, la durée médiane d'exposition était de 7,34 mois (min : 0,20 – max : 27,37). Après 4 à 6 semaines de traitement, 66,8% des patients avaient une amélioration du VEMS (amélioration moyenne de 13,22 points $\pm$ 9,48), 61% une diminution du chlorure sudoral (diminution moyenne de 29.77 $\pm$ 23.70 mmol/L) et 42,4% une prise de poids considérée comme significative par les professionnels de santé. En l'absence de monitoring des données et de leur non-exhaustivité, ces résultats sont à considérer avec prudence.

On ne dispose pas de donnée comparative de la trithérapie versus KALYDECO (ivacaftor) en monothérapie indiqué dans 9 mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR. Le laboratoire précise que compte tenu de leur rareté, une nouvelle étude couvrant ces 9 mutations spécifiques n'a pas été envisagée.

Par ailleurs, on dispose de données comparatives de la trithérapie versus KALYDECO (ivacaftor) 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.

On ne dispose pas de donnée clinique chez les patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans porteurs de mutation non *F508del* ; les données cliniques disponibles dans cette tranche d'âge, déjà évaluées par la Commission, concernent des patients atteints de mucoviscidose porteurs de la mutation *F508del* du gène CFTR et suggèrent une efficacité sur l'indice de clairance pulmonaire et la concentration de chlore sudoral, marqueur biologique de la fonction CFTR, avec un recul limité.

Sur le plan de la tolérance, les nouvelles données cliniques disponibles ne mettent pas en évidence de nouveau signal avec la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. L'exposition moyenne chez les 297 patients suivis dans l'étude d'extension a été de 60,0 mois (écart type 14,5 mois). Dix-neuf patients (6,4%) ont rapporté au moins une élévation des transaminases. La majorité de ces événements a été d'intensité légère ou modérée. L'élévation des transaminases a entraîné une interruption du traitement chez 5 patients (1,7%) et un arrêt définitif chez 6 patients (2,0%). Quarante-cinq patients (15,2%) ont rapporté au moins un rash cutané.

Compte tenu des données d'efficacité, de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats chez les patients âgés de 2 à moins de 6 ans, 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 concernant l'éventuel impact de la trithérapie sur l'organisation des soins, toutefois un impact est attendu (cf paragraphe 3.5).

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 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 38,4 ans selon les données du registre français de la mucoviscidose pour l'année 2023. Cette maladie multi systémique impacte la qualité de vie des patients. La population cible des patients atteints de mucoviscidose âgés de

2 ans et plus porteurs d'au moins une mutation autre que de classe I du gène CFTR et non porteurs d'une mutation *F508del* est estimé à 893 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, KALYDECO (ivacaftor) en monothérapie ne couvre que 9 de ces nombreuses mutations.

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 KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor), utilisé en association avec KALYDECO (ivacaftor), est présumé innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients atteints de mucoviscidose non porteurs d'une mutation *F508del* du gène CFTR, en matière d'efficacité, y compris de qualité de vie, compte tenu des données cliniques disponibles, avec notamment les résultats de l'étude de phase III (VX21-445-124) qui ont mis en évidence une efficacité de la trithérapie dans des mutations non *F508del* avec une quantité d'effet importante sur différents critères cliniquement pertinents à 24 semaines ; les résultats intermédiaires à 48 semaines de l'étude d'extension suggérant un maintien de l'efficacité, avec un profil de tolérance dans cette population similaire à celui connu.

Le médicament KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor), utilisé en association avec KALYDECO (ivacaftor), 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. Ce médicament KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor), utilisé en association avec KALYDECO (ivacaftor), est susceptible de combler 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) et de KALYDECO (ivacaftor) dans l'indication « traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans et plus porteurs d'au moins une mutation autre que de classe I du gène CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) et non porteurs d'une mutation *F508del* du gène CFTR ».

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 2 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.