



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

13 MAI 2020

ivacaftor

KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé

tezacaftor/ivacaftor

SYMKEVI 100 mg/150 mg, comprimé pelliculé

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation du gène CFTR spécifiée dans l'AMM.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge de la mucoviscidose des patients âgés de 12 ans et plus :

- homozygotes pour la mutation *F508del*
- ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation du gène CFTR spécifiée dans l'AMM.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge des patients atteints de mucoviscidose nécessite l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire (médecin traitant, centres spécialisés, équipe paramédicale avec kinésithérapeute et infirmière). Le traitement est symptomatique et nécessaire à vie. Il repose sur des interventions complémentaires en particulier la prise en charge respiratoire, nutritionnelle, et l'éducation thérapeutique.

Place de l'association

SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR : *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* et *3849+10kbC→T*.

Chez les patients homozygotes pour la mutation *F508del*, l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) est un traitement de première intention, au même titre qu'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor).

En l'absence de comparaison directe, il n'est pas possible de déterminer la place respective de l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) par rapport à ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor).

Une étude conduite sur une durée de 8 semaines suggère que SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) pourrait présenter un intérêt pour les patients ayant arrêté le traitement par ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) en raison d'événements indésirables respiratoires.

Le profil de tolérance de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apparaît favorable, compte tenu des données disponibles, caractérisé par des événements indésirables du type céphalées, rhino-pharyngites, nausées, plus fréquents que dans le groupe placebo.

Il est à noter qu'au vu de leur RCP respectif, le profil d'interactions médicamenteuses de l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) apparaît différent de celui d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) avec entre autres le fait que SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) ne devraient pas modifier l'efficacité des contraceptifs hormonaux.

Chez les patients hétérozygotes concernés par l'indication de l'AMM, l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) est le traitement de référence.

Motif de l'examen	Inscription
Indications concernées	<p>SYMKEVI est indiqué en association avec ivacaftor 150 mg comprimés, dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, 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 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) : <i>P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G et 3849+10kbC→T.</i></p> <p>KALYDECO comprimé est indiqué en association avec tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg comprimés, dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, 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, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G et 3849+10kbC→T.</i></p>
SMR	<ul style="list-style-type: none"> - important dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i>. - important dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs de l'une des mutations mentionnées dans l'AMM.
ASMR	<p>Dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus <u>homozygotes</u> pour la mutation <i>F508del</i>, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration d'une efficacité modérée en termes de variation absolue du VEMS jusqu'à 24 semaines de traitement (critère de jugement principal) en faveur de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) par rapport au placebo avec une différence intergroupe de +4,0 points (IC95% [3,1 ; 4,8], p<0,0001) dans une étude de phase III, - de la démonstration d'une diminution du taux d'exacerbations pulmonaires jusqu'à 24 semaines de traitement en faveur de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) par rapport au placebo, autre critère de jugement d'intérêt dans cette maladie qui était un critère de jugement secondaire hiérarchisé (0,99/an dans le groupe placebo versus 0,64/an dans le groupe tezacaftor/ivacaftor (soit un rapport de 0,65 (IC95% [0,48 ;0,88], p=0,0054), - du profil de tolérance de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) qui apparaît acceptable dans cette indication, mais considérant, - l'absence de comparaison directe à ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) du fait de leur développement concomitant, - les résultats d'une comparaison indirecte ne permettant pas de hiérarchiser sans biais ces 2 traitements dans la stratégie de prise en charge de la mucoviscidose, - les résultats exploratoires en termes de bénéfice sur la qualité de vie de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor), <p>la Commission considère que SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apporte, comme ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor), une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i>.</p> <p>Dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus <u>hétérozygotes</u> pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs de l'une des mutations mentionnées dans l'AMM, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration d'une efficacité cliniquement pertinente en termes de variation absolue du VEMS (critère de jugement principal) avec une différence intergroupe de + 6,8 points (IC95% [5,7 ; 7,8], p<0,0001) en faveur de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) par rapport au placebo dans une étude de phase III,

	<ul style="list-style-type: none"> - du résultat observé sur le score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R (critère de jugement secondaire hiérarchisé) avec une différence intergroupe de 11,1 IC95% [8,7 ; 13,6], p <0,0001 en faveur de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) par rapport au placebo dans cette même étude, - du profil de tolérance de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) qui apparaît acceptable dans cette indication, - du besoin médical non couvert en l'absence d'alternative disponible pour ces patients hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i>, - et malgré l'absence de résultat interprétable en termes d'efficacité sur le taux d'exacerbations pulmonaires, autre critère de jugement d'intérêt dans cette maladie, évalué dans cette étude en tant que critère de jugement exploratoire, <p>la Commission considère que SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR : <i>P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G et 3849+10kbC→T</i>.</p>
ISP	SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux 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> et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR : <i>P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G et 3849+10kbC→T</i>.</p> <p>Chez les patients homozygotes pour la mutation <i>F508del</i>, l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) est un traitement de première intention, au même titre qu'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor). En l'absence de comparaison directe, il n'est pas possible de déterminer la place respective de l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) par rapport à ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor). Une étude conduite sur une durée de 8 semaines suggère que SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) pourrait présenter un intérêt pour les patients ayant arrêté le traitement par ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) en raison d'événements indésirables respiratoires.</p> <p>Le profil de tolérance de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apparaît favorable, compte tenu des données disponibles, caractérisé par des événements indésirables du type céphalées, rhino-pharyngites, nausées, plus fréquents que dans le groupe placebo. Il est à noter qu'au vu de leur RCP respectif, le profil d'interactions médicamenteuses de l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) apparaît différent de celui d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) avec entre autres le fait que SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) ne devraient pas modifier l'efficacité des contraceptifs hormonaux.</p> <p>Chez les patients hétérozygotes concernés par l'indication de l'AMM, l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) est le traitement de référence.</p>
Population cible	La population cible de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) peut être estimée à environ 2 316 patients dans les indications de son AMM.
Recommandations de la commission	<p>► Conditionnements</p> <p>Les conditionnements de SYMKEVI (tezacaftor /ivacaftor) et de KALYDECO (ivacaftor) ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La dose recommandée est</p>

de 1 comprimé de SYMKEVI (tezacaftor /ivacaftor 100 mg/150 mg) le matin. La dose recommandée est de 1 comprimé de KALYDECO (ivacaftor) le soir.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription d'un nouveau conditionnement en boîte de 28 comprimés de KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé (ivacaftor) adapté à l'administration en association avec SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor), sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, Cette association a la particularité d'être indiquée à la fois chez des patients homozygotes pour la mutation *F508del* ainsi que les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de mutations spécifiques.

Le tezacaftor est un correcteur sélectif de la protéine CFTR¹ qui facilite sa maturation et son transport intracellulaires vers la membrane cellulaire, avec de ce fait une augmentation du transport des ions chlorures in vitro. L'ivacaftor potentialise l'activité de la protéine CFTR et améliore le transport des ions chlorures en augmentant la probabilité d'ouverture (ou de régulation) du canal CFTR à la surface cellulaire.

SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) s'administre en association avec KALYDECO (ivacaftor) à raison d'un comprimé de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) le matin et d'un comprimé d'ivacaftor 150 mg (KALYDECO) le soir, avec un repas riche en graisses.

SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) a obtenu l'AMM le 31 octobre 2018. KALYDECO (ivacaftor) a obtenu l'AMM le 10 octobre 2018. Il s'agit de médicaments orphelins (SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) : désignation 27 février 2017, KALYDECO (ivacaftor) : désignation 8 juillet 2008).

A noter que KALYDECO (ivacaftor) est aussi indiqué en monothérapie chez les patients à partir de l'âge de 6 mois², porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R*, ainsi que chez les patients âgés de 18 ans et plus porteurs d'une mutation *R117H* du gène CFTR.

De plus, une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est en cours d'élaboration pour KALYDECO (ivacaftor), en monothérapie, dans l'indication : « adultes et enfants de plus de 6 ans atteints de mucoviscidose porteurs de l'une des mutations du gène CFTR suivantes : *R117H*, *A1067*, *A455E*, *D110E*, *D110H*, *D1152H*, *D1270N*, *D579G*, *E193K*, *E56K*, *F1052V*, *F1074L*, *G1069R*, *K1060T*, *L206W*, *P67L*, *R1070Q*, *R1070W*, *R117C*, *R347H*, *R532Q*, *R74W*, *S945L*, *S977F*, *2789+5G->A*, *3272-26A->G*, *3849+10kbC->T*, *711+3A->G* et *E831X* ».

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

02.1 KALYDECO (ivacaftor)

KALYDECO comprimés est indiqué dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, et pesant 25 kg et plus, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R*³.

KALYDECO comprimés est également indiqué dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 18 ans et plus porteurs d'une mutation *R117H* du gène CFTR⁴.

KALYDECO comprimé est indiqué en association avec tezacaftor /ivacaftor 100 mg/150 mg comprimés, dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus,

¹ Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

² La Commission a évalué KALYDECO (ivacaftor) chez les patients âgés de plus de 12 mois. L'évaluation chez les patients âgés de plus de 6 mois est en cours.

³ Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription au remboursement de cette indication pour ce conditionnement en boîte de 28 comprimés. La boîte de 56 comprimés est prise en charge dans ces indications.

⁴ Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription au remboursement de cette indication pour ce conditionnement en boîte de 28 comprimés. Le boîte de 56 comprimés n'est pas prise en charge dans cette indication.

homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR : *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* et *3849+10kbC→T*.

02.2 SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor)

SYMKEVI est indiqué en association avec ivacaftor 150 mg comprimés, dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus⁵, homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) : *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* et *3849+10kbC→T*.

03 POSOLOGIE

03.1 KALYDECO (ivacaftor)

« La prescription de KALYDECO est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose. Si le génotype du patient n'est pas connu, un génotypage par une méthode fiable et validée devra être réalisé avant l'initiation du traitement, afin de confirmer la présence d'une mutation du gène CFTR entrant dans l'indication. Le variant polythymidique [poly-T] identifié avec la mutation *R117H* doit être déterminé conformément aux recommandations locales.

Posologie

[...]

Utilisation de KALYDECO en association avec les comprimés de tezacaftor/ivacaftor

La dose recommandée chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus est de 1 comprimé de l'association tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg administré le matin et de 1 comprimé de KALYDECO 150 mg administré le soir, toutes les 12 heures, avec un repas riche en graisses.

Oubli d'une prise

En cas d'oubli d'une prise, s'il s'est écoulé moins de 6 heures depuis l'heure de prise habituelle, le patient doit prendre la dose le plus tôt possible, puis prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Si un délai de plus de 6 heures s'est écoulé, le patient doit attendre et prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

Les patients traités par KALYDECO associé aux comprimés de tezacaftor/ivacaftor doivent être informés qu'ils ne doivent pas prendre plus d'une dose de chaque comprimé en même temps.»

03.2 SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor)

« La prescription de SYMKEVI est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose. Si le génotype du patient n'est pas connu, un génotypage par une méthode fiable et validée devra être réalisé pour confirmer la présence d'une mutation entrant dans l'indication.

Posologie

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus

En association avec ivacaftor 150 mg comprimés

La dose recommandée est de 1 comprimé de SYMKEVI (tezacaftor /ivacaftor 100 mg/150 mg) le matin et de 1 comprimé d'ivacaftor 150 mg le soir, avec un repas riche en graisses, en respectant un intervalle d'environ 12 heures entre chaque prise. »

⁵ Une demande d'AMM va être déposée chez les patients âgés de 6 à 11 ans avec une forme galénique adaptée à cette tranche d'âge.

04 BESOIN MEDICAL

La mucoviscidose est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive liée à une mutation du gène de la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator), dont la plus fréquente est la mutation *F508del*. Il s'agit d'une maladie génétique grave liée à une altération de la protéine CFTR. En l'absence de protéine CFTR fonctionnelle au niveau des membranes des cellules épithéliales, la sueur est anormalement salée et les sécrétions muqueuses anormalement visqueuses (responsables de stase, d'obstruction, de surinfection au niveau bronchique et pancréatique exocrine notamment).

Au niveau gastro-intestinal, près de 85 % des patients touchés par la mucoviscidose présentent une insuffisance pancréatique responsable d'une malabsorption des graisses. Le mucus présent au sein du tractus intestinal favorise les stases (arrêt du transit), les alternances diarrhées/constipation, la malabsorption des nutriments et des vitamines. Ces atteintes gastro-intestinales ont pour conséquence des troubles de la croissance staturopondérale (notamment retard de croissance) en particulier chez les jeunes enfants.

La colonisation bactérienne pulmonaire survient très tôt dans l'histoire naturelle de la maladie et évolue avec le temps. Elle est responsable de l'altération de la fonction pulmonaire.

Habituellement progressive, la maladie s'exprime souvent tôt dans la petite enfance, parfois dès la naissance. La forme la plus commune associe atteinte respiratoire et atteinte pancréatique exocrine (défaut d'absorption des graisses avec stéatorrhée et/ou constipation, retard de croissance). L'atteinte broncho-pulmonaire est responsable de l'essentiel de la mortalité et de la morbidité.

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 transplantation pulmonaire, voire hépatique, peut être proposée en recours ultime dans les formes avancées.

La prise en charge symptomatique repose sur 4 types d'interventions complémentaires à visée symptomatique⁶ :

- la prise en charge respiratoire : kinésithérapie, dornase alfa inhalé chez les patients de plus de 5 ans, antibiothérapie,
- la prise en charge nutritionnelle et digestive,
- la mise en place d'une prévention optimale des infections pulmonaires respectant le calendrier vaccinal,
- l'éducation thérapeutique des patients.

La mucoviscidose fait l'objet d'un dépistage néonatal systématique depuis 2002⁷. 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.

Il existe désormais des médicaments ciblant des anomalies spécifiques :

- ORKAMBI (association fixe de lumacaftor (correcteur de la protéine CFTR qui agit directement sur la protéine *F508del*-CFTR) et d'ivacaftor) chez les patients âgés de 2 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR.

⁶Filière Muco CFTR. Protocole national de soins de la mucoviscidose. Juillet 2017. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf

⁷HAS. Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement. Janvier 2009. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/rapport_depistage_neonatal_systematique_de_la_mucoviscidose_en_france.pdf

- KALYDECO (ivacaftor) en monothérapie chez les patients âgés de plus de 6 mois porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène *CFTR* suivantes : *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R*, ainsi que chez les patients âgés de 18 ans et plus porteurs d'une mutation *R117H* du gène *CFTR*. KALYDECO (ivacaftor) en monothérapie n'a pas l'AMM chez les patients porteurs de la mutation *F508del*.

Selon leurs AMM, SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association à KALYDECO (ivacaftor) s'adressent aux patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène *CFTR* : *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* et *3849+10kbC*.

Chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations précitées, le besoin médical est actuellement non couvert.

Chez les patients homozygotes pour la mutation *F508del*, le besoin est actuellement partiellement couvert par ORKAMBI (lumacaftor et ivacaftor). Il subsiste néanmoins dans le traitement de la mucoviscidose un besoin de disposer de traitements efficaces et bien tolérés permettant notamment de prévenir les complications et d'améliorer la qualité de vie des patients.

05 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui (Novembre 2018)	-
Espagne	Oui (Novembre 2019)	
Royaume-Uni	Oui (Octobre 2019)	
Belgique, Italie	En cours d'évaluation	
Pays-Bas	Oui (Août 2019)	Traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> .
	En cours d'évaluation	Traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène <i>CFTR</i> : <i>P67L</i> , <i>R117C</i> , <i>L206W</i> , <i>R352Q</i> , <i>A455E</i> , <i>D579G</i> , <i>711+3A→G</i> , <i>S945L</i> , <i>S977F</i> , <i>R1070W</i> , <i>D1152H</i> , <i>2789+5G→A</i> , <i>3272-26A→G</i> et <i>3849+10kbC→T</i> .

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans l'indication de l'AMM sont toutes les thérapeutiques ciblant la cause physiopathologie de la mucoviscidose utilisées chez les enfants âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations pré spécifiées.

06.1 Médicaments

Dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, **homozygotes** pour la mutation *F508del*, il existe la spécialité ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) mentionnée dans le tableau ci-après, et retenue comme un comparateur cliniquement pertinent.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
ORKAMBI 200 mg/125 mg comprimé pelliculé (lumacaftor et ivacaftor) Vertex <i>Pharmaceu- ticals</i>	Oui	Traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR. ⁸	22/06/2016	Important	Compte tenu : - de l'efficacité modeste démontrée en termes de variation du pourcentage de la valeur théorique du VEMS par rapport au placebo, - de son profil de tolérance, - de l'absence d'alternative thérapeutique agissant directement sur le mécanisme physiopathologique de la mucoviscidose, ORKAMBI (ivacaftor/lumacaftor) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose, reposant sur des traitements symptomatiques, chez les patients avec mucoviscidose âgés de 12 ans et plus et homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que KALYDECO (ivacaftor) est aussi indiqué en monothérapie chez les patients âgés de 12 ans et plus, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : *G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R*, ainsi que chez les patients âgés de 18 ans et plus porteurs d'une mutation *R117H* du gène CFTR. De plus, une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est en cours d'élaboration pour KALYDECO (ivacaftor), en monothérapie, dans l'indication : « adultes et enfants de plus de 6 ans atteints de mucoviscidose porteurs de l'une des mutations du gène CFTR suivantes : *R117H, A1067, A455E, D110E, D110H, D1152H, D1270N, D579G, E193K, E56K, F1052V, F1074L, G1069R, K1060T, L206W, P67L, R1070Q, R1070W, R117C, R347H, R532Q, R74W, S945L, S977F, 2789+5G->A, 3272-26A->G, 3849+10kbC->T, 711+3A->G et E831X* ». Compte tenu de ces éléments, KALYDECO (ivacaftor), en monothérapie, n'est pas un comparateur cliniquement pertinent de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor).

⁸ ORKAMBI a également l'AMM dans :

- ORKAMBI granulés dans le traitement de la mucoviscidose chez les enfants âgés de 2 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR.
- ORKAMBI 100 mg/125 mg, comprimé pelliculé dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR

L'association exacaftor/tezacaftor/ivacaftor en comprimés⁹ qui fait l'objet d'ATU nominatives dans l'indication de la mucoviscidose grave engageant le pronostic vital à court ou moyen terme chez les patients âgés de 12 ans et plus, n'est pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent, en raison de son indication restreinte aux formes graves engageant le pronostic vital à court ou moyen terme.

D'autres traitements sont utilisés dans la prise en charge de la mucoviscidose :

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

Ces traitements sont uniquement symptomatiques, ils ne sont pas spécifiques du traitement des patients homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations mentionnées dans l'indication validée par l'AMM pour l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor). En conséquence, ils ne sont pas retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

La prise en charge respiratoire repose également sur une kinésithérapie respiratoire quotidienne. La transplantation pulmonaire, cardiopulmonaire, voire hépatique, peut être proposée en recours ultime dans les formes avancées.

► Conclusion

Dans l'indication de l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor), à savoir le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR : *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* et *3849+10kbC→T* :

- il existe chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del*, un seul comparateur cliniquement pertinent ayant l'AMM : ORKAMBI (lumacaftor et ivacaftor).
- il n'existe pas, chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une des mutations précitées, de comparateur cliniquement pertinent.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	7 novembre 2012 (Inscription KALYDECO 150 mg, comprimé)
Indication	Traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de la mutation <i>CFTR-G551D</i>
SMR	Important
ASMR	KALYDECO apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus et porteurs de la mutation <i>CFTR-G551D</i> .
Etudes demandées	La Commission de la Transparence souhaite que le laboratoire l'informe annuellement des données nouvelles disponibles, notamment en ce qui concerne les atteintes hépatiques.

⁹ L'évaluation de AMM de KAFTRIO (exacaftor/tezacaftor/ivacaftor) est en cours à l'EMA.
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis définitif

Date de l'avis (motif de la demande)	5 novembre 2014 (Extension d'indication KALYDECO 150 mg, comprimé)
Indication	KALYDECO est indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E , G1349D , G178R , G551S , S1251N , S1255P , S549N ou S549R
SMR	Important
ASMR	KALYDECO apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R
Etudes demandées	La Commission souhaite que les données sollicitées pour les patients porteurs de la mutation G551D, soient aussi collectées pour les patients concernés dans cet avis.

Date de l'avis (motif de la demande)	2 mars 2016 (Inscription KALYDECO 50 mg et 75 mg, granulé en sachet)
Indication	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 : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.
SMR	Important
ASMR	Comme chez les patients de 6 ans et plus, KALYDECO apporte une amélioration du service médical rendu importante (de niveau II) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les enfants de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.
Etudes demandées	<p>La Commission souhaite que les données sollicitées pour les patients de 6 ans et plus porteurs d'une mutation de classe III, soient aussi collectées pour les patients concernés dans cet avis. Il s'agira donc de fournir dans le cadre d'une étude exhaustive portant sur tous les patients français traités par KALYDECO (avec notamment leur statut au regard des mutations G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R du gène CFTR), les caractéristiques de l'ensemble des patients traités quel que soit leur âge, et de renseigner l'impact en termes de morbidité, en pratique réelle, de cette spécialité. Cette étude pourra notamment s'appuyer sur les données déjà collectées dans le registre des patients atteints de mucoviscidose.</p> <p>Seront notamment recueillies pour l'ensemble des patients mis sous KALYDECO et quel que soit leur statut génétique : les valeurs des paramètres ci-dessous décrits, antérieurement à la mise sous traitement (avec recueil rétrospectif si nécessaire) puis au cours du traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la valeur des tests spirométriques dont le VEMS avant la mise sous KALYDECO puis l'évolution de ces tests toutes les 24 semaines ; - le nombre d'exacerbations pulmonaires avant la mise sous traitement par KALYDECO puis tout au long du traitement ; - le nombre d'exacerbations pulmonaires, ayant donné lieu à un traitement antibiotique (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous KALYDECO) ; - le nombre de surinfections pulmonaires ayant donné lieu à une hospitalisation à domicile ou en établissement (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous KALYDECO) ; - le nombre d'effets indésirables imputables au traitement et notamment les effets hépatiques. <p>Sera également recueillie la valeur moyenne du VEMS à l'inclusion pour les patients présentant ces mutations du gène CFTR puis la variation de la valeur moyenne toutes les 24 semaines.</p>

Date de l'avis (motif de la demande)	10 juillet 2019 (Extension d'indications KALYDECO 50 mg et 75 mg, granulé en sachet)
Indication	Traitement de la mucoviscidose chez les enfants de 12 mois et plus et pesant de 7 kg à moins de 25 kg, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.
SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une efficacité et d'une tolérance de l'ivacaftor (KALYDECO) chez les enfants âgés de 12 mois à moins de 2 ans similaires à celles déjà évaluées par la Commission chez les enfants de 2 ans et plus, reposant sur : <ul style="list-style-type: none"> o les résultats d'une étude de phase III non comparative ayant essentiellement évalué la pharmacocinétique (critère de jugement principal) et la tolérance de l'ivacaftor chez les enfants de moins de 2 ans, o les résultats sur les critères secondaires ou tertiaires biologiques, symptomatiques et de croissance staturo-pondérale (variations du taux de chlorure sudoral moyen, taille, poids, IMC, marqueurs pancréatiques et intestinaux) issus d'analyses descriptives exploratoires de cette étude, o du profil de tolérance de l'ivacaftor qui apparaît acceptable chez les enfants de 12 mois jusqu'à 2 ans, du recul limité à 24 semaines de traitement ne permettant pas d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme, - du besoin médical identifié en l'absence d'autre traitement ciblant les causes de la maladie, <p>la Commission considère que KALYDECO apporte, comme chez les enfants âgés de plus de 2 ans, une amélioration du service médical rendu importante (de niveau II) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les enfants de 12 mois à moins de 2 ans pesant de 7 kg à moins de 25 kg, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.</p>
Etudes demandées	<p>Pour rappel dans son avis d'inscription du 02/03/2016, la Commission souhaitait que les données sollicitées pour les patients de 6 ans et plus porteurs d'une mutation de classe III, soient aussi collectées pour les patients âgés de 2 à 5 ans à savoir : « fournir dans le cadre d'une étude exhaustive portant sur tous les patients français traités par KALYDECO (avec notamment leur statut au regard des mutations G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R du gène CFTR), les caractéristiques de l'ensemble des patients traités quel que soit leur âge, et de renseigner l'impact en termes de morbi-mortalité, en pratique réelle, de cette spécialité. Cette étude pourra notamment s'appuyer sur les données déjà collectées dans le registre des patients atteints de mucoviscidose.</p> <p>Seront notamment recueillies pour l'ensemble des patients mis sous KALYDECO et quel que soit leur statut génétique : les valeurs des paramètres ci-dessous décrits, antérieurement à la mise sous traitement (avec recueil rétrospectif si nécessaire) puis au cours du traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la valeur des tests spirométriques dont le VEMS avant la mise sous KALYDECO puis l'évolution de ces tests toutes les 24 semaines (ou au maximum annuellement) ; - le nombre d'exacerbations pulmonaires avant la mise sous traitement par KALYDECO puis tout au long du traitement ; - le nombre d'exacerbations pulmonaires, ayant donné lieu à un traitement antibiotique (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous KALYDECO) ; - le nombre de surinfections pulmonaires ayant donné lieu à une hospitalisation à domicile ou en établissement (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous KALYDECO) ; - le nombre d'effets indésirables imputables au traitement et notamment les effets hépatiques.

Cette étude est en cours et sera finalisée fin 2020. La Commission sera intéressée par tout résultat disponible dans cette étude concernant la tranche d'âge concernée par le présent avis (1 an à moins de 2 ans), ainsi que par les résultats de l'étude de poursuite du traitement sur 96 semaines.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association à KALYDECO (ivacaftor) repose sur 2 études cliniques de phase III réalisées chez des patients atteints de mucoviscidose :

- **homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR***, l'étude VX14-661-106 ([NCT02347657], ou étude 106 ou EVOLVE¹⁰, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, qui a évalué l'efficacité et la tolérance de l'association tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor, par rapport au placebo, après 24 semaines de traitement.
- **hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation associée à une activité résiduelle**, l'étude VX14-661-108 ([NCT02392234], ou étude 108 ou EXPAND¹¹, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, croisée, qui a évalué l'efficacité et la tolérance de l'association tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor ainsi que de l'ivacaftor en monothérapie¹² par rapport au placebo. L'ivacaftor a l'AMM dans cette indication aux Etats-Unis, mais pas en France, où une RTU est en cours d'élaboration. L'étude comportait 2 périodes de traitement de 8 semaines séparées par 8 semaines de sevrage.

Dans ces 2 études, le schéma d'administration était un comprimé de SYMKEVI (tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg) le matin et un comprimé de KALYDECO (ivacaftor) 150 mg le soir. Ce groupe associant la prise de SYMKEVI et de KALYDECO est dénommé « tezacaftor/ivacaftor » dans la présentation des résultats des 2 études.

Le laboratoire a également fourni les résultats :

- à 96 semaines d'une étude d'extension (étude VX14-661-110, NCT02565914 ou étude 110), en ouvert, qui a inclus des patients ayant participé à l'une des études du programme de développement de l'association tezacaftor/ivacaftor (étude toujours en cours).
- d'une étude de phase III ([NCT02516410] ou étude 107, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, qui a évalué l'efficacité et la tolérance de l'association tezacaftor/ivacaftor, par rapport au placebo, chez des patients atteints de mucoviscidose, porteurs d'une mutation *F508del* du gène *CFTR* et d'une mutation minimale (indication hors AMM). Cette étude a été interrompue après une analyse pour futilité ; à la date d'arrêt de l'étude, 168 des 300 patients avaient été inclus. Les résultats de cette étude ont été inclus dans l'analyse de la tolérance.
- d'une comparaison indirecte à ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) chez les patients homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*.
- d'une étude de phase IIIb (étude VX16-661-114, NCT03150719) randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo qui a évalué l'efficacité et la sécurité sur la fonction pulmonaire de l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* ayant arrêté un traitement par ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) en raison de symptômes respiratoires jugés liés au traitement (cf paragraphe 8.3.1.2).

¹⁰ Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. N Engl J Med. 2017 Nov 23;377(21):2024-35.

¹¹ Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. N Engl J Med 2017;377(21):2024-35.

¹² L'ivacaftor a l'AMM dans cette indication aux Etats-Unis, mais pas en France. Une RTU est en cours d'élaboration en France.

08.1 Efficacité

8.1.1 Chez les patients homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* : étude 106 (EVOLVE)

Référence	Etude 106 VX14-661-106 ([NCT02347657] ou EVOLVE ¹⁰)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02412111
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'association tezacaftor/ivacaftor chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> .
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlée versus placebo La randomisation était stratifiée selon l'âge (< 18 ans versus ≥ 18 ans), le sexe et le VEMS (< 70% versus ≥ 70% de la valeur théorique pendant la période de pré-inclusion).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : janvier 2015 à janvier 2017 Etude conduite dans 91 centres dans 12 pays (dont 7 centres en France ayant inclus 41 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients des deux sexes, âgés de 12 ans et plus, - Diagnostic confirmé de mucoviscidose défini par un taux de chlorure sudoral ≥ 60 mmol/l après sudation induite par la pilocarpine, - Homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i>, - VEMS pendant la période de pré-inclusion entre 40% et 90% de la valeur théorique ajusté sur l'âge, le sexe et la taille selon les équations de Wang ou d'Hankinson, - Maladie stable.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Co-morbidité susceptible d'avoir un impact sur les évaluations ou d'augmenter les risques du traitement, - Au moins une des anomalies biologiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> o Hémoglobine < 10 g/dl, o Anomalie de la fonction hépatique définie par au moins 2 des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aspartate aminotransférase (ASAT) ≥ 3 x LNS¹³, ▪ Alanine aminotransférase (ALAT) ≥ 3 x LSN, ▪ Gamma-glutamyl-transférase (GGT) ≥ 3 x LSN, ▪ Phosphatases alcalines (PAL) ≥ 3 x LSN, ▪ Bilirubine totale ≥ 2 x LSN, o ASAT ou ALAT > 5 x LSN, o Altération de la fonction rénale définie par un débit de filtration glomérulaire ≤ 50 ml/min/1,73m² (calculé selon l'équation MDRD) chez les patients âgés de 18 ans et plus et ≤ 45 ml/min/1,73m² (formule de Counahan-Baratt) chez les patients âgés de 12 à 17 ans, - Infection aiguë des voies respiratoires supérieures ou inférieures, ou modification des traitements de la maladie pulmonaire (incluant les antibiotiques) pendant les 28 jours précédant la 1^{ère} administration du traitement de l'étude, - QTc > 450 msec à l'électrocardiogramme pendant la phase de pré-inclusion, - Antécédent de greffe hématologique ou d'organe, - Colonisation par un germe associé à un déclin rapide de la fonction pulmonaire. - Co-morbidité susceptible d'avoir un impact sur les évaluations ou d'augmenter les risques du traitement.

¹³ LNS : limite supérieure de la normale

<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Le schéma illustre le déroulement de l'étude. Il commence par une phase de Screening à Day -28. Les patients sont alors randomisés en deux groupes : TEZ/IVA (n = 245) recevant 100 mg TEZ qd + 150 mg IVA q12h, et Placebo (n = 245) recevant 100 mg TEZ qd placebo + 150 mg IVA q12h placebo. Cette phase de Treatment Period dure jusqu'à Day 1^b. À Week 24, il y a une Safety Follow-up Visit^a et une possibilité d'entrer dans une Extension Study.</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :</p> <p>Groupe SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) : tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg : 1 comprimé le matin et ivacaftor 150 mg : 1 comprimé le soir,</p> <p>Groupe placebo : 1 comprimé matin et soir.</p> <p>La randomisation était stratifiée selon l'âge (< 18 ans versus ≥ 18 ans), le sexe et le VEMS (< 70% versus ≥ 70% de la valeur théorique pendant la période de pré-inclusion).</p> <p>Traitements concomitants : les traitements symptomatiques de la mucoviscidose devaient être poursuivis, à dose stable pendant toute la durée de l'étude dans les 2 groupes de traitement.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Variation absolue du VEMS, exprimée en pourcentage de sa valeur théorique, pendant les 24 semaines de traitement par rapport à sa valeur initiale¹⁴, évalué par l'investigateur (analyse FAS).</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Critères de jugement hiérarchisés évalués par l'investigateur (excepté la variation absolue du domaine respiratoire du Cystic Fibrosis Questionnaire révisé évaluée par le patient ou ses parents) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation relative du VEMS, exprimée en % de sa valeur théorique pendant les 24 semaines de traitement par rapport à sa valeur initiale, - Nombre d'exacerbations¹⁵ pendant les 24 semaines de traitement, - Variation absolue de l'indice de masse corporelle (IMC) à la semaine 24, - Variation absolue du domaine respiratoire du Cystic Fibrosis Questionnaire révisé (CFQ-R)¹⁶ pendant les 24 semaines de traitement. <p>Autres critères de jugement secondaires exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le délai de survenue d'une 1^{ère} exacerbation, - la variation du taux de chlorure sudoral, - la variation du poids, de la taille et de leur z-score, des autres paramètres spirométriques et des autres domaines du questionnaire CFQ-R.
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Le calcul de la taille de l'échantillon a été fait afin de pouvoir conclure à la fois sur le critère de jugement principal et sur le critère secondaire cliniquement pertinent, à savoir l'incidence des exacerbations. Un total de 220 patients par groupe permettait de détecter une différence intergroupe de la variation absolue du VEMS de 2,5 points avec un écart-type de 8%, une puissance de 90% et un risque alpha bilatéral de 0,05. Selon l'hypothèse d'une incidence de 0,5 exacerbation pendant les 24 semaines de l'étude dans le groupe placebo, cet effectif devait permettre de détecter une réduction de l'incidence des exacerbations de 40% avec une puissance</p>

¹⁴ Valeur documentée la plus récente avant l'administration de la 1^{ère} dose du traitement de l'étude.

¹⁵ Une exacerbation a été définie comme un nouvel événement ou une modification du traitement antibiotique pour au moins 4 des signes et symptômes suivants : majoration des expectorations ; apparition ou augmentation des hémoptysies ; augmentation de la toux ; augmentation de la dyspnée ; malaise, fatigue, ou léthargie ; fièvre supérieure à 38°C ; anorexie ou perte de poids ; douleurs ou sensibilité des sinus ; variation des sécrétions sinusales ; variations observées lors de l'examen clinique du thorax ; diminution de la capacité pulmonaire d'au moins 10% ou signes radiologiques d'infection pulmonaire.

¹⁶ Questionnaire de qualité de vie spécifique de la mucoviscidose et validé, complété par le patient ou les parents du patient, comportant des questions relatives aux symptômes respiratoires, digestifs, au caractère émotionnel et aux perceptions de l'état de santé. Le domaine respiratoire du questionnaire a été évalué sous forme de score, variant de 0 (pire état) à 100. Une augmentation du score traduit une amélioration de la qualité de vie. Dans le cas d'un état stable, une variation supérieure ou égale à 4 points par rapport à l'état initial est considérée comme cliniquement pertinente.

	d'environ 92% ou une réduction de 33% avec une puissance de 78%. Avec une hypothèse de 10% des patients perdus de vue, l'effectif a été porté à 490.
Méthode d'analyse des résultats	<p>Les analyses d'efficacité ont été réalisées en population FAS (<i>full analysis set</i>) constituée de l'ensemble des patients ayant été randomisés et ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude.</p> <p>Les analyses de la tolérance ont été réalisées en population d'analyse de la tolérance constituée de l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude.</p> <p>Le critère de jugement principal a été analysé en utilisant un modèle à effets mixtes pour mesures répétées (prise en compte de toutes les mesures du VEMS jusqu'à la semaine 24, y compris celles ayant pu être réalisées après l'arrêt du traitement de l'étude) incluant les effets fixes suivants : le traitement, la visite et l'interaction traitement-visite, le sexe, le groupe d'âge à l'inclusion (moins de 18 ans versus 18 ans ou plus), le VEMS initial en % de la valeur théorique et l'interaction VEMS initial-visite. Une structure de covariance non structurée a été utilisée pour modéliser les erreurs intra-sujets.</p> <p>Les critères secondaires ont été analysés selon une séquence hiérarchique. A l'exception de la comparaison de l'incidence des exacerbations ; pour laquelle une régression binomiale négative a été utilisée avec comme variable dépendante le nombre d'exacerbations jusqu'à la semaine 24 et comme covariables le traitement, le sexe, l'âge à l'inclusion (<18 vs ≥ 18 ans) et le VEMS initial ; l'analyse des critères secondaires principaux a été réalisée de la même manière que pour l'analyse du critère de jugement principal.</p>

Résultats :

Effectifs

Un total de 510 patients a été randomisé, parmi lesquels 509 ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude. Un taux de 93% des patients ont terminé les 24 semaines de l'étude. Un total de 18 patients (7,0%) du groupe placebo et 16 patients (6,4%) du groupe tezacaftor/ivacaftor ont arrêté le traitement, le plus souvent en raison de la survenue d'un événement indésirable (respectivement 8 et 7 patients) ou d'un refus du patient de poursuivre le traitement (5 patients dans chaque groupe). La majorité des patients (n=464, 91,2%) a poursuivi le traitement dans le cadre de l'étude de suivi (étude 110).

Tableau 1 : Effectifs des patients de l'étude

n (%)	Placebo	Tezacaftor/ivacaftor
Patients randomisés	259	251
Patients randomisés, non traités	1	0
Patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude et porteurs la mutation requise (FAS)	256	248
Population d'analyse de la tolérance	258*	251
Patients ayant terminé le traitement de l'étude	240 (93,0)	235 (93,6)
Patients ayant arrêté le traitement de l'étude prématurément	18 (7,0)	16 (6,4)
Patients ayant terminé l'étude	241 (93,4)	236 (94,0)
Patients ayant arrêté l'étude prématurément	17 (6,6)	15 (6,0)

* 1 patient n'a reçu aucune dose du traitement en raison d'une exacerbation survenue avant la visite du jour 1.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients étaient âgés en médiane de 25 ans dans les 2 groupes (moyenne de 26 ans dans le groupe placebo et de 27 ans dans le groupe tezacaftor/ivacaftor). Les caractéristiques de la maladie étaient comparables dans les 2 groupes avec un VEMS moyen en pourcentage de la valeur théorique de 60,4% dans le groupe placebo et de 59,6% dans le groupe tezacaftor/ivacaftor. La concentration moyenne en chlorures dans la sueur était de 100,5 mmol/l dans le groupe placebo et de 101,3 mmol/l dans le groupe tezacaftor/ivacaftor.

Près de 75% des patients avaient ou avaient eu pendant les 2 ans précédant l'inclusion dans l'étude des antécédents de colonisation par *Pseudomonas aeruginosa*.

Tableau 1 : Principales caractéristiques des patients (population FAS)

	Placebo n=256	Tezacaftor/ivacaftor n=248
Age (années)		
Moyenne (ET)	25,7 (9,5)	26,9 (11,2)
Médiane	25,0	25,0
Extrêmes	12 ; 61	12 ; 64
Patients âgés de 12 à < 18 ans, n (%)	58 (22,7)	58 (23,4)
Sexe, féminin, n (%)	125 (48,8)	121 (48,8)
Poids, kg		
Moyenne (ET)	58,9 (12,0)	58,1 (12,1)
Médiane	58,0	57,0
Extrêmes	33 ; 107	29 ; 93
z-score du poids*		
Moyenne (ET)	-0,47 (0,97)	-0,67 (0,96)
Médiane	-0,47	-0,57
Extrêmes	-2,76 ; 1,85	-3,33 ; 1,43
Indice de masse corporelle (IMC), kg/m ²		
Moyenne (ET)	21,1 (2,9)	21,0 (3,0)
Médiane	20,9	20,7
Extrêmes	14,5 ; 32,2	13,7 ; 30,0
z-score de l'IMC*		
Moyenne (ET)	-0,37 (0,83)	-0,58 (0,95)
Médiane	-0,32	-0,58
Extrêmes	-2,20 ; 1,87	-3,47 ; 1,35
VEMS en % de la valeur théorique		
Moyenne (ET)	60,4 (15,7)	59,6 (14,7)
Médiane	59,6	58,6
Extrêmes	27,8 ; 96,2	30,3 ; 91,1
Répartition		
<40%, n (%)	24 (9,4)	23 (9,3)
40% à < 70%, n (%)	152 (59,4)	157 (63,3)
70% à < 90%, n (%)	73 (28,5)	65 (26,2)
>90%, n (%)	7 (2,7)	2 (0,8)
Donnée non renseignée	0	1 (0,4)
Taux de chlorure sudoral (mmol/l)		
Moyenne (ET)	100,5 (10,2)	101,3 (10,9)
Médiane	102,0	101,3
Extrêmes	42,0 ; 125,5	38,5 ; 140,0

* : chez les patients âgés de moins de 20 ans pendant la période de pré-inclusion,

► Critère de jugement principal évalué par l'investigateur (Population FAS)

L'analyse en population FAS (full analysis set) a mis en évidence la supériorité de l'association tezacaftor/ivacaftor par rapport au placebo en termes de variation moyenne absolue par rapport à la valeur initiale du VEMS exprimé en % de la valeur théorique pendant 24 semaines : +3,4 points versus -0,6 soit une différence entre les 2 groupes de +4,0 points IC95% [3,1 ; 4,8], p<0,0001.

Tableau 2 : Variation absolue du VEMS en % de la valeur théorique jusqu'à la semaine 24 (population FAS)

	Placebo n=256	Tezacaftor/ivacaftor n=248
n	256	247
Moyenne initiale (ET)	60,4 (15,7)	59,6 (14,7)
Variation absolue jusqu'à la semaine 24, n	256	245
Moyenne* (erreur type)	-0,6 (0,3)	3,4 (0,3)
IC95%	-1,3 ; 0,0	2,7 ; 4,0
Différence intergroupes (IC95%)		4,0 (3,1 ; 4,8)
p versus placebo		<0,0001

* : méthode des moindres carrés

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués par l'investigateur

Variation relative du VEMS jusqu'à la 24^{ème} semaine de l'étude

La variation relative du VEMS exprimée en % de la valeur théorique jusqu'à la semaine 24 a été significativement plus importante dans le groupe tezacaftor/ivacaftor (+ 6,3%) que dans le groupe placebo (-0,5%) soit une différence de +6,8 points, IC 95% [5,3 ; 8,3], $p < 0,0001$.

Tableau 3 : Variation relative du VEMS exprimé en % de la valeur théorique jusqu'à la semaine 24 (population FAS)

	Placebo n=256	Tezacaftor/ivacaftor n=248
N	256	247
Moyenne initiale (ET)	60,4 (15,7)	59,6 (14,7)
Variation relative jusqu'à la semaine 24, n	256	245
Moyenne MMC* (erreur type)	-0,5 (0,6)	6,3 (0,6)
IC _{95%}	-1,7 ; 0,6	5,1 ; 7,4
Différence intergroupes (IC _{95%})		6,8 (5,3 ; 8,3)
p versus placebo		<0,0001

* : méthode des moindres carrés

Nombre d'exacerbations jusqu'à la 24^{ème} semaine de l'étude

L'incidence des exacerbations¹⁷ a été significativement moins élevée dans le groupe tezacaftor/ivacaftor (0,64 par an) que le groupe placebo (0,99 par an), soit un rapport de 0,65 (IC95% [0,48 ; 0,88], $p = 0,0054$).

Tableau 4 : Fréquence des exacerbations jusqu'à la semaine 24 de l'étude (population FAS)

	Placebo n=256	Tezacaftor/ivacaftor n=248
Nombre de patients avec une exacerbation, n (%)	88 (34,4)	62 (25,0)
Nombre de jours (années) d'étude	42 452 (126,4)	41 069 (122,2)
Nombre d'exacerbations (incidence annuelle brute)	122 (0,97)	78 (0,64)
Incidence annuelle estimée	0,99	0,64
Rapport (IC _{95%})		0,65 (0,48 ; 0,88)
p versus placebo		0,0054

Variation absolue de l'indice de masse corporelle (IMC) à la semaine 24

A la semaine 24, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence sur l'IMC entre les 2 groupes : variation de 0,18 kg/m² dans le groupe tezacaftor/ivacaftor versus 0,12 kg/m² dans le groupe placebo (différence de 0,06 kg/m², IC95% [-0,08 ; 0,19], NS), l'analyse séquentielle hiérarchique a donc été interrompue.

► Critères de jugement secondaires exploratoires évalués par l'investigateur

Délai de survenue d'une 1^{ère} exacerbation : une réduction du risque de 1^{ère} exacerbation pulmonaire a été observée dans le groupe tezacaftor/ivacaftor par rapport au groupe placebo, avec un hazard ratio de 0,64 (IC95% [0,64 ; 0,88]).

Variation du taux de chlorure sudoral : pendant les 24 semaines, la variation moyenne absolue du taux de chlorure sudoral a été de +0,2 dans le groupe placebo et -9,9 mmol/L dans le groupe tezacaftor/ivacaftor, soit une différence de -10,1 mmol/L (% [-11,4 ; -8,8]).

Variation du poids : une augmentation du poids a été observée dans les 2 groupes de traitement : placebo : +0,6 kg, tezacaftor/ivacaftor : +0,7 kg.

¹⁷ Les exacerbations ont été analysées par un modèle de régression binomiale négative.

8.1.2 Chez les patients hétérozygotes porteurs d'une mutation *F508del* du gène *CFTR* et d'une mutation associée à une activité résiduelle, étude 108 (EXPAND)

Référence	Étude 108 ou VX14-661-108 ([NCT02392234] ou EXPAND)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02392234
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'association tezacaftor/ivacaftor chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> et porteurs d'une autre mutation du gène <i>CFTR</i> associée à une activité résiduelle.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, en double aveugle, étude croisée, comparant 3 traitements (l'association tezacaftor/ivacaftor, l'ivacaftor en monothérapie et le placebo). La randomisation était stratifiée selon l'âge à l'inclusion (moins de 18 ans versus 18 ans et plus), le VEMS (moins de 70% versus $\geq 70\%$) et le type de mutation associée à une activité résiduelle (mutations du site d'épissage de classe V versus mutations associées à une activité résiduelles de classes II à IV).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : mars 2015 à février 2017 Etude conduite dans 81 centres dans 10 pays (dont 8 centres en France ont randomisé 23 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients des deux sexes, âgés de 12 ans et plus, - Hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> et porteurs d'une autre mutation du gène <i>CFTR</i> à l'origine d'une fonction résiduelle : 2789+5G->A, 3272-26A->G, 3849+10kbC->T, A455E, D1152H, P67L, E831X, S945L, 711+3A->G, D579G, L206W, R1070W, R117C, R352Q, S977F, E56K, R74W, D110E, D110H, E193K, R347H, F1074L, D1270N, F1052V et K1060T. - Avec l'un des 2 critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> o taux de chlorures sudoral ≥ 60 mmol/L, o taux de chlorure sudoral < 60 mmol/L, avec une maladie chronique sinopulmonaire documentée avec au moins l'une des manifestations suivantes : <ul style="list-style-type: none"> ▪ colonisation/infection persistante par un germe typique de la mucoviscidose, ▪ toux et expectoration chroniques, ▪ anomalies radiographiques pulmonaires persistantes, ▪ polypes nasaux, sinusite chronique, anomalies des sinus paranasaux confirmées par radiographie ou tomodensitométrie - VEMS entre 40 et 90% de la valeur théorique ajustée sur l'âge, le sexe et la taille selon les équations de Wang ou d'Hankinson, - Maladie stable.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Co-morbidité susceptible d'avoir un impact sur les évaluations ou d'augmenter les risques du traitement, - Au moins une des anomalies biologiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> o Hémoglobine < 10 g/dl, o Anomalie de la fonction hépatique définie par au moins 2 des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aspartate aminotransférase (ASAT) ≥ 3 x LSN, ▪ Alanine aminotransférase (ALAT) ≥ 3 x LSN, ▪ Gamma-glutamyl-transférase (GGT) ≥ 3 x LSN, ▪ Phosphatases alcalines (PAL) ≥ 3 x LSN, ▪ Bilirubine totale ≥ 2 x LSN, o ASAT ou ALAT > 5 x LSN, o Altération de la fonction rénale définie par un débit de filtration glomérulaire ≤ 50 ml/min/1,73m² (calculé selon l'équation MDRD) chez les patients âgés de 18 ans et plus et ≤ 45 ml/min/1,73m² (formule de Counahan-Baratt) chez les patients âgés de 12 à 17 ans, - Infection aiguë des voies respiratoires supérieures ou inférieures, ou modification des traitements de la maladie pulmonaire (incluant les antibiotiques) pendant les 28 jours précédant la 1^{ère} administration du traitement de l'étude, - QTc > 450 msec à l'électrocardiogramme pendant la phase de pré-inclusion,

	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de greffe hématologique ou d'organe, - Colonisation par un germe associé à un déclin rapide de la fonction pulmonaire.
Schéma de l'étude	<p>Après une période de pré-sélection de 28 jours, les patients étaient randomisés pour être traités pendant 2 périodes de traitement, chacune d'une durée de 8 semaines, séparées par une période de sevrage de 8 semaines. En fin de suivi, les patients étaient revus 28 jours après la prise de la dernière dose du traitement de l'étude.</p> <p>Six séquences de traitement ont été étudiées (randomisation 1 :1 :1 :1 :1 :1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tezacaftor/ivacaftor puis placebo - Placebo puis tezacaftor/ivacaftor - Ivacaftor puis placebo - Placebo puis ivacaftor - Tezacaftor/ivacaftor puis ivacaftor - Ivacaftor puis tezacaftor/ivacaftor. <p>A la fin de l'étude, les patients pouvaient poursuivre le traitement dans le cadre de l'étude d'extension (étude 110).</p>
Traitements étudiés	<p>Les traitements étudiés étaient les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe tezacaftor/ivacaftor</u> : tezacaftor 100 mg/ ivacaftor 150 mg : 1 comprimé le matin et ivacaftor 150 mg : 1 comprimé le soir, - <u>Groupe ivacaftor</u> : ivacaftor 150 mg, 1 comprimé matin et soir - <u>Groupe placebo</u> : 1 comprimé matin et soir. <p>Pendant toute la durée de l'étude, les patients devaient poursuivre leur traitement antérieur de la mucoviscidose, à doses stables.</p>
Critère de jugement principal	<p>Variation absolue du VEMS exprimé en pourcentage de sa valeur théorique (moyenne des valeurs mesurées à la semaine 4 et à la semaine 8) par rapport à sa valeur initiale, pendant les 2 périodes de traitement analysée sur la population FAS.</p>
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critère de jugement clé hiérarchisé évalué par le patient et ses parents pour les patients âgés de 12 et 13 ans à l'inclusion</u> :</p> <p>Variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R (moyenne des valeurs mesurées à la semaine 4 et à la semaine 8) par rapport à sa valeur initiale pendant les 2 périodes de traitement.</p> <p><u>Autres critères de jugement secondaires exploratoires</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - variation relative du VEMS, - variation du taux de chlorure sudoral. <p>L'incidence des exacerbations était évaluée en tant qu'autre critère de jugement exploratoire.</p>
Taille de l'échantillon	<p>Un effectif de 30 patients par période a été calculé sur les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un écart-type de 7 points de pourcentage du VEMS (critère de jugement principal), - une puissance de 90%, - une différence entre tezacaftor/ivacaftor et placebo de 3 points de %, - un risque alpha bilatéral de 0,05. <p>Compte-tenu de la procédure d'analyse séquentielle hiérarchique, cet effectif devait pouvoir permettre de conclure avec une puissance de 85%, à la supériorité de l'ivacaftor par rapport au placebo avec l'hypothèse que cette différence serait de 3</p>

	points de %. Cet effectif a été porté à 34 patients par séquence (soit 204 au total) pour tenir compte d'une sortie d'étude pour 10% des patients.
Méthode d'analyse des résultats	<p>Les analyses d'efficacité ont été réalisées en population FAS (<i>full analysis set</i>) constituée de l'ensemble des patients porteurs des mutations étudiées ayant été randomisés et ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude.</p> <p>Les analyses de la tolérance ont été réalisées en population d'analyse de la tolérance constituée de l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude.</p> <p>Compte-tenu des séquences de traitements, 3 comparaisons étaient possibles : l'association tezacaftor/ivacaftor versus placebo, ivacaftor versus placebo et l'association tezacaftor/ivacaftor versus ivacaftor. La stratégie d'analyse ne prévoyait pas d'étudier la comparaison tezacaftor/ivacaftor à l'ivacaftor.</p> <p>Afin de contrôler l'inflation du risque alpha liée aux comparaisons multiples et aux deux traitements actifs étudiés, une analyse séquentielle hiérarchique a été prévue : pour un critère donné, la comparaison de l'ivacaftor au placebo ne pouvait être réalisée que si la supériorité de l'association tezacaftor/ivacaftor par rapport au placebo était démontrée.</p>

Résultats :

► Effectifs

Période 1 : un total de 248 patients a été randomisé, dont 246 ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude pendant la période 1 (placebo : 81 patients, ivacaftor : 81 patients, tezacaftor/ivacaftor : 84 patients). Un patient randomisé dans le groupe placebo et 1 patient randomisé dans le groupe ivacaftor n'ont pas été traités.

Période 2 : un total de 81 patients a été traité par placebo, 76 par ivacaftor et 78 par tezacaftor/ivacaftor.

En globalisant les 2 périodes, 162 patients ont été traités par placebo, 157 par ivacaftor et 162 par l'association tezacaftor/ivacaftor.

La population d'analyse de la tolérance comportait 246 patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude. La population FAS comportait 244 patients après non-inclusion de 2 patients qui n'avaient pas les mutations requises.

Deux cent trente-quatre (234) des 246 patients ayant reçu au moins une dose du traitement, soit 95,1%, ont terminé les 2 périodes de traitement et 11 patients (placebo : 6, ivacaftor : 3, tezacaftor/ivacaftor : 2) ont interrompu l'étude de façon prématurée (1 patient supplémentaire a terminé la période 1, mais n'a pas reçu le traitement de la période 2 mais a toutefois complété toutes les visites). Un total de 227 patients (92,3%) a poursuivi le traitement dans le cadre de l'étude de suivi (étude 110).

Tableau 5 : Effectifs des patients de l'étude

n (%)	Placebo	Ivacaftor	Tezacaftor/ ivacaftor
Patients randomisés	165	164	167
Population FAS	161	156	161
Population d'analyse de la tolérance	162	157	162
Période 1			
Population FAS	80	81	83
Population d'analyse de la tolérance	81	81	84
Patients ayant terminé le traitement	79 (97,5)	81 (100)	83 (98,8)
Patients ayant arrêté le traitement prématurément	2 (2,5)	0	1 (1,2)
Événement indésirable	1 (1,2)	0	0
Mauvaise observance	1 (1,2)	0	0
Grossesse	0	0	1 (1,2)
Patients ayant arrêté l'étude prématurément	6 (7,4)	2 (2,5)	2 (2,4)
Événement indésirable	2 (2,5)	1 (1,2)	0
Retrait du consentement	2 (2,5)	0	0
Perdu de vue	1 (1,2)	0	0
Mauvaise observance	1 (1,2)	1 (1,2)	1 (1,2)

n (%)	Placebo	Ivacaftor	Tezacaftor/ ivacaftor
Autre motif	0	0	1 (1,2)
Période 2			
Population FAS	81	75	78
Population d'analyse de la tolérance	81	76	78
Patients ayant terminé le traitement	81 (100)	75 (98,7)	78 (100)
Patients ayant arrêté le traitement prématurément	0	1 (1,3)	0
Événement indésirable	0	1 (1,3)	0
Patients ayant arrêté l'étude prématurément	0	1 (1,3)	0
Événement indésirable	0	1 (1,3)	0

▮ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les 3 groupes de traitement. Les patients étaient âgés en moyenne de 32,6 à 36,3 ans, 13 à 14% d'entre eux étaient âgés de 12 à 17 ans. Le VEMS moyen variait de 61,8 à 62,8% de sa valeur théorique. La concentration moyenne de chlorures dans la sueur était de 64 à 75 mmol/L selon les groupes.

Tableau 6 : Caractéristiques des patients de l'étude (population FAS)

	Placebo n=80	Ivacaftor n=81	Tezacaftor/ivacaftor n=83
Age (années)			
Moyenne (ET)	32,6 (13,9)	36,3 (15,2)	35,6 (13,5)
Médiane	30,0	39,0	35,0
Extrêmes	12-72	12-69	12-68
Patients âgés de 12 à < 18 ans, n(%)	11 (13,8)	12 (14,8)	11 (13,3)
Sexe, féminin, n (%)	46 (57,5)	40 (49,4)	48 (57,8)
Race, caucasien, n (%)	77 (96,3)	81 (100)	80 (96,4)
Type de mutation associée à une activité résiduelle, n (%)			
Mutations du site d'épissage de classe V	48 (60,0)	48 (59,3)	50 (60,2)
Mutations associées à une activité résiduelles de classes II à IV	32 (40,0)	33 (40,7)	33 (39,8)
Poids, kg			
Moyenne (ET)	69,7 (16,7)	71,1 (18,9)	67,7 (16,5)
Médiane	67,5	69,0	67,0
Extrêmes	42-112	40-157	43-127
Indice de masse corporelle (IMC), kg/m ²			
Moyenne (ET)	24,6 (5,0)	24,5 (5,5)	23,6 (4,6)
Médiane	23,7	23,9	22,5
Extrêmes	15,6-37,0	15,2-49,7	16,2-42,4
Taux de chlorure sudoral (mmol/l)			
Moyenne (ET)	70,7 (24,0)	74,9 (24,3)	64,1 (28,9)
Médiane	74,0	82,0	66,0
Extrêmes	19,0-135,0	11,0-112,5	12,5-119,0
VEMS en % de la valeur théorique			
Moyenne (ET)	62,1 (14,0)	62,8 (14,6)	61,8 (14,9)
Médiane	61,6	62,9	60,8
Extrêmes	35,1-93,5	35,0-92,9	34,6-91,4
Répartition			
<40%, n (%)	6 (7,5)	8 (9,9)	8 (9,6)
40% à < 70%, n (%)	48 (60,0)	46 (56,8)	48 (57,8)
70% à ≤ 90%, n (%)	25 (31,3)	26 (32,1)	25 (30,1)
>90%, n (%)	1 (1,3)	1 (1,2)	2 (2,4)

▮ Critère de jugement principal évalué par l'investigateur (population FAS)

Une différence statistiquement significative en faveur de l'association tezacaftor/ivacaftor par rapport au placebo a été mise en évidence sur la variation du VEMS exprimé en pourcentage de sa valeur théorique à la semaine 4 et à la semaine 8 : +6,5 points IC95% [5,6 ; 7,3] versus -0,3 IC95% [-1,2 ; 0,6]), différence de 6,8 IC95% [5,7 ; 7,8]), p < 0,0001.

Tableau 7 : Variation absolue du VEMS exprimé en % de la valeur théorique, moyenne des valeurs observées aux semaines 4 et 8 (population FAS)

	Placebo n=161	Tezacaftor/ivacaftor n=161
Valeur initiale, n	161	161
VEMS moyen initial en % de sa valeur théorique (ET)	62,2 (14,3)	62,1 (14,7)
Variation absolue du VEMS*, n	160	159
Moyenne MMC* (erreur type)	-0,3 (0,5)	6,5 (0,4)
IC95%	-1,2 ; 0,6	5,6 ; 7,3
p intra-groupe	NS	<0,0001
Différence versus placebo (IC _{95%})	--	6,8 (5,7 ; 7,8)
p versus placebo	--	<0,0001

* : moyenne des semaines 4 et 8

► Critères de jugement secondaires exploratoires évalués par l'investigateur

L'amélioration relative du VEMS (moyenne des valeurs observées aux semaines 4 et 8), exprimée en pourcentage de sa valeur théorique, a été de 11,2% IC95% [9,7 ; 12,7] dans le groupe tezacaftor/ivacaftor et de -0,2 IC95% [-1,7, 1,4] dans le groupe placebo soit une différence par rapport au placebo de 11,4% IC95% [9,6 ; 13,2].

Le taux de chlorure sudoral (moyenne des valeurs observées à la semaine 4 et à la semaine 8) a diminué de -9,9 mmol/L, IC95% [-11,8 ; -8,0] dans le groupe tezacaftor/ivacaftor et de -0,4 mmol/L, IC95% [-2,3 ; 1,5] dans le groupe placebo, soit une différence par rapport au placebo de -9,5 mmol/L (IC95% [-11,7 ; -7,3]).

► Autre critère de jugement exploratoire évalué par l'investigateur

L'incidence des exacerbations a mis en évidence un total de 18 patients traités par placebo versus 11 patients traités par tezacaftor/ ivacaftor qui ont eu 1 exacerbation pendant le traitement, et 1 patient du groupe placebo en a eu 2. L'incidence annuelle a été estimée à 0,63 pendant le traitement par placebo, 0,34 pendant le traitement par tezacaftor/ivacaftor (soit un rapport versus placebo de 0,54 ; IC95% [0,26 ; 1,13]). Compte-tenu de la durée des séquences de traitement et de la largeur des intervalles de confiance, ces résultats sont à interpréter avec prudence.

Tableau 8 : Nombre d'exacerbations (population FAS)

	Placebo n=161	Tezacaftor/ivacaftor n=161
Nombre de patients ayant eu une exacerbation, n (%)	19 (11,8)	11 (6,8)
Nombre de jours de traitement (années)	10 268 (30,6)	10 378 (30,9)
Nombre d'exacerbations (incidence annuelle)	20 (0,65)	11 (0,36)
Incidence annuelle estimée*	0,63	0,34
Rapport versus placebo (IC _{95%})	--	0,54 (0,26 ; 1,13)
p versus placebo	--	0,1031

* : modèle linéaire mixte généralisé avec le traitement, la séquence, le VEMS initial comme effets fixes et le patient comme effet aléatoire.

8.1.3 Etude d'extension

Référence	Etude VX14-661-110 ou étude 110
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02565914
Objectif principal de l'étude	Evaluer la tolérance à plus long terme et l'efficacité de l'association tezacaftor/ivacaftor
Type de l'étude	Etude multicentrique, de phase III, non comparative, d'extension, en ouvert, chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> , ayant participé aux études avec l'association tezacaftor/ivacaftor.

Date et durée de l'étude	Cette étude comporte 3 parties successives (A, B et C) d'une durée d'environ 96 semaines chacune. La partie A est terminée, les parties B et C sont encore en cours. Partie A : 1 ^{er} patient (signature du consentement) : 31 août 2015 Analyse finale : dernière visite du dernier patient : 31 mai 2019. Clôture de la base pour l'analyse finale : 26 juin 2019
Principaux critères d'inclusion	Patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> , ayant terminé la phase en double aveugle des études évaluant l'association tezacaftor/ivacaftor : étude 103 de recherche de dose, études 106 et 108, études 107 et 109 arrêtées prématurément et étude 111 ¹⁸ .
Principaux critères de non inclusion	Sans objet.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation.	Sans objet.
Traitements étudiés	Les patients étaient traités par tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg, 1 comprimé, le matin et ivacaftor 150 mg, 1 comprimé le soir. Cette étude comportait une cohorte de patients traités par l'association tezacaftor/ivacaftor et une cohorte observationnelle constituée de patients non traités par tezacaftor/ivacaftor.
Critère de jugement principal	Tolérance. Critères de jugement d'efficacité : épreuves fonctionnelles respiratoires, le poids, la taille, l'IMC, le CFQ-R, l'échelle SF-12 ¹⁹ , les événements respiratoires (notamment les exacerbations).
Critères de jugement secondaires	Sans objet.
Taille de l'échantillon	Il était attendu jusqu'à 1 375 patients : 40 de l'étude 103, 490 de l'étude 106, 300 de l'étude 107, 300 de l'étude 108, 200 de l'étude 109 et 45 de l'étude 111.
Méthode d'analyse des résultats	Les critères d'efficacité (sauf les exacerbations) ont été étudiés principalement dans deux cohortes, séparément selon que les patients avaient été antérieurement traités dans le cadre de l'étude 106 (patients homozygotes) ou 108 (patients hétérozygotes).

Résultats :

Les résultats correspondent à l'analyse finale de la partie A après 96 semaines de traitement par tezacaftor/ivacaftor, à la date de clôture de la base (26 juin 2019).

► Effectifs

A la date de clôture de la base, 1 044 patients avaient été inclus et 1 042 avaient reçu au moins une dose du traitement. Les patients avaient été traités en moyenne pendant 76,0 semaines et 90,2 semaines en n'incluant pas les patients issus des études 107 et 109 dont le traitement a été arrêté de façon prématurée. Un total de 359 patients (34,5%) a arrêté prématurément le traitement de l'étude, il s'agissait le plus souvent de patients issus des études 107 et 109 (253 patients, 24,3%), arrêtées prématurément. Peu de patients ont arrêté le traitement en raison de la survenue d'un événement indésirable (24 patients, 2,3%).

► Critères de jugement évalués par l'investigateur

Dans la cohorte totale 106/110, l'incidence annuelle des exacerbations a été de 0,72 dont 0,23 pour celles nécessitant une hospitalisation et 0,35 pour celles nécessitant un traitement par antibiotiques IV. Ces incidences ont été proches de celles observées chez les patients traités par tezacaftor/ivacaftor pendant l'étude 106 (respectivement 0,64, 0,22 et 0,29). Dans la cohorte totale 108/110, l'incidence annuelle des exacerbations a été de 0,31, et de 0,07 pour celles nécessitant une hospitalisation et de 0,08 pour celles nécessitant un traitement par antibiotiques IV.

¹⁸ Un total de 34 patients a été randomisés dans cette étude : 7 dans le groupe placebo et 27 dans le groupe tezacaftor/ivacaftor.

¹⁹ Le test SF-12 est une version abrégée du « Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey » (SF-36) et comporte 12 questions sur les 36. Il permet de calculer deux scores : un score de qualité de vie mentale et un score de qualité de vie physique.

Les résultats de l'étude d'extension ouverte à 96 semaines ont suggéré un maintien de l'efficacité sur le VEMS.

8.1.4 Comparaison indirecte non publiée

La comparaison indirecte a pris en compte toutes les études de phase III ayant évalué les associations tezacaftor/ivacaftor et lumacaftor/ivacaftor, à savoir l'étude EVOLVE (étude 106) pour l'association tezacaftor/ivacaftor et les 2 études TRAFFIC et TRANSPORT pour l'association lumacaftor/ivacaftor. Toutes ces études ont évalué les patients après 24 semaines de traitement. A noter que les études TRAFFIC et TRANSPORT comportaient un groupe traité à une posologie différente de celle ayant l'AMM, ce groupe n'a donc pas été retenu pour la comparaison indirecte.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients de l'étude EVOLVE et des études TRAFFIC/TRANSPORT étaient comparables, en dehors d'un pourcentage plus important de patients européens inclus dans l'étude EVOLVE.

Tableau 90 : Principales caractéristiques des patients des études EVOLVE et TRAFFIC/TRANSPORT

	Groupe placebo EVOLVE [n=256] / placebo TRAFFIC/TRANSPORT [n=371]	Groupe tezacaftor/ivacaftor EVOLVE [n=248] / lumacaftor/ivacaftor TRAFFIC/TRANSPORT [n=369]
Age moyen à l'inclusion, ans	25,7 / 25,4	26,9 / 25,3
% de femmes	49% / 49%	49% / 49%
VEMS* initial, moyenne	60,4 / 60,4	59,6 / 60,5
% de patients présentant un VEMS:		
<40%	9% / 8%	9% / 8%
≥40 à <70 %	59% / 64%	63% / 63%
≥70 à ≤90 %	29% / 26%	26% / 27%
>90 %	3% / 1%	1% / 1%
IMC initial (kg/m ²), moyenne	21,1 / 21,0	21,0 / 21,5
Diabète, % de patients	31,6% / 28,4%	32,3% / 30,9%
% de patients infectés par <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	71,1% / 74,3%	74,6% / 77,5%
Score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R, moyenne	69,9 / 68,8	70,1 / 68,3
Traitements concomitants, %		
Dornase alfa	72,3% / 75,7%	66,5% / 74,0%
Antibiotiques inhalés	62,5% / 69,5%	54,8% / 61,0%
Bronchodilatateurs inhalés	91,4% / 92,2%	89,1% / 92,1%
Solution saline inhalée	52,0% / 59,2%	50,8% / 61,5%
Corticoïdes inhalés	63,3% / 59,2%	56,0% / 57,7%
Région géographique		
Amérique du Nord	26,6% / 59,5%	23,8% / 54,7%
Europe	73,4% / 32,7%	76,2% / 36,3%
Australie	NA / 7,8%	NA / 8,9%

* : en % de la valeur théorique

A la semaine 24, il a été mis en évidence la supériorité des deux traitements sur le VEMS (exprimé en % de la valeur théorique) par rapport au placebo. La comparaison indirecte a suggéré une amélioration du VEMS à la semaine 24 plus importante, 2,3 points de pourcentage (IC95% [0,6 ; 3,9], p=0,0079) chez les patients traités par tezacaftor/ivacaftor que chez les patients traités par lumacaftor/ivacaftor.

Tableau 11 : Variation absolue du VEMS exprimé en % de la valeur théorique à la semaine 24 des études (modèle à effets mixtes pour mesures répétées)

	EVOLVE		TRAFFIC & TRANSPORT	
	Tezacaftor /ivacaftor N = 248	Placebo N = 256	Lumacaftor /ivacaftor N = 369	Placebo N = 371
VEMS* initial, moyenne (ET)	59,6 (14,7)	60,4 (15,7)	60,5 (14,1)	60,4 (13,8)
Variation moyenne, MC (ES)	3,5 (0,5)	-1,3 (0,5)	2,2 (0,4)	-0,4 (0,4)
<i>p</i> intragroupe	<0,001	0,0037	<0,0001	0,3494
Différence versus placebo (ES) (IC _{95%})	4,8 (0,6) (3,6 ; 6,0)	-	2,6 (0,6) (1,4 ; 3,7)	-
<i>p</i> versus placebo	<0,0001	-	<0,0001	-
Différence SYMKEVI versus ORKAMBI (IC _{95%})	2,3 (0,6 ; 3,9)	-	-	-
<i>p</i> versus ORKAMBI	0,0079	-	-	-

* en % de sa valeur théorique, MC : méthode des moindres carrés, ET : écart type, ES : erreur type

Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les 2 traitements en termes d'exacerbations pulmonaires, d'incidence des exacerbations ayant nécessité une antibiothérapie IV et/ou une hospitalisation, de variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R à la semaine 24, et de variation absolue de l'IMC à la semaine 24.

08.2 Qualité de vie

Chez les patients atteints de mucoviscidose **homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR**, l'étude VX14-661-106 ([NCT02347657], étude 106 ou EVOLVE¹⁰ a analysé des domaines non respiratoires du questionnaire CFQ-R dont les résultats exploratoires suggèrent une amélioration en faveur du traitement par tezacaftor/ivacaftor pour les domaines fonctionnement physique, poids du traitement, perception de la santé et vitalité, de plus en l'absence de définition de la différence minimale cliniquement pertinente, ces résultats sont difficiles à interpréter.

De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, les résultats ne seront pas décrits dans la mesure où :

- aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole,
- aucun objectif n'a été pré-spécifié au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes dans la population d'intérêt n'ont pas été discutées *a priori*.

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

Chez les patients **hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation associée à une activité résiduelle**, dans l'étude 108, le critère de jugement secondaire hiérarchisé évalué par l'investigateur a mis en évidence une amélioration cliniquement pertinente dans le groupe tezacaftor/ivacaftor sur le score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R (moyenne des valeurs observées à la semaine 4 et à la semaine 8) de 10,1 points IC95% [8,2, 12,1] dans le groupe tezacaftor/ivacaftor versus une variation de -1,0, IC95% [-2,9 ; 1,0] dans le groupe placebo, soit une différence par rapport au placebo de 11,1 IC95% [8,7 ; 13,6], *p* <0,0001.

Tableau 10 : Variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R, moyenne des valeurs observées aux semaines 4 et 8 (population FAS)

	Placebo n=161	Tezacaftor/ivacaftor n=161
Valeur initiale, n	161	161
Score moyen initial (ET)	68,7 (18,3)	68,2 (17,5)
Variation absolue, moyenne des semaines 4 et 8, n	160	161

Moyenne MMC* (erreur type)	-1,0 (1,0)	10,1 (1,0)
IC _{95%}	-2,9 ; 1,0	8,2 ; 12,1
p intra-groupe	0,3265	<0,0001
Différence versus placebo (IC _{95%})	--	11,1 (8,7 ; 13,6)
p versus placebo	--	<0,0001

Une amélioration cliniquement pertinente, c'est-à-dire d'au moins 4 points, a été observée chez 32,9% des patients du groupe placebo versus 65,2% des patients du groupe tezacaftor/ivacaftor. L'analyse des différents domaines du questionnaire CFQ-R a suggéré une amélioration en faveur du traitement par tezacaftor/ivacaftor de la majorité des domaines, à l'exception des domaines image corporelle, problèmes alimentaires et symptômes digestifs. En l'absence de définition de la différence minimale cliniquement pertinente, ces résultats sont difficiles à interpréter.

Aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats issus de la phase de suivi en ouvert (étude 110) en raison de son caractère ouvert.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Données issues des études de phase III

L'analyse de la tolérance repose sur l'analyse combinée des 3 études de phase III en double aveugle versus placebo, à savoir les études 106 et 108 (groupes tezacaftor/ivacaftor et placebo) et l'étude 107 interrompue prématurément, complétée par les données à plus long terme (96 semaines) observées pendant l'étude d'extension (110).

Un total de 496 patients ont reçu au moins une dose de l'association tezacaftor/ivacaftor et 505 un placebo ; la durée moyenne de traitement était de 16 semaines dans les deux groupes (médiane 13 semaines). Pendant l'étude d'extension en ouvert (étude 110), 1 042 patients ont été traités par tezacaftor/ivacaftor. La durée moyenne de traitement pendant la seule étude 110 (sans tenir compte des études initiales) était de 76 semaines (médiane 95,9 semaines).

Une majorité de patients ont rapporté au moins un EI : tezacaftor/ivacaftor 82,3% versus 86,9% placebo. Ces EI étaient graves chez respectivement 10,1% et 14,9% des patients. Aucun décès n'est survenu pendant les études. Un EI a entraîné l'arrêt du traitement chez seulement 22 patients (2,1%).

Les EI les plus fréquents (chez au moins 15% des patients) étaient du type exacerbations pulmonaires infectieuses de la mucoviscidose (placebo : 30,3%, tezacaftor/ivacaftor : 23,6%) ou de la toux (placebo : 27,9%, tezacaftor/ivacaftor : 21,8%).

Les EI plus fréquemment observés dans le groupe tezacaftor/ivacaftor que dans le groupe placebo étaient les céphalées (13,7% versus 11,3%), les rhino-pharyngites (11,5% versus 9,7%) et les nausées (7,7% versus 6,7%).

Pendant la phase d'extension, les EI les plus fréquents ont été les exacerbations pulmonaires infectieuses de la mucoviscidose chez 52,7% des patients et de la toux chez 35,9% des patients.

Dans le groupe tezacaftor/ivacaftor, les EI jugés liés au traitement observés chez au moins 2% des patients ont été des augmentations de la créatinine phosphokinase (13 patients, 2,6%), des augmentations des crachats (12 patients, 2,4%) et des nausées (10 patients, 2,0%). Dans le groupe placebo, il s'agissait de fatigue (15 patients, 3,0%), d'exacerbations pulmonaires de la mucoviscidose et d'augmentations des crachats (12 patients chacun, 2,4%), d'augmentations de la créatinine phosphokinase et des ASAT (11 patients chacun, 2,2%), et d'augmentations des ALAT et d'hémoptyxies (10 patients chacun, 2,0%).

8.3.1.2 Données issues de l'étude chez les patients ayant arrêté le traitement par ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor)

Cette étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo a évalué l'efficacité et la tolérance sur la fonction pulmonaire de l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour

la mutation *F508del* du gène CFTR ayant arrêté un traitement par ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) en raison de symptômes respiratoires jugés liés au traitement. Les patients inclus étaient stables et avaient un VEMS entre 25% et 90% de la valeur théorique. Ils avaient arrêté le traitement par ORKAMBI, avec au moins un signe ou symptôme respiratoire jugé lié au traitement. Les patients étaient randomisés entre 2 groupes : placebo et l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor). La durée de l'étude était de 8 semaines. Le critère de jugement principal était l'incidence des événements indésirables respiratoires.

Un total de 98 patients ont été randomisés : 51 dans le groupe tezacaftor/ivacaftor et 47 dans le groupe placebo. Un patient du groupe tezacaftor/ivacaftor n'a pas reçu le traitement de l'étude. Parmi les 97 patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude, 94 (96,9%) ont terminé l'étude. A l'inclusion, le VEMS moyen était de respectivement 1,56 et 1,65 litre, et en % de la valeur théorique de respectivement 45% et 48%, et respectivement 54% et 45% des patients présentaient un VEMS < 40%. La durée moyenne d'exposition au traitement de l'étude a été de 7,9 semaines dans le groupe placebo et de 7,7 semaines dans le groupe tezacaftor/ivacaftor.

Les résultats sur le critère de jugement principal ont mis en évidence un total de 7 patients (14,0%) du groupe tezacaftor/ivacaftor et 10 patients (21,3%) du groupe placebo qui ont eu au moins un EI respiratoire, il s'agissait le plus souvent d'une dyspnée (5 patients dans chaque groupe). La majorité de ces événements étaient observés pendant les 4 premières semaines de traitement.

Ces EI respiratoires étaient jugés liés au traitement chez 4 patients du groupe placebo (8,5%) et 1 patient du groupe tezacaftor/ivacaftor (2,0%), aucun n'a été grave, aucun n'a entraîné l'arrêt du traitement.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

8.3.2.1 KALYDECO (ivacaftor)

Risques importants identifiés	
Risques importants potentiels	- Toxicité hépatique - Association aux inducteurs ou inhibiteurs puissants du CYP3A - Cataracte
Informations manquantes	- Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante - Utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans

8.3.2.2 SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor)

Risques importants identifiés	
Risques importants potentiels	- Toxicité hépatique - Association aux inducteurs ou inhibiteurs puissants du CYP3A - Cataracte
Informations manquantes	- Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante - Sécurité à long terme - Utilisation chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée à sévère - Utilisation chez les patients dont le VEMS est < 40% de la valeur théorique

8.3.3 Données issues des PSUR

L'association tezacaftor/ivacaftor a l'AMM depuis le 12 février 2018 aux Etats-Unis ainsi qu'au Canada et en Australie, dans l'indication des patients homozygotes pour la mutation *F508del* ou qui sont hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une des mutations du gène CFTR dont la liste peut varier d'une région à l'autre. Le laboratoire a fourni le PSUR couvrant la période du 12 février 2018 au 11 février 2019 qui ne met pas en évidence de nouveau signal.

8.3.4 Données issues du RCP

8.3.4.1 KALYDECO (ivacaftor)

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients âgés de 6 ans et plus ayant reçu l'ivacaftor dans l'ensemble des études de phase III contrôlées contre placebo d'une durée de 48 semaines, et dont l'incidence était entre 3 % et 9 % plus élevée que dans le groupe placebo, étaient : céphalées (23,9 %), douleur oropharyngée (22,0 %), infections des voies respiratoires supérieures (22,0 %), congestion nasale (20,2 %), douleur abdominale (15,6 %), rhinopharyngite (14,7 %), diarrhée (12,8 %), sensations vertigineuses (9,2 %), rash cutané (12,8 %) et contamination bactérienne de l'expectoration (12,8 %). Des augmentations des transaminases ont été observées chez 12,8 % des patients traités par l'ivacaftor contre 11,5 % des patients recevant le placebo.

Chez les patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, les effets indésirables les plus fréquents étaient : congestion nasale (26,5 %), infections des voies respiratoires supérieures (23,5 %), augmentations des transaminases (14,7 %), rash cutané (11,8 %) et contamination bactérienne de l'expectoration (11,8 %).

Les effets indésirables graves rapportés chez les patients qui recevaient l'ivacaftor étaient notamment des douleurs abdominales et des augmentations des transaminases. »

8.3.4.2 SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor)

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents présentés par les patients âgés de 12 ans et plus ayant reçu SYMKEVI en association avec l'ivacaftor dans l'ensemble des études de phase III contrôlées contre placebo étaient : céphalées (14,0 % contre 12 % avec le placebo) et rhinopharyngite (12% contre 10 % avec le placebo). »

08.4 Résumé & discussion

Le laboratoire a fourni 2 études de phase III chez des patients atteints de mucoviscidose :

- Une étude réalisée chez des patients atteints de mucoviscidose **homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR**, l'étude VX14-661-106 ([NCT02347657], étude 106 ou EVOLVE²⁰, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, a évalué l'efficacité et la tolérance de l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) + KALYDECO (ivacaftor), par rapport au placebo, après 24 semaines de traitement. En janvier 2015, date d'inclusion du 1^{er} patient dans l'étude, ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor), comparateur cliniquement pertinent, n'avait pas encore l'AMM qui date du 19 novembre 2015.
- L'autre étude réalisée chez des patients atteints de mucoviscidose **hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation associée à une activité résiduelle**, l'étude VX14-661-108 ([NCT02392234], étude 108 ou EXPAND²¹, multicentrique, randomisée, en double aveugle, croisée, a évalué l'efficacité et la tolérance de l'association tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor et de l'ivacaftor en monothérapie²² par rapport au placebo. L'étude comportait 2 périodes de traitement de 8 semaines séparées par 8 semaines de sevrage.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Les données d'efficacité du groupe dénommé « tezacaftor/ivacaftor » correspondent à l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) + KALYDECO (ivacaftor).

Dans l'étude chez des patients atteints de mucoviscidose **homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR**, un total de 510 patients a été randomisé, parmi lesquels 509 ont reçu au moins une

²⁰ Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. N Engl J Med. 2017 Nov 23;377(21):2024-35.

²¹ Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. N Engl J Med 2017;377(21):2024-35.

²² L'ivacaftor a l'AMM dans cette indication aux Etats-Unis. Une RTU est en cours d'élaboration en France.

dose du traitement de l'étude (groupe tezacaftor/ivacaftor, n=251, groupe placebo, n=259). Les patients étaient âgés en médiane de 25 ans dans les 2 groupes. Les caractéristiques de la maladie étaient comparables dans les 2 groupes avec un VEMS moyen en pourcentage de la valeur théorique de 60,4% dans le groupe placebo et de 59,6% dans le groupe tezacaftor/ivacaftor. Il s'agissait de malades stables (en dehors de toute exacerbation). La concentration moyenne en chlorure dans la sueur était de 100,5 mmol/l dans le groupe placebo et de 101,3 mmol/l dans le groupe tezacaftor/ivacaftor.

Jusqu'à la semaine 24, le VEMS en % de la valeur théorique a varié de -0,6 dans le groupe placebo versus +3,4 dans le groupe tezacaftor/ivacaftor, soit une différence intergroupe de +4,0 points (moyenne des moindres carrés, IC95% [3,1 ; 4,8], $p < 0,0001$) en faveur du traitement par tezacaftor/ivacaftor (critère de jugement principal évalué par l'investigateur sur la population FAS). Les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués par l'investigateur étaient en faveur du groupe tezacaftor/ivacaftor par rapport au placebo sur :

- La variation relative du VEMS jusqu'à la 24^{ème} semaine de l'étude,
- Le nombre d'exacerbations pulmonaires.

La supériorité de tezacaftor/ivacaftor au placebo n'a toutefois pas été démontrée sur la variation absolue de l'indice de masse corporelle (IMC) à la semaine 24, l'analyse séquentielle hiérarchique a donc été interrompue.

Dans l'étude chez des patients atteints de mucoviscidose **hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation associée à une activité résiduelle**, 162 patients ont été traités par placebo, 157 par ivacaftor et 162 par l'association tezacaftor/ivacaftor.

Les patients étaient âgés en moyenne de 32,6 à 36,3 ans. Le VEMS moyen variait de 61,8 à 62,8% de sa valeur théorique. Il s'agissait de malades stables (en dehors de toute exacerbation). La concentration moyenne de chlorures dans la sueur était de 64 à 75 mmol/L selon les groupes.

Le VEMS (moyenne des valeurs observées à la semaine 4 et à la semaine 8), exprimé en pourcentage de sa valeur théorique, a varié de -0,3 point IC95% [-1,2 ; 0,6]), dans le groupe placebo versus 6,5 points IC95% [5,6 ; 7,3] dans le groupe tezacaftor/ivacaftor, soit une différence statistiquement significative par rapport au placebo de 6,8 (IC95% [5,7 ; 7,8]), $p < 0,0001$ (critère de jugement principal évalué sur la population FAS).

Le critère de jugement secondaire hiérarchisé évalué par l'investigateur a mis en évidence une amélioration cliniquement pertinente dans le groupe tezacaftor/ivacaftor sur le score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R (moyenne des valeurs observées à la semaine 4 et à la semaine 8) avec une variation de 10,1 points IC95% [8,2, 12,1] versus -1,0, IC95% [-2,9 ; 1,0] dans le groupe placebo, soit une différence de 11,1 IC95% [8,7 ; 13,6], $p < 0,0001$.

Les résultats de l'étude d'extension ouverte (110) à 96 semaines ont suggéré un maintien de l'efficacité.

Compte tenu de leur développement concomitant, on ne dispose pas de donnée de comparaison directe permettant de hiérarchiser sans biais dans la stratégie de prise en charge de la mucoviscidose l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) + KALYDECO (ivacaftor) par rapport à ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor).

► Tolérance

Les données de tolérance du groupe dénommé « tezacaftor/ivacaftor » correspondent à l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) + KALYDECO (ivacaftor).

Une majorité de patients ont rapporté au moins un EI : tezacaftor/ivacaftor 82,3% versus 86,9% placebo. Ces EI étaient graves chez respectivement 10,1% et 14,9% des patients. Aucun décès n'est survenu pendant les études. Les EI les plus fréquents (chez au moins 15% des patients) étaient du type exacerbations pulmonaires infectieuses de la mucoviscidose (placebo : 30,3%, tezacaftor/ivacaftor : 23,6%) ou de la toux (placebo : 27,9%, tezacaftor/ivacaftor : 21,8%).

Les EI plus fréquemment observés dans le groupe tezacaftor/ivacaftor que dans le groupe placebo étaient les céphalées (13,7% versus 11,3%), les rhino-pharyngites (11,5% versus 9,7%) et les nausées (7,7% versus 6,7%). Pendant la phase d'extension, les EI les plus fréquents ont été les

exacerbations pulmonaires infectieuses de la mucoviscidose chez 52,7% des patients et de la toux chez 35,9% des patients.

Dans le groupe tezacaftor/ivacaftor, les EI jugés liés au traitement observés chez au moins 2% des patients ont été des augmentations de la créatinine phosphokinase (13 patients, 2,6%), des augmentations des crachats (12 patients, 2,4%) et des nausées (10 patients, 2,0%).

Une étude randomisée a évalué la tolérance de l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) (n=51) par rapport au placebo (n=47), sur une durée de 8 semaines, chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR ayant arrêté un traitement par ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) en raison de symptômes respiratoires jugés liés au traitement. Les EI respiratoires étaient jugés liés au traitement chez 4 patients du groupe placebo (8,5%) et 1 patient du groupe tezacaftor/ivacaftor (2,0%). Aucun n'a été grave et aucun n'a entraîné l'arrêt du traitement.

Discussion

Des données cliniques disponibles, il ressort :

- Chez les patients **homozygotes pour la mutation *F508del***, une absence de possibilité de comparaison directe de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) versus son seul comparateur cliniquement pertinent, à savoir ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) en raison de leur développement concomitant,
- Chez ces mêmes patients, une efficacité qui apparaît comme modérée de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) versus placebo sur le critère principal de jugement de l'étude, à savoir la variation absolue du VEMS jusqu'à 24 semaines de traitement,
- Chez ces mêmes patients, les résultats sur la variation du taux d'exacerbations, autre critère de jugement d'intérêt dans cette maladie qui était un critère de jugement secondaire hiérarchisé, montrent une diminution de la fréquence des exacerbations respiratoires jusqu'à 24 semaines (de 0,99/an dans le groupe placebo versus 0,64/an dans le groupe tezacaftor/ivacaftor (soit un rapport de 0,65 (IC95% [0,48 ;0,88], p=0,0054) en faveur du groupe tezacaftor/ivacaftor.
- Chez les patients **hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs d'une mutation associée** à une activité résiduelle, une efficacité qui apparaît comme importante de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) versus placebo sur le critère principal de jugement de l'étude, à savoir la variation absolue du VEMS sur les 2 périodes de traitement de 8 semaines séparées d'une période de 8 semaines de sevrage,
- Chez ces mêmes patients, une amélioration de la qualité de vie de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) versus placebo, objectivée par l'amélioration du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R, critère de jugement secondaire clé hiérarchisé,
- Chez ces mêmes patients, les résultats sur la variation du taux d'exacerbations, qui est un critère clinique d'intérêt dans cette maladie, évalué en tant qu'autre critère de jugement exploratoire, n'étaient pas interprétables, en raison notamment de la courte durée des 2 périodes de traitement,
- Dans la totalité des indications de leurs AMM, le profil de tolérance de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apparaît favorable, compte tenu des données disponibles, caractérisé par des événements indésirables du type céphalées, rhino-pharyngites, nausées, plus fréquents que dans le groupe placebo. Une étude conduite sur une durée de 8 semaines suggère que SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) pourrait présenter un intérêt pour les patients ayant arrêté le traitement par ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) en raison d'événements indésirables respiratoires.
- Le profil d'interactions médicamenteuses de l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) diffère de celui d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) notamment contrairement à ORKAMBI, SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) ne semble pas modifier l'efficacité des contraceptifs hormonaux.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact supplémentaire de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

En conséquence, SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apporte une réponse partielle au besoin médical non couvert dans le traitement de la mucoviscidose chez les enfants âgés de 12 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) : *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* et *3849+10kbC→T*. De plus, SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apporte une réponse partielle au besoin médical couvert par ORKAMBI (lumacaftor et ivacaftor) dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del*.

Il n'a pas été fourni de données sur un éventuel impact de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) sur l'organisation des soins.

08.5 Programme d'études

L'étude 110 de suivi à long terme est en cours.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des patients atteints de mucoviscidose nécessite l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire (médecin traitant, centres spécialisés, équipe paramédicale avec kinésithérapeute et infirmière). Le traitement est symptomatique et nécessaire à vie. Il repose sur des interventions complémentaires en particulier la prise en charge respiratoire, nutritionnelle, et l'éducation thérapeutique.

La prise en charge respiratoire repose sur :

- la kinésithérapie respiratoire quotidienne,
- l'aérosolthérapie, avec :
 - la dornase alfa par voie inhalée (PULMOZYME) qui améliore modestement la fonction respiratoire et le nombre d'exacerbations nécessitant une antibiothérapie intraveineuse. Il doit être suivi d'une séance de kinésithérapie respiratoire de 30 minutes. Le mannitol inhalé (BRONCHITOL) peut également être utilisé.
 - Les données disponibles ne permettent pas de recommander la prescription systématique des corticoïdes inhalés et des bronchodilatateurs. Un bêta-2-mimétique peut être proposé en cas d'exacerbations, ou au long cours en période stable (avec réévaluation régulière du bénéfice clinique) ou en nébulisation avec des bêta-2-mimétiques de courte durée d'action avant le début de la séance kinésithérapie afin d'améliorer le drainage bronchique.
- l'antibiothérapie est nécessaire en cas d'exacerbation ou d'infection chronique, en cures rapprochées ou au long cours.

Les autres traitements des troubles respiratoires de la mucoviscidose sont les corticoïdes oraux en cure courte, après une cure d'antibiotiques de 14 jours prescrite pour une exacerbation, en cas d'absence d'amélioration clinique et/ou fonctionnelle (avis d'experts), ou en cas d'aspergillose broncho-pulmonaire allergique.

La transplantation pulmonaire, voire hépatique, peut être proposée en recours ultime dans les formes avancées.

La prise en charge nutritionnelle comprend un régime hypercalorique, normolipidique, l'utilisation de vitamines liposolubles (A, D, E, K) et d'oligoéléments (Fer, Zinc, Sélénium), une supplémentation en chlorure de sodium et la compensation de l'insuffisance pancréatique externe par l'apport d'extraits pancréatiques.

L'efficacité d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) a été démontrée chez les patients avec mucoviscidose âgés de 12 ans et plus porteurs de la mutation *F508del* du gène *CFTR*, en termes

d'amélioration modeste du VEMS à court terme (24 semaines). L'efficacité de cette association sur l'évolution de la maladie à long terme n'est pas encore connue. Enfin, l'absence de donnée de morbi-mortalité, de l'évolution de la colonisation bactérienne pulmonaire et de tolérance à long terme ne permet pas d'évaluer précisément l'intérêt du médicament sur la prise en charge globale de la maladie et de son évolution. Compte-tenu de l'ensemble de ces éléments, ORKAMBI représente un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus porteurs homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. La durée optimale de traitement n'est pas connue.

Place de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans la stratégie thérapeutique

SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR : *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* et *3849+10kbC→T*.

Chez les patients homozygotes pour la mutation *F508del*, l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) est un traitement de première intention, au même titre qu'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor).

En l'absence de comparaison directe, il n'est pas possible de déterminer la place respective de l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) par rapport à ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor). Une étude conduite sur une durée de 8 semaines suggère que SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) pourrait présenter un intérêt pour les patients ayant arrêté le traitement par ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) en raison d'événements indésirables respiratoires.

Le profil de tolérance de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apparaît favorable, compte tenu des données disponibles, caractérisé par des événements indésirables du type céphalées, rhino-pharyngites, nausées, plus fréquents que dans le groupe placebo.

Il est à noter qu'au vu de leur RCP respectif, le profil d'interactions médicamenteuses de l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) apparaît différent de celui d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) avec entre autres le fait que SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) ne devraient pas modifier l'efficacité des contraceptifs hormonaux.

Chez les patients hétérozygotes concernés par l'indication de l'AMM, l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) est le traitement de référence.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ces médicaments chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del*

► La mucoviscidose est une maladie grave qui met prématurément en jeu le pronostic vital des patients. La mutation *F508del* du gène CFTR est la mutation la plus fréquemment observée et expose à une forme relativement sévère de mucoviscidose.

► La spécialité SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est important.

► Il existe une alternative thérapeutique : ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor).

► SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de sa prévalence et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert par ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor),
- de l'absence d'éléments permettant d'étayer une absence de dégradation du parcours de soins et/ou de vie et en l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...),
- de la réponse modeste en termes d'efficacité de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) au besoin identifié,

SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est important dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del*.

10.1.2 Dans le traitement de la mucoviscidose chez les enfants âgés de 12 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) : *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G et 3849+10kbC→T*

► La mucoviscidose est une maladie grave qui met prématurément en jeu le pronostic vital des patients. La mutation *F508del* du gène CFTR est la mutation la plus fréquemment observée et expose à une forme relativement sévère de mucoviscidose.

► La spécialité SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est important.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

► SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR : *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G et 3849+10kbC→T*.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de sa prévalence et de son incidence,
- du besoin médical non couvert,
- de l'absence d'éléments permettant d'étayer une absence de dégradation du parcours de soins et/ou de vie et des résultats disponibles en termes de qualité de vie,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...),
- de la réponse importante en termes d'efficacité de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) au besoin identifié,

SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est important dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) : *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G et 3849+10kbC→T*.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 Dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation *F508del*,

Compte tenu :

- de la démonstration d'une efficacité modérée en termes de variation absolue du VEMS jusqu'à 24 semaines de traitement (critère de jugement principal) en faveur de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) par rapport au placebo avec une différence intergroupe de +4,0 points (IC95% [3,1 ; 4,8], $p < 0,0001$) dans une étude de phase III,
- de la démonstration d'une diminution du taux d'exacerbations pulmonaires jusqu'à 24 semaines de traitement en faveur de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) par rapport au placebo, autre critère de jugement d'intérêt dans cette maladie qui était un critère de jugement secondaire hiérarchisé (0,99/an dans le

groupe placebo versus 0,64/an dans le groupe tezacaftor/ivacaftor (soit un rapport de 0,65 (IC95% [0,48 ; 0,88], p=0,0054),

- du profil de tolérance de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) qui apparaît acceptable dans cette indication, mais considérant,
- l'absence de comparaison directe à ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) du fait de leur développement concomitant,
- les résultats d'une comparaison indirecte ne permettant pas de hiérarchiser sans biais ces 2 traitements dans la stratégie de prise en charge de la mucoviscidose,
- les résultats exploratoires en termes de bénéfice sur la qualité de vie de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor),

la Commission considère que SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apporte, comme ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor), une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del*.

10.2.2 Dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations mentionnées dans l'AMM,

Compte tenu :

- de la démonstration d'une efficacité cliniquement pertinente en termes de variation absolue du VEMS (critère de jugement principal) avec une différence intergroupe de + 6,8 points (IC95% [5,7 ; 7,8], p<0,0001) en faveur de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) par rapport au placebo dans une étude de phase III,
- du résultat observé sur le score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R (critère de jugement secondaire hiérarchisé) avec une différence intergroupe de 11,1 IC95% [8,7 ; 13,6], p <0,0001 en faveur de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) par rapport au placebo dans cette même étude,
- du profil de tolérance de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) qui apparaît acceptable dans cette indication,
- du besoin médical non couvert en l'absence d'alternative disponible pour ces patients hétérozygotes pour la mutation *F508del*,
- et malgré l'absence de résultat interprétable en termes d'efficacité sur le taux d'exacerbations pulmonaires, autre critère de jugement d'intérêt dans cette maladie, évalué dans cette étude en tant que critère de jugement exploratoire,

la Commission considère que SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR : *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G et 3849+10kbC→T*.

010.3 Population cible

10.3.1 Patients homozygotes pour la mutation *F508del*

La population de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans cette indication correspond aux patients âgés de 12 ans et plus atteints de mucoviscidose et homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR.

Selon le registre français de la mucoviscidose, en 2017 on comptait 7 114 patients atteints dont 2 872 patients homozygotes pour la mutation *F508del*. Parmi ceux-ci 1 655 étaient âgés de 12 ans et plus et non transplantés.

En tenant compte de l'exhaustivité du registre (estimée à 90%) et de l'augmentation de la prévalence de la mucoviscidose (2% par an), la population cible de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) peut être estimée à 1 914 patients en 2019.

10.3.2 Patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations associées à une activité résiduelle

La population de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans cette indication correspond aux patients âgés de 12 ans et plus atteints de mucoviscidose hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR : *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G* et *3849+10kbC→T*.

Selon le registre français de la mucoviscidose, en 2017 on comptait 7 114 patients atteints dont 2 859 patients hétérozygotes pour la mutation *F508del*. Parmi ceux-ci 347 patients âgés de 12 ans et plus et non transplanté étaient porteurs d'une des mutations suivantes du gène CFTR : *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G* et *3849+10kbC→T*.

En tenant compte de l'exhaustivité du registre (estimée à 90%) et de l'augmentation de la prévalence de la mucoviscidose (2% par an), la population cible de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) peut être estimée à 402 patients en 2019.

Estimation

La population cible de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) peut être estimée à environ 2 316 patients dans les indications de son AMM.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Les conditionnements de SYMKEVI (tezacaftor /ivacaftor) et de KALYDECO (ivacaftor) ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La dose recommandée est de 1 comprimé de SYMKEVI (tezacaftor /ivacaftor 100 mg/150 mg) le matin. La dose recommandée est de 1 comprimé de KALYDECO (ivacaftor) le soir.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 15 avril 2020 Date d'adoption : 22 avril 2020 Date d'audition du laboratoire : 13 mai 2020
Parties prenantes / expertise externe	Vaincre la mucoviscidose Expertise externe : oui
Présentations concernées	<u>KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé</u> Boite de 28 comprimés (CIP : 34009 301 594 8 4) <u>SYMKEVI 100 mg/150 mg, comprimé pelliculé</u> Boite de 28 comprimés (CIP : 34009 301 578 4 8)
Demandeur	VERTEX PHARMACEUTICALS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	KALYDECO (ivacaftor) Date initiale (procédure centralisée) : 10 octobre 2018 SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) Date initiale (procédure centralisée) : 31 octobre 2018 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (KALYDECO : 8 juillet 2008, SYMKEVI : 27 février 2017) Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) semestrielle Renouvellement non restreint
Code ATC	KALYDECO R07AX02 Autres médicaments de l'appareil respiratoire SYMKEVI R07AX31