



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 18 NOVEMBRE 2020

*ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor*  
KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, comprimé pelliculé

Première évaluation

*ivacaftor*  
KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé

Nouvelle indication

#### ► 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 du gène *CFTR* ou hétérozygotes pour la mutation F508del du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale.

#### ► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge des patients atteints de mucoviscidose nécessite l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire (centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose, 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.

Chez les patients homozygotes pour la mutation F508del du gène *CFTR*, des modulateurs de la protéine CFTR ont montré leur efficacité : ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) et SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor).

Chez les patients hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une mutation à fonction minimale, la stratégie thérapeutique n'incluait, avant l'arrivée de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor), aucun modulateur du CFTR.

#### **Place de l'association dans la stratégie thérapeutique**

KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) 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 d'une mutation à fonction minimale.

Dans le traitement des patients hétérozygotes pour la mutation F508del du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale, en l'absence d'alternative thérapeutique et considérant la démonstration robuste de son efficacité, KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) constitue le traitement de référence.

Dans le traitement des patients homozygotes pour la mutation F508del du gène *CFTR*, compte tenu de l'important bénéfice clinique démontré par rapport à SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor), KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) constitue le traitement de première intention.

Motifs de l'examen	Inscription de KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) Extension d'indication de KALYDECO (ivacaftor)
Indications concernées	KAFTRIO est indiqué en association avec l'ivacaftor 150 mg comprimés dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation F508del du gène <i>CFTR</i> ou hétérozygotes pour la mutation F508del du gène <i>CFTR</i> et porteurs d'une mutation du gène <i>CFTR</i> à fonction minimale (voir rubrique 5.1 du RCP <sup>1</sup> ). KALYDECO comprimé est indiqué en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg comprimé dans le traitement des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation F508del du gène <i>CFTR</i> ou hétérozygotes pour la mutation F508del du gène <i>CFTR</i> avec une mutation à fonction minimale.
SMR	IMPORTANT dans l'indication de l'AMM
ASMR	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration robuste de l'efficacité de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) sur des critères de jugement cliniquement pertinents avec une quantité d'effet particulièrement importante notamment en termes de variation absolue du VEMS dès la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement et jusqu'à 24 semaines de traitement : <ul style="list-style-type: none"> <li>• gain absolu de +14,3 % par rapport au placebo chez les patients hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une mutation du gène <i>CFTR</i> à fonction minimale et,</li> <li>• gain absolu de +10,2 % par rapport à la bithérapie tezacaftor/ivacaftor, comparateur cliniquement pertinent, chez les patients homozygotes pour la mutation F508del ;</li> </ul> </li> <li>- de la démonstration robuste d'une amélioration importante de la qualité de vie des patients en termes de variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R dès la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement et jusqu'à 24 semaines de traitement évalué comme critère de jugement principal dans l'une des 3 études (gains absolus de +16 à +20 points selon les études) et corroborée par l'association de patients ;</li> <li>- du bénéfice constaté sur d'autres critères de jugement secondaires cliniquement pertinents tels que le nombre d'exacerbations et le taux de chlorure sudoral ;</li> <li>- du profil de tolérance de la trithérapie KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) + KALYDECO (ivacaftor) qui apparaît acceptable avec seulement 1 % d'arrêts de traitement pour événement indésirable malgré notamment des événements cutanés et hépatiques rapportés chez environ 10 % ;</li> </ul> et malgré : <ul style="list-style-type: none"> <li>- le recul limité en termes d'évaluation de son efficacité (24 semaines) et de sa tolérance (36,5 semaines) ;</li> </ul> la Commission considère que KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apporte une amélioration du service médical rendu importante ( <b>ASMR II</b> ) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose des patients âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation F508del du gène <i>CFTR</i> ou hétérozygotes pour la mutation F508del du gène <i>CFTR</i> et porteurs d'une mutation du gène <i>CFTR</i> à fonction minimale.
ISP	KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) 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 <i>CFTR</i> ou hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une mutation à fonction minimale.

<sup>1</sup> définie dans le RCP et en cohérence avec les critères d'inclusion de l'étude comme : une mutation entraînant l'absence de synthèse de la protéine CFTR (par exemple mutation de classe I) ou la synthèse d'une protéine CFTR peu susceptible de répondre à d'autres modulateurs du canal CFTR (tezacaftor, ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor).

	<p>Dans le traitement des patients hétérozygotes pour la mutation F508del du gène <i>CFTR</i> et porteurs d'une mutation du gène <i>CFTR</i> à fonction minimale, en l'absence d'alternative thérapeutique et considérant la démonstration robuste de son efficacité, KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) constitue le traitement de référence.</p> <p>Dans le traitement des patients homozygotes pour la mutation F508del du gène <i>CFTR</i>, compte tenu de l'important bénéfice clinique démontré par rapport à SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor), KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) constitue le traitement de première intention.</p>
<p>Population cible</p>	<p>La population cible de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) peut être estimée à environ 3 032 patients dans l'entièreté de l'indication de son AMM.</p>
<p>Recommandations</p>	<p>La Commission demande la mise en place d'une étude exhaustive portant sur tous les patients français traités par KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) soit à partir de l'âge de 12 ans, afin de recueillir les caractéristiques de l'ensemble des patients traités et de renseigner l'impact en termes de morbi-mortalité, en pratique réelle, de cette association.</p> <p>Seront notamment recueillis, pour l'ensemble des patients traités par KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) (trithérapie) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'effet à long terme (sur au moins 1 an de traitement) sur la variation du VEMS depuis la mise sous trithérapie et toutes les 24 semaines sous traitement ;</li> <li>- le nombre d'exacerbations pulmonaires avant la mise sous trithérapie puis tout au long du traitement ;</li> <li>- le nombre d'exacerbations pulmonaires ayant donné lieu à un traitement antibiotique (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous trithérapie) ;</li> <li>- 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 trithérapie) ;</li> <li>- le suivi de l'évolution clinique digestive ;</li> <li>- les données en termes d'inscriptions/désinscription sur liste d'attente de greffe pulmonaire et de mise en contre-indication temporaire de greffe pulmonaire ;</li> <li>- le nombre et le type d'effets indésirables imputables au traitement ;</li> <li>- le nombre d'arrêts de traitement par trithérapie et les raisons de ces arrêts ;</li> <li>- les durées de traitement et ;</li> <li>- toute donnée permettant une évaluation de la qualité de vie.</li> </ul> <p>Cette étude pourra notamment s'appuyer sur les données du registre français des patients atteints de mucoviscidose. La Commission souhaite obtenir les données dans un délai maximum de 3 ans et réévaluera KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) à la lumière de ces données.</p>

Il s'agit d'une demande d'inscription de la trithérapie KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) et d'extension d'indication de la spécialité KALYDECO 150 mg (ivacaftor), sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités ; ces deux spécialités étant utilisées en association 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 les patients homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) et les patients hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale<sup>2</sup>.

KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) ont obtenu l'AMM dans cette indication le 21 août 2020. Ces deux spécialités ont le statut de médicament orphelin par décision du 14 décembre 2018 pour KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) et du 8 juillet 2008 pour KALYDECO (ivacaftor). Le bureau de la Commission de la Transparence a octroyé à KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) le statut de "médicament présumé innovant".

Le laboratoire avait sollicité une AMM dans une indication plus large que l'indication finalement octroyée, à savoir « en association avec l'ivacaftor 150 mg dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR »<sup>3</sup>.

KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) s'administre en association avec KALYDECO (ivacaftor) à raison de deux comprimés de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) le matin et d'un comprimé de KALYDECO 150 mg (ivacaftor) le soir. Les comprimés de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) et de KALYDECO (ivacaftor) doivent être pris avec un repas ou une collation riche en graisses. Il s'agit de la première trithérapie à avoir une AMM dans la mucoviscidose.

Pour rappel, la spécialité KALYDECO 150 mg (ivacaftor) a déjà été évaluée par la Commission dans ses indications en monothérapie et en association avec SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) (cf. paragraphe 07. Rappel des précédentes évaluations).

L'elexacaftor et le tezacaftor sont des correcteurs de la protéine CFTR qui se lient à des sites différents de la protéine. Ils ont un effet complémentaire qui facilite la maturation et le transport intracellulaires de la protéine, augmentant ainsi la quantité de protéines CFTR libérées à la surface cellulaire. L'ivacaftor potentialise la probabilité d'ouverture du canal CFTR pour permettre le passage des ions chlorures.

KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) a été mis à disposition en France en décembre 2019 au titre du dispositif d'ATU nominative, dans l'indication des "patients âgés de 12 ans et plus présentant une mucoviscidose grave engageant le pronostic vital à court ou moyen terme".<sup>4</sup>

---

<sup>2</sup> mutation du gène CFTR à fonction minimale définie dans le RCP et en cohérence avec les critères d'inclusion de l'étude 102 comme : une mutation entraînant l'absence de synthèse de la protéine CFTR (par exemple mutation de classe I) ou la synthèse d'une protéine CFTR peu susceptible de répondre à d'autres modulateurs du canal CFTR (tezacaftor, ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor).

<sup>3</sup> EMA. Assessment report KAFTRIO. Procedure No. EMEA/H/C/005269/0000

<sup>4</sup> ANSM. Référentiel des ATU nominatives. TRIKAFTA, comprimé (co-packing de elexacaftor 100 mg, tezacaftor 50 mg et ivacaftor 75 mg, comprimé et ivacaftor 150 mg comprimé) Disponible à l'adresse : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/TRIKAFTA-comprime-co-packing-de-elexacaftor-100-mg-tezacaftor-50-mg-et-ivacaftor-75-mg-comprime-et-ivacaftor-150-mg-comprime>

## 02 INDICATIONS

---

### 02.1 KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor)

KAFTRIO est indiqué en association avec l'ivacaftor 150 mg comprimés dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) ou hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale (voir rubrique 5.1 du RCP<sup>2</sup>).

### 02.2 KALYDECO 150 mg (ivacaftor)<sup>5</sup>

KALYDECO est indiqué :

- En monothérapie dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus, et pesant 25 kg et plus atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation R117H du gène CFTR ou de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).
- En association avec tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg comprimés, dans le traitement des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de mucoviscidose, 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.
- **En association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg comprimés dans le traitement des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR avec une mutation à fonction minimale (voir rubrique 5.1 du RCP<sup>1</sup>).**

## 03 POSOLOGIE

---

### 03.1 KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor)

**La prescription de KAFTRIO 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 de deux mutations F508del ou d'une mutation F508del associée à une mutation de la protéine CFTR avec fonction minimale.

[...]

La dose recommandée est de deux comprimés (contenant chacun 75 mg d'ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg d'elexacaftor) pris le matin et d'un comprimé d'ivacaftor 150 mg pris le soir, en respectant un intervalle d'environ 12 heures (voir Mode d'administration).

[...]

Les comprimés de KAFTRIO doivent être pris avec un repas ou une collation riche en graisses.

---

<sup>5</sup> L'indication en gras est celle concernée par le présent avis.

## 03.2 KALYDECO 150 mg (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.

[...]

	Matin	Soir
<b>Ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor</b>		
12 ans et plus	Deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg	Un comprimé d'ivacaftor 150 mg

[...]

Les comprimés d'ivacaftor doivent être administrés avec un repas riche en graisses.

## 04 BESOIN MEDICAL

La mucoviscidose est une maladie héréditaire rare à transmission autosomique récessive liée à une mutation du gène de la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator). Plus de 2 000 mutations ont été identifiées à ce jour, qui peuvent être regroupées en 6 classes principales<sup>6,7,8</sup> selon la nature des dysfonctionnements de la protéine CFTR qu'elles occasionnent. Les mutations de classe I altèrent la production de la protéine : ces mutations résultent en une absence totale ou partielle de la protéine. Les mutations de classe II perturbent le processus de maturation cellulaire de la protéine : la protéine est soit absente, soit présente en quantité réduite dans la membrane apicale. Les mutations de classe III perturbent la régulation du canal chlorure. Les mutations de classe IV altèrent la conduction du canal chlorure. Les mutations de classe V altèrent la stabilité de l'ARNm CFTR. Les mutations de classe VI altèrent la stabilité de la protéine mature.

La mutation la plus fréquente est la mutation F508del est une mutation de classe II retrouvée chez plus de 80% des patients du registre français de la mucoviscidose<sup>9</sup>. Cette mutation conduit à un défaut de conformation, de maturation et de transport intracellulaire de la protéine CFTR : la protéine mutante est retenue dans le réticulum endoplasmique puis dégradée à 98% et la petite quantité de protéines F508del-CFTR qui atteint la surface cellulaire, où elle exerce habituellement son action, présente un défaut fonctionnel d'ouverture du canal<sup>7</sup>. La présence de deux mutations F508del (patients homozygotes) ou d'une mutation F508del et d'une mutation à fonction minimale (patients hétérozygotes avec mutation à fonction minimale) entraîne une quasi-absence voire une absence de protéines CFTR fonctionnelles à la membrane apicale.

Une mutation de la protéine CFTR à fonction minimale est une mutation ayant pour conséquence l'absence de production d'une protéine CFTR (par exemple de classe I) ou la production d'une protéine CFTR non suffisamment fonctionnelle (par exemple de classe IV ou V). 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 ont 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

<sup>6</sup> Bell SC, Mall MA, Gutierrez H et al., The future of cystic fibrosis care: a global perspective, Lancet Respir Med. 2020 Jan;8(1):65-124.

<sup>7</sup> Rowe SM, Miller S et Sorscher EJ. Cystic fibrosis. N Eng J Med. 2005 May 12;352:1992-2001.

<sup>8</sup> Elborn JS. Cystic fibrosis. Lancet. 2016 Nov 19;388(10059):2519-31.

<sup>9</sup> Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données 2017 Vaincre la Mucoviscidose et Institut national d'études démographiques (Ined) Paris, mai 2019.

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 associée 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 symptomatique<sup>10</sup> :

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

La mucoviscidose fait l'objet d'un dépistage néonatal systématique depuis 2002<sup>11</sup>. 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 des médicaments modulateurs de la protéine CFTR 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.
- **KALYDECO** (ivacaftor) en monothérapie dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 4 mois et plus, et pesant plus de 5 kg (la Commission n'a examiné cette indication qu'à partir de l'âge de 6 mois, cf. Avis du 3 juin 2020) atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation *R117H*<sup>12</sup> du gène CFTR ou 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 qu'en association avec tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg comprimés (**SYMKEVI**), dans le traitement des adultes et des adolescents 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*.

KALYDECO (ivacaftor) en monothérapie n'a pas l'AMM chez les patients homozygotes pour la mutation *F508del*.

<sup>10</sup> Filière 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](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf)

<sup>11</sup> HAS. 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](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/rapport_depistage_neonatal_systematique_de_la_mucoviscidose_en_france.pdf)

<sup>12</sup> Indication non remboursable.

Aucun de ces trois traitements n'a démontré d'efficacité en cas d'hétérozygotie avec mutation F508del et mutation du gène CFTR à fonction minimale<sup>13</sup>. Dans le traitement de ces patients, aucun traitement par modulateur n'était donc indiqué ou utilisé jusqu'à l'arrivée de KAFTRIO.

La contribution de l'association Vaincre la Mucoviscidose précise que l'amélioration de la qualité des soins et la mise en place du dépistage néonatal ont contribué à l'allongement de l'espérance de vie. L'âge médian au décès qui a progressé de 8 ans en 10 ans est actuellement de 33,8 ans, selon les données du Registre Français de la mucoviscidose 2017.

La contribution précise que la mucoviscidose, à l'origine maladie essentiellement pédiatrique jusqu'à ces dernières années, est devenue une maladie majoritairement d'adultes. Elle s'accompagne de la survenue de nombreuses comorbidités dont la plus fréquente est le diabète touchant 29,8% des adultes, mais aussi digestives, hépatiques, ORL, métaboliques, rénales et ostéoarticulaires. Maladie multi systémique, ses symptômes sont divers et nombreux et impactent tous la qualité de vie des patients.

Les résultats d'une étude<sup>14</sup> portant sur le suivi d'un traitement par ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) en conditions réelles d'utilisation en France montrent un taux d'arrêts définitifs du traitement dans 18% des cas, causés majoritairement par des effets indésirables respiratoires, et une diminution de la tolérance du traitement en lien avec un VEMS < 40% de la valeur théorique, avec la répétition de cures d'antibiotiques par voie intraveineuse l'année précédente.

**Chez les patients hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale, il n'existe pas de spécialité ciblant la cause physiopathologique de la mucoviscidose, le besoin médical est actuellement non couvert.**

**Chez les patients homozygotes pour la mutation F508del, le besoin est actuellement partiellement couvert par ORKAMBI 200 mg/125 mg (lumacaftor/ivacaftor), comprimé et SYMKEVI 100 mg/150 mg (tezacaftor/ivacaftor) comprimé en association avec KALYDECO (ivacaftor). Dans le traitement de la mucoviscidose pour les patients homozygotes pour la mutation F508del, il subsiste un besoin de disposer de traitements efficaces et bien tolérés permettant notamment de prévenir les complications de la maladie et d'améliorer la qualité de vie des patients.**

---

<sup>13</sup> Notamment, l'efficacité de la bithérapie tezacaftor/ivacaftor a été évaluée chez les patients hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs de mutations à fonction minimale dans une étude de phase III versus placebo (étude VX14-661-107, NCT02516410) arrêtée pour futilité.

<sup>14</sup> Real-Life Safety and Effectiveness of Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 201 Number 2 | January 15 2020.

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans l'indication de l'AMM sont toutes les thérapeutiques ciblant la cause physiopathologique de la mucoviscidose utilisées chez les enfants âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale.

### 05.1 Médicaments

Dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del*, il existe les spécialités ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) et SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) mentionnées dans le tableau ci-après, et retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
<b>ORKAMBI</b> 200 mg/125 mg comprimé pelliculé  <b>(lumacaftor/ivacaftor)</b>  <i>Vertex Pharmaceuticals</i>	Oui	Traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus <b>homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR<sup>15</sup>.</b>	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 ( <b>ASMR IV</b> ) 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
<b>SYMKEVI</b> 100 mg/150 mg, comprimé pelliculé	Oui	SYMKEVI est indiqué en association avec	13/05/2020	Important	Compte tenu :	Non

<sup>15</sup> 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

<p><b>(tezacaftor/ivacaftor)</b></p> <p><b>KALYDECO</b> 150 mg, comprimé pelliculé <b>(ivacaftor)</b></p> <p><i>Vertex Pharmaceuticals</i></p>		<p>ivacaftor 150 mg<sup>16</sup> comprimés, dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, <b>homozygotes pour la mutation F508del</b><sup>17</sup>.</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 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&lt;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),</li> <li>- du profil de tolérance de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) qui apparaît acceptable dans cette indication, mais considérant,</li> <li>- l'absence de comparaison directe à ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) du fait de leur développement concomitant,</li> <li>- les résultats d'une comparaison indirecte ne permettant pas de hiérarchiser sans biais ces 2</li> </ul>	
--	--	---	--	--	--

<sup>16</sup> KALYDECO 150 mg a également l'AMM en monothérapie dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus, et pesant 25 kg et plus atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation R117H du gène CFTR ou de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R (voir rubriques 4.4 et 5.1), en association avec tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg comprimés, dans le traitement des adultes et des adolescents 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. Une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est en cours d'élaboration pour KALYDECO (ivacaftor), en monothérapie, dans l'indication chez les patients âgés de 12 mois et plus, pesant 17 kg et plus, porteurs d'une des mutations du gène CFTR : A1067, A455E, D110E, D110H, D1152H, D1270N, D579G, E193K, E56K, F1052V, F1074L, G1069R, K1060T, L206W, P67L, R1070Q, R1070W, R117C, R347H, R352Q, R74W, S945L, S977F, 711+3A→G, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T, E831X, âgés de 12 mois à 18 ans et porteurs d'une des mutations du gène CFTR R117H.

<sup>17</sup> SYMKEVI a également l'AMM en association avec ivacaftor 150 mg comprimés, 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 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.

					<p>traitements dans la stratégie de prise en charge de la mucoviscidose,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les résultats exploratoires en termes de bénéfice sur la qualité de vie de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor),</li> </ul> <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 (<b>ASMR IV</b>) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del.</p>	
--	--	--	--	--	---	--

\*classe pharmaco-thérapeutique

**Dans le traitement des patients hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.**

SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) a aussi une AMM en association avec ivacaftor, 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 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 mais ne peut être utilisé (en l'absence d'efficacité) chez les patients hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale, il n'est donc pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent.

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* du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale pour l'association KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) et KALYDECO (ivacaftor). En conséquence, ils ne sont pas retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

## 05.2 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 KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) et KALYDECO (ivacaftor), à savoir le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale :

- il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans le traitement des patients hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale,
- il existe deux comparateurs cliniquement pertinents ayant l'AMM, à savoir ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) et SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor), dans le traitement des patients homozygotes pour la mutation F508del.

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date de soumission de sa demande :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	AMM
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	En cours	-
Belgique		
Espagne		
Italie		

Etats-Unis : la spécialité KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) dispose d'une AMM<sup>18</sup>.

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

### KALYDECO 150 mg (ivacaftor)

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	7 novembre 2012 (Inscription KALYDECO 150 mg, comprimé)
<b>Indication</b>	Traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de la mutation <i>CFTR-G551D</i>
<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	KALYDECO apporte une amélioration du service médical rendu importante ( <b>ASMR II</b> ) 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> .

<sup>18</sup> Indication aux USA : treatment of cystic fibrosis (CF) in patients aged 12 years and older who have at least one F508del mutation in the CFTR gene. If the patient's genotype is unknown, an FDA-cleared CF mutation test should be used to confirm the presence of at least one F508del mutation.

<b>Etudes demandées</b>	La Commission de la Transparence souhaite que le laboratoire l'informe annuellement des données nouvelles disponibles, notamment en ce qui concerne les atteintes hépatiques.
<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	5 novembre 2014 (Extension d'indication KALYDECO 150 mg, comprimé)
<b>Indication</b>	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, <b>G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R</b>
<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	KALYDECO apporte une amélioration du service médical rendu importante ( <b>ASMR II</b> ) 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
<b>Etudes demandées</b>	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.

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	2 mars 2016 (Inscription KALYDECO 50 mg et 75 mg, granulé en sachet)
<b>Indication</b>	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.
<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	Comme chez les patients de 6 ans et plus, KALYDECO apporte une amélioration du service médical rendu importante ( <b>ASMR de niveau II</b> ) 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.
<b>Etudes demandées</b>	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 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. 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 : <ul style="list-style-type: none"> <li>- la valeur des tests spirométriques dont le VEMS avant la mise sous KALYDECO puis l'évolution de ces tests toutes les 24 semaines ;</li> <li>- le nombre d'exacerbations pulmonaires avant la mise sous traitement par KALYDECO puis tout au long du traitement ;</li> <li>- le nombre d'exacerbations pulmonaires, ayant donné lieu à un traitement antibiotique (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous KALYDECO) ;</li> <li>- 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) ;</li> <li>- le nombre d'effets indésirables imputables au traitement et notamment les effets hépatiques.</li> </ul>

	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.
<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	10 juillet 2019 (Extension d'indications KALYDECO 50 mg et 75 mg, granulé en sachet)
<b>Indication</b>	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.
<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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"> <li>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,</li> <li>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,</li> <li>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,</li> </ul> </li> <li>- du besoin médical identifié en l'absence d'autre traitement ciblant les causes de la maladie,</li> </ul> <p>la Commission considère que KALYDECO apporte, comme chez les enfants âgés de plus de 2 ans, une amélioration du service médical rendu importante (<b>de niveau II</b>) 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>
<b>Etudes demandées</b>	<p>Pour rappel dans son avis d'inscription du 2/03/2016, 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"> <li>- 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) ;</li> <li>- le nombre d'exacerbations pulmonaires avant la mise sous traitement par KALYDECO puis tout au long du traitement ;</li> <li>- le nombre d'exacerbations pulmonaires, ayant donné lieu à un traitement antibiotique (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous KALYDECO) ;</li> <li>- 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) ;</li> <li>- le nombre d'effets indésirables imputables au traitement et notamment les effets hépatiques.</li> </ul>

	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.
<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	13 mai 2020 (Inscription KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé)
<b>Indication</b>	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> .
<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	<p><u>Dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation <i>F508del</i>, compte tenu :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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&lt;0,0001) dans une étude de phase III,</li> <li>- 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),</li> <li>- du profil de tolérance de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) qui apparaît acceptable dans cette indication, mais considérant,</li> <li>- l'absence de comparaison directe à ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) du fait de leur développement concomitant,</li> <li>- 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,</li> <li>- les résultats exploratoires en termes de bénéfice sur la qualité de vie de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor),</li> </ul> <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 (<b>ASMR IV</b>) 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><u>Dans le 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 mentionnées dans l'AMM, compte tenu :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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&lt;0,0001) en faveur de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) par rapport au placebo dans une étude de phase III,</li> <li>- 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 &lt;0,0001 en faveur de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) par rapport au placebo dans cette même étude,</li> <li>- du profil de tolérance de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) qui apparaît acceptable dans cette indication,</li> </ul>

- 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.

## 08 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

La demande d'inscription de KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) et d'extension d'indication de KALYDECO 150 mg (ivacaftor) dans le traitement de la mucoviscidose des patients âgés de 12 ans et plus repose sur les résultats de trois études cliniques de phase III ou IIIb ainsi que d'une étude d'extension en ouvert chez les patients ayant participé aux études de phase III/IIIb :

- l'étude 102 de phase III, de supériorité en termes de variation du volume expiratoire maximum par seconde (VEMS, critère de jugement principal), contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle d'une durée de traitement de **24 semaines**. Elle a été menée chez 405 patients **hétérozygotes** porteurs d'une mutation F508del et d'une seconde mutation à fonction minimale,
- l'étude 103 de phase III, de supériorité en termes de variation du VEMS (critère de jugement principal), contrôlée versus tezacaftor/ivacaftor, randomisée, en double aveugle d'une durée de traitement de **4 semaines**, qui a été menée chez 113 patients **homozygotes** pour la mutation F508del,
- l'étude 109 de phase IIIb, de supériorité en termes de variation du score du domaine respiratoire du CFQ-R (questionnaire de qualité de vie, critère de jugement principal), contrôlée versus tezacaftor/ivacaftor, randomisée, en double aveugle d'une durée de traitement de **24 semaines**, menée chez 176 patients **homozygotes** pour la mutation F508del et enfin,
- l'étude 105 **d'extension**, en ouvert, d'une durée de traitement de 96 semaines supplémentaires dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme de la trithérapie.

Le laboratoire a aussi fourni deux comparaisons indirectes complémentaires afin de disposer de données d'efficacité comparatives complémentaires chez les patients **homozygotes pour la mutation F508del** :

- une comparaison formalisée de deux cohortes, réalisée afin de disposer de données comparatives d'efficacité de la trithérapie par rapport à tezacaftor/ivacaftor pendant au moins 24 semaines ;
- une comparaison indirecte afin d'évaluer l'efficacité de la trithérapie par rapport à lumacaftor/ivacaftor (ORKAMBI) ou au placebo.

Il a également été identifié dans la littérature un abstract d'une étude rétrospective ou ouverte évaluant l'efficacité de la trithérapie chez 60 patients ayant un VEMS < 40% ou ayant d'autres facteurs à haut risque en comparaison à 10 patients inéligibles pour la trithérapie<sup>19</sup>. En raison de l'absence de données précises disponibles (article non disponible le jour du présent avis), cette étude ne peut être présentée.

### 08.1 Efficacité

<sup>19</sup> Jim Kling. Cystic fibrosis treatment: Triple combination benefits patients with advanced disease. MDedge News; November 5, 2020. Disponible à l'adresse : <https://www.mdedge.com/chestphysician/article/231224/pulmonology/cystic-fibrosis-treatment-triple-combination-benefits>  
 HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 17/57  
 Avis version définitive

### 8.1.1 Etude 102 versus placebo chez des patients hétérozygotes mutation *F508del* / fonction minimale

Pour rappel, dans cette situation, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent en l'absence de modulateur CFTR ayant montré une efficacité.

Référence	Middleton G, et al., Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. N Engl J Med. 2019 Nov 7;381(19):1809-1819.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03525444
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor par rapport au placebo en termes de variation de VEMS entre l'inclusion et la 24 <sup>ème</sup> semaine de traitement, chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs d'une mutation à fonction minimale.
Type de l'étude	Étude de phase III de supériorité, multicentrique, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle en groupes parallèles. Les critères de stratification étaient : <ul style="list-style-type: none"> <li>- valeur du VEMS à l'inclusion (&lt;70% versus ≥70%)</li> <li>- âge (&lt;18 ans versus ≥18 ans)</li> <li>- sexe (homme versus femme)</li> </ul>
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus) : 15 juin 2018 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 14 mai 2019 Etude conduite dans 110 centres dans 10 pays en Europe (dont 7 centres en France ayant inclus 20 patients), aux Etats-Unis, au Canada et en Australie.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- patient âgé de 12 ans et plus,</li> <li>- ayant un diagnostic de mucoviscidose confirmé par l'investigateur,</li> <li>- hétérozygote pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> et porteur d'une mutation à fonction minimale<sup>20</sup>,</li> <li>- VEMS ajusté sur l'âge, le sexe et la taille compris entre 40% et 90% de la valeur théorique selon les équations du <i>Global Lung Function Initiative</i> (GLI),</li> <li>- maladie jugée stable par l'investigateur</li> </ul>
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédent de maladie ou état clinique susceptible, selon l'investigateur, d'impacter les résultats de l'étude ou présentant un risque supplémentaire pour le patient lors de l'administration du traitement, tels que : cirrhose avec ou sans hypertension portale, greffe hématologique ou d'organe, abus d'alcool ou de drogues au cours de l'année écoulée, cancer, à l'exception du cancer épidermoïde de la peau, du cancer basocellulaire de la peau et du carcinome cervical de stade 0 in situ (tous sans récurrence au cours des 5 dernières années)</li> <li>- Au moins une des anomalies biologiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémoglobine &lt; 10 g/dl,</li> <li>• Bilirubine totale ≥ 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN)</li> <li>• Aspartate aminotransférase (ASAT), Alanine aminotransférase (ALAT), gamma-glutamyl-transférase (Gamma-GT) ou phosphatases alcalines ≥ 3 x LSN,</li> <li>• Altération de la fonction rénale définie par un débit de filtration glomérulaire ≤ 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (calculé selon l'équation MDRD) chez les patients âgés de 18 ans et plus et ≤ 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (formule de Cournahan-Baratt) chez les patients âgés de 12 à 17 ans,</li> </ul> </li> <li>- 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 première administration du traitement,</li> <li>- Infection pulmonaire avec colonisation par un germe associé à un déclin rapide de la fonction pulmonaire (par exemple <i>Burkholderia cenocepacia</i>, <i>Burkholderia</i></li> </ul>

<sup>20</sup> Les critères définissant une mutation à fonction minimale dans les études de KAFTRIO étaient : (1) la plausibilité biologique de l'absence de protéine traduite (la séquence génétique prédit l'absence de la protéine CFTR), ou (2) les tests *in vitro* qui confirment le manque de réactivité au tezacaftor, à l'ivacaftor ou à la bithérapie tezacaftor/ivacaftor, et les preuves de la gravité clinique au niveau populationnel (taux de chlorure sudoral moyen > 86 mmol/L et incidence d'insuffisance pancréatique >50%). NB : ces critères de gravité clinique ne s'appliquent pas aux patients individuels recrutés dans l'étude, mais ont été utilisés pour classer chaque mutation au niveau de la population.

	dolosa, et Mycobacterium abscessus).
<b>Principaux critères d'exclusion post-randomisation.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le traitement était interrompu si l'une des valeurs suivantes était constatée sans qu'aucune autre étiologie soit identifiée : <ul style="list-style-type: none"> <li>• ALAT or ASAT &gt; 8 x LSN</li> <li>• ALAT or ASAT &gt; 5 x LSN pendant plus de 2 semaines</li> <li>• ALAT or ASAT &gt; 3 x LSN et Bilirubine totale <math>\geq</math> 2 x LSN et/ou ictère clinique</li> </ul> </li> <li>- Le traitement était définitivement arrêté si les valeurs des ALAT et ASAT se confirmaient par la suite sans qu'aucune autre étiologie soit identifiée.</li> <li>- Le traitement était interrompu en cas de rash cutané généralisé de grade 3 ou plus ou de rash considéré comme un événement indésirable grave. La reprise ou l'arrêt définitif du traitement étaient décidés par l'investigateur en fonction des résultats de tests complémentaires.</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>Après une période de pré-sélection de 28 jours, les patients étaient randomisés pour être traités pendant 24 semaines. Les patients étaient revus à des fins de suivi de tolérance 28 jours après la prise de la dernière dose du traitement de l'étude. A l'issue de l'étude, ils pouvaient poursuivre le traitement dans le cadre de l'étude d'extension en ouvert (étude 105), pour une durée supplémentaire de 96 semaines.</p> <p>Le schéma de l'étude est divisé en trois phases principales : une période de pré-sélection de 28 jours, une période de traitement de 24 semaines, et une période de suivi de sécurité de 28 jours. La randomisation a lieu à Day -1 ou Day 1. Les bras de traitement sont : Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor (200 mg/100 mg/150 mg am + 150 mg pm) et Placebo (placebo am + placebo pm). Le point de mesure principal est à la semaine 24, suivi d'une étude d'extension en ouvert.</p>
<b>Traitements étudiés</b>	<p>Les patients étaient randomisés dans l'étude avec un ratio 1:1 pour recevoir :</p> <p><u>Groupe trithérapie :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg, par voie orale, 2 comprimés par jour le matin,</li> <li>- ivacaftor 150 mg, par voie orale, 1 comprimé par jour le soir.</li> </ul> <p><u>Groupe placebo :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- placebo : 2 comprimés le matin et 1 comprimé le soir</li> </ul> <p>La durée de traitement était de 24 semaines (soit environ 6 mois).</p> <p><u>Traitements concomitants :</u> Pendant toute la durée de l'étude, les patients devaient poursuivre leurs traitements symptomatiques associés de la mucoviscidose, à doses stables.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b><u>Variation absolue du VEMS (en pourcentage de la valeur théorique) jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement</u></b>, définie comme la moyenne des variations absolues du VEMS mesurées aux semaines 4, 8, 12, 16 et 24 par rapport à la valeur initiale<sup>21</sup> du VEMS lors de l'inclusion dans la période de traitement. L'analyse a été réalisée dans la population ITTm.</p>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p><b><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Variation absolue du VEMS (exprimée en pourcentage de la valeur théorique) à la semaine 4 par rapport à sa valeur initiale</li> </ol>

<sup>21</sup> La valeur initiale du VEMS était définie comme la valeur documentée la plus récente avant l'administration de la 1<sup>ère</sup> dose du traitement de l'étude.

	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Nombre d'exacerbations<sup>22</sup> jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement,</li> <li>3. Variation absolue du taux de chlorure sudoral jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement par rapport à sa valeur initiale</li> <li>4. Variation absolue du score du domaine respiratoire du <i>Cystic Fibrosis Questionnaire révisé</i> (CFQ-R)<sup>23</sup> jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement par rapport à sa valeur initiale</li> <li>5. Variation absolue de l'indice de masse corporelle (IMC) à la semaine 24 par rapport à sa valeur initiale</li> <li>6. Variation absolue du taux de chlorure sudoral à la semaine 4 par rapport à sa valeur initiale</li> <li>7. Variation absolue du score du domaine respiratoire du CFQ-R à la semaine 4 par rapport à sa valeur initiale</li> </ol> <p><b><u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés (exploratoires) :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- délai de survenue d'une 1<sup>ère</sup> exacerbation,</li> <li>- variation absolue du z-score de l'IMC à la semaine 24 par rapport à sa valeur initiale (pour les patients ayant moins de 20 ans à l'inclusion),</li> <li>- variation absolue du poids corporel à la semaine 24 par rapport à sa valeur initiale.</li> <li>- sécurité et tolérance basées sur les événements indésirables, les analyses biologiques, les ECGs, les signes vitaux et l'oxymétrie de pouls</li> <li>- paramètres pharmacocinétiques</li> <li>- variation absolue des scores des domaines non respiratoires du questionnaire CFQ-R jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement par rapport à leur valeur initiale,</li> <li>- satisfaction globale des patients de moins de 18 ans vis-à-vis du traitement, mesurée par le questionnaire TSQM<sup>24</sup>,</li> <li>- variation des médiateurs inflammatoires entre la semaine 24 et l'inclusion</li> <li>- variation des analyses microbiologiques entre la semaine 24 et l'inclusion</li> </ul>
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p>Afin de mettre en évidence :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une différence d'au moins 5,0 points entre les deux groupes sur la variation absolue du VEMS à la semaine 24, avec un risque alpha bilatéral de 0,05 et une puissance de 99%,</li> <li>- et une réduction de 40 % du nombre d'exacerbations pendant les 24 semaines de traitement dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/eleacaftor par rapport au groupe placebo, en faisant l'hypothèse d'un taux d'exacerbation de 0,6 pour le groupe placebo sur 24 semaines, avec un risque alpha bilatéral de 0,05 et une puissance de 80%,</li> </ul> <p>Environ 180 patients par groupe de traitement étaient nécessaires en faisant l'hypothèse d'un taux de sortie d'étude dans chaque bras de 10%.</p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p><b><u>Populations d'analyses :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Population ITT modifiée (ITTm) : constituée de l'ensemble des patients ayant été randomisés et ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude. Population dite « FAS (<i>full analysis set</i>) » dans les documents du laboratoire. Les analyses de l'efficacité ont été réalisées sur cette population.</li> <li>- Population SS (<i>safety set</i>) : constituée de l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude. Les analyses de la sécurité ont été réalisées dans cette population.</li> </ul> <p><b><u>Analyse du critère de jugement principal :</u></b></p>

<sup>22</sup> Une **exacerbation** a été définie comme un nouveau ou une modification du traitement antibiotique (IV, inhalé ou oral) 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 > 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 ≥ 10% ou signes radiologiques d'infection pulmonaire.

<sup>23</sup> Le **CFQ-R** est un questionnaire de qualité de vie complété par le patient ou ses parents. Cette évaluation de la qualité de vie, spécifique de la mucoviscidose et validée, comporte des questions relatives aux symptômes respiratoires, digestifs, au caractère émotionnel et aux perceptions de l'état de santé. Le domaine respiratoire du questionnaire est évalué sous forme de score, variant de 0 (pire état) à 100. Une augmentation du score traduit une amélioration de la qualité de vie. Dans le cas d'un état stable, une variation ≥ 4 points par rapport à l'état initial est considérée cliniquement pertinente.

<sup>24</sup> Le questionnaire *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (**TSQM**) est un questionnaire qui comporte 14 questions portant sur 4 dimensions : l'efficacité du traitement (3 questions), les effets indésirables (5 questions), la commodité (3 questions) et la satisfaction globale (3 questions). Le score de chaque dimension varie de 0 (le moins satisfait) à 100 (le plus satisfait).

Le critère de jugement principal était testé avec un risque alpha de 0,05 et analysé en utilisant un modèle à effets mixtes pour mesures répétées (MMRM), avec prise en compte des mesures du VEMS à l'inclusion, à J15 et aux semaines 4, 8, 12, 16 et 24 comme variables dépendantes. Le MMRM supposant, sous réserve des données observées et des covariables, que les données manquantes soient dues au hasard, aucune imputation explicite des données manquantes n'a été effectuée. La différence des variations absolues du VEMS entre les deux groupes de traitement était calculée par la méthode des moindres carrés.

**Analyses en sous-groupe du critère principal (exploratoires) :**

Des analyses exploratoires en sous-groupes du critère principal selon 11 critères différents dont l'âge, le VEMS initial, le sexe, la région géographique, les antécédents de traitement (antibiotiques, corticoïdes et bronchodilatateurs inhalés, solution saline hypertonique inhalée, azithromycine) et la colonisation par *Pseudomonas aeruginosa* étaient prévues au protocole ainsi qu'une analyse de sensibilité.

**Analyse intermédiaire du critère principal :**

Suite à un amendement au protocole global de l'étude, une version européenne du protocole de l'étude 102 a été écrite, avec un critère de jugement principal à 24 semaines (différent du protocole global avec un critère de jugement principal à 4 semaines). Selon ces deux protocoles, une analyse intermédiaire du VEMS à la 4<sup>ème</sup> semaine était prévue après qu'au moins 140 patients aient effectué la visite de la 4<sup>ème</sup> semaine et 100 patients la visite à la 12<sup>ème</sup> semaine.

Lorsque cette analyse intermédiaire a été effectuée, tous les patients randomisés avaient effectué la visite de la 4<sup>ème</sup> semaine ou étaient déjà sortis de l'étude. La population de l'analyse intermédiaire a donc été identique à celle de l'analyse finale du critère principal selon le protocole global. Le protocole global prévoyait un ajustement du risque alpha pour prendre en compte l'analyse intermédiaire du critère principal du protocole global.

Selon les résultats de l'analyse intermédiaire, il était prévu que l'étude puisse passer en ouvert pour une équipe limitée du laboratoire VERTEX afin de préparer la soumission du dossier d'AMM.

**Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés :**

Les 7 critères secondaires étaient testés chacun avec un risque alpha de 0,05 selon une séquence hiérarchique, dans l'ordre présenté ci-dessus et seulement en cas de significativité du critère de jugement principal. Ces analyses ont été réalisées de la même manière que pour l'analyse du critère de jugement principal (modèle MMRM).

**Contrôle du risque alpha :**

Il n'a pas été prévu de contrôle du risque alpha pour les analyses des critères de jugement secondaire non hiérarchisés et pour les analyses en sous-groupe. Ces analyses sont exploratoires.

**Principaux amendements au protocole :**

Les principaux amendements survenus après le démarrage de l'étude ont été :

- en juillet 2018 : la suppression du déficit en G6PD et des antécédents d'hémolyse comme critères d'exclusion,
- en octobre 2018 : afin de répondre à la demande du Comité Pédiatrique de l'EMA d'évaluer le critère principal sur 24 semaines, modification du critère de jugement principal pour les pays européens en passant d'une analyse après 4 semaines (protocole initial) de traitement à une analyse après 24 semaines (protocole final européen). L'analyse à 4 semaines de traitement étant passé comme premier critère de jugement secondaire hiérarchisé.

**Résultats :**

**► Effectifs**

Au total, 405 patients ont été randomisés dans l'étude (**population ITT**) :

- 201 patients dans le groupe trithérapie
- 204 patients dans le groupe placebo

Parmi ces patients, 403 patients ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude, 203 dans le groupe placebo et 200 dans le groupe trithérapie, constituant la population d'analyse de l'efficacité (**population ITTm**).

Un total de 400 patients (99 %) a poursuivi l'étude jusqu'à son terme et a décidé de continuer le traitement dans le cadre de l'étude d'extension en ouvert (étude 105). Trois patients (1 %) ont interrompu l'étude prématurément (2 patients pour cause d'événement indésirable et 1 patient pour cause de grossesse).

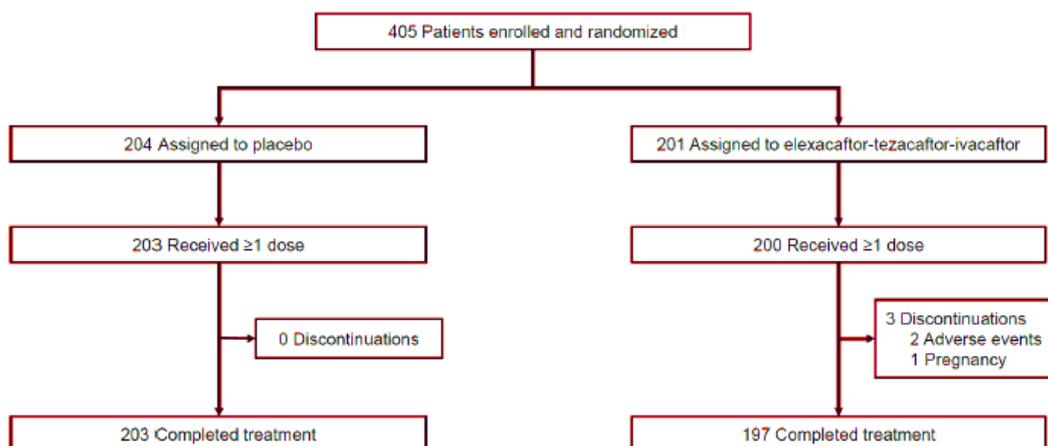


Figure 1 : Répartition des patients - étude 102

#### ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients avaient un âge médian de 24 ans et 29 % d'entre eux étaient âgés de 12 à 18 ans. Environ la moitié des patients étaient des hommes (52 %) et la grande majorité était de type caucasien (92 %).

Le poids médian était de 58 kg et l'IMC médian de 21 kg/m<sup>2</sup>. A l'inclusion, le VEMS médian en pourcentage de la valeur théorique était de 61 % et la concentration moyenne en chlorures dans la sueur de 103 mmol/L.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion dans l'étude 102 – population ITTm

	Groupe placebo (N =203)	Groupe trithérapie (N =200)	Total (N =403)
<b>Age, ans</b>			
Moyenne (ET)	26,8 (11,3)	25,6 (9,7)	26,2 (10,5)
Médiane	25,0	24,4	24,4
Min ; Max	12,3 ; 64,0	12,1 ; 59,9	12,1 ; 64,0
<b>Age, n (%)</b>			
<18	60 (29,6)	56 (28,0)	116 (28,8)
≥18	143 (70,4)	144 (72,0)	287 (71,2)
<b>Sexe, n (%)</b>			
Masculin	105 (51,7)	104 (52,0)	209 (51,9)
<b>Région géographique, n (%)</b>			
Amérique du nord	120 (59,1)	118 (59,0)	238 (59,1)
Europe et Australie	83 (40,9)	82 (41,0)	165 (40,9)
<b>Poids (kg)</b>			
Moyenne (ET)	58,3 (12,7)	59,8 (12,9)	59,1 (12,8)
Médiane	58,0	58,0	58,0
Min ; Max	31,3 ; 105,2	29,0 ; 108,0	29,0 ; 108,0
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Moyenne (ET)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)	21,40 (3,10)
Médiane	20,80	21,36	21,00
Min, Max	14,42 ; 33,80	15,01 ; 30,86	14,42 ; 33,80
<b>VEMS initial (% de la valeur théorique)</b>			
Moyenne (ET)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)	61,4 (15,2)

Médiane	60,9	61,6	61,2
Min, Max	32,3 ; 93,7	33,8 ; 97,1	32,3 ; 97,1
<b>VEMS initial, n (%)</b>			
<40%*	16 (7,9)	18 (9,0)	34 (8,4)
>40% et <70%	120 (59,1)	114 (57,0)	234 (58,1)
≥70% to ≤90%	62 (30,5)	66 (33,0)	128 (31,8)
>90%*	5 (2,5)	2 (1,0)	7 (1,7)
<b>Taux de chlorure sudoral initial (mmol/L)</b>			
n	201	199	400
Moyenne (ET)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)	102,6 (10,9)
Médiane	104,0	103,0	103,5
Min, Max	68,5 ; 137,0	22,5 ; 156,0	22,5 ; 156,0
<b>Antécédant d'infection à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dans les 2 ans précédant la sélection, n (%)</b>			
Oui	142 (70,0)	150 (75,0)	(72,5)

\*Les patients ayant des valeurs de VEMS <40% ou >90% sont des patients pour lesquels la valeur du VEMS a évolué entre l'inclusion dans l'étude et la mesure de la valeur initiale du VEMS, définie comme la valeur documentée la plus récente avant l'administration de la 1<sup>ère</sup> dose du traitement de l'étude.

### **Génotypage du gène CFTR**

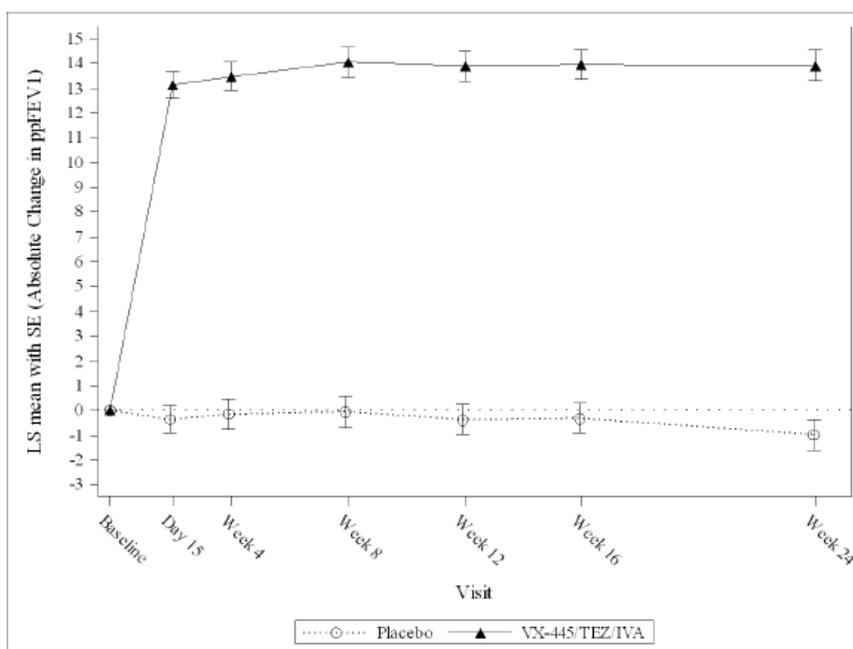
Un total de 79 mutations à fonction minimale différentes a été identifié sur l'ensemble des patients de l'étude. La majorité des patients (78 %) avaient une mutation de classe I ayant pour conséquence l'absence de production de la protéine CFTR, dont les principales représentées étaient la mutation G542X (65 patients), 621+1G>T (27 patients) et 1717-1G>A (24 patients). Les autres patients inclus (22 %) avaient des mutations faux-sens et des délétions sans décalage du cadre de lecture, ayant pour conséquence la production d'une protéine CFTR qui ne fonctionne pas pour transporter le chlorure et dont la principale représentée était la mutation N1303K (40 patients).

### **► Critères de jugement principal : variation absolue du VEMS jusqu'à la semaine 24 (population ITTm)**

La variation absolue du VEMS jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine a été de +13,9 points de pourcentage dans le groupe trithérapie versus -0,4 points dans le groupe placebo, soit une différence statistiquement significative de +14,3 points de pourcentage (IC<sub>95%</sub> [12,7 ; 15,8] ; p<0,0001) en faveur du groupe trithérapie.

**Tableau 2 : Variation absolue du VEMS (en pourcentage de la valeur théorique) jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine (critère de jugement principal) – population ITTm – étude 102**

	Groupe placebo	Groupe trithérapie
Valeur initiale, (% de la valeur théorique)	n=203	n=200
Moyenne (ET)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Variation absolue jusqu'à la semaine 24, (points de %)	n=203	n=196
Moyenne (ET) des variations absolues du VEMS mesurées aux semaines 4, 8, 12, 16 et 24	-0,4 (0,5)	+13,9 (0,6)
IC <sub>95%</sub>	[-1,5 ; 0,7]	[12,8 ; 15,0]
Différence intergroupe [IC <sub>95%</sub> ] p versus placebo	14,3 [12,7 ; 15,8] <0,0001	



**Figure 2 : Variation absolue du VEMS (critère de jugement principal) jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine – population ITTm – étude 102**

Les résultats des analyses exploratoires en sous-groupes sont présentés en annexe de ce document à titre descriptif.

De plus, des analyses ad hoc exploratoires ont également été réalisées en fonction du génotype (seconde allèle porteuse d'une mutation de classe I, vs. autres mutations à fonction minimale) et dans le sous-groupe des patients ayant un VEMS initial <40%. Les résultats ont été concordants avec ceux de l'analyse principale.

### ► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

#### 1. Variation absolue du VEMS à la semaine 4 par rapport à sa valeur initiale (population ITTm)

Il a été mis en évidence une différence statistiquement significative de 13,7 points (IC<sub>95%</sub> [12,0 ; 15,3], p<0,0001) entre la variation absolue du VEMS à la 4<sup>ème</sup> semaine dans le groupe trithérapie (moyenne de +13,5 points par rapport à valeur initiale) et celle dans le groupe placebo (moyenne de -0,2 points par rapport à la valeur initiale).

#### 2. Nombre d'exacerbations jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement

L'incidence annuelle d'exacerbations a été estimée à 0,37 dans le groupe trithérapie versus 0,98 dans le groupe placebo, soit un ratio entre les deux groupes de 0,37 (IC<sub>95%</sub> [0,25 ; 0,55], p<0,0001).

**Tableau 3 : Nombre d'exacerbations jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine (2<sup>ème</sup> critère de jugement secondaire hiérarchisé) – population ITTm – étude 102**

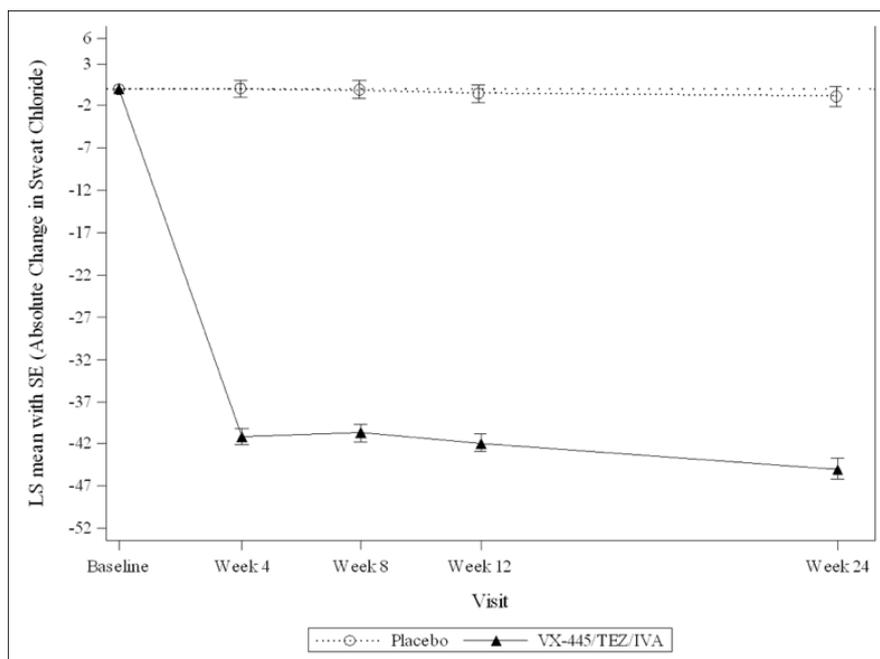
	Groupe placebo N=203	Groupe trithérapie N=200
Nombre de patients ayant eu une exacerbation, n (%)	76 (37,4)	31 (15,5)
Nombre d'exacerbations	113	41
Incidence annuelle estimée*	0,98	0,37
Ratio versus placebo [IC <sub>95%</sub> ]	0,37 [0,25 ; 0,55]	
Valeur du p versus placebo	<0,0001	

\* : méthode des moindres carrés

#### 3. Variation absolue du taux de chlorure sudoral jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement par rapport à sa valeur initiale

La variation absolue du taux de chlorure sudoral jusqu'à la semaine 24 a été -42,2mmol/L dans le

groupe trithérapie versus -0,4 mmol/L dans le groupe placebo, soit une différence statistiquement significative de -41,8 mmol/L (IC95% [-44,4 ; -39,3],  $p < 0,0001$ ) entre les deux groupes de traitement.



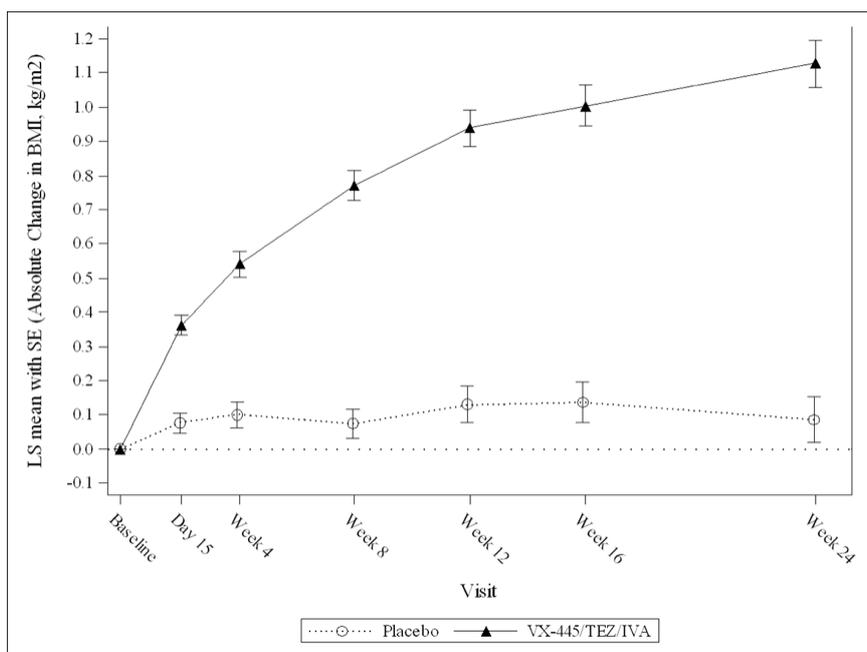
**Figure 3 : Variation absolue du taux de chlorure sudoral jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine (3<sup>ème</sup> critère de jugement secondaire hiérarchisé) – population ITTm – étude 102**

**4. Variation absolue du score du domaine respiratoire du CFQ-R jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement par rapport à sa valeur initiale**

Les résultats sur ce critère de qualité de vie sont présentés dans la section 8.2 Qualité de Vie. Ces résultats statistiquement significatifs ont permis la poursuite de la séquence hiérarchique.

**5. Variation absolue de l'IMC à la semaine 24 par rapport à sa valeur initiale**

La variation absolue de l'IMC a été de +1,13 kg/m<sup>2</sup> dans le groupe trithérapie versus +0,09 kg/m<sup>2</sup> dans le groupe placebo, soit une différence statistiquement significative, +1,04 kg/m<sup>2</sup> (IC95% [0,85 ; 1,23],  $p < 0,0001$ ) en faveur de la trithérapie.



**Figure 4 : Variation absolue de l'IMC par visite par rapport à la valeur initiale (5<sup>ème</sup> critère de jugement secondaire hiérarchisé) – population ITTm – étude 102**

## **6. Variation absolue du taux de chlorure sudoral à la semaine 4 par rapport à sa valeur initiale**

La variation absolue du taux de chlorure sudoral à la semaine 4 a été -41,2mmol/L dans le groupe trithérapie versus +0,1 mmol/L dans le groupe placebo, soit une différence statistiquement significative de -41,2 mmol/L (IC95% [-44,4 ; -38,5],  $p < 0,0001$ ) entre les deux groupes de traitement.

## **7. Variation absolue du score du domaine respiratoire du CFQ-R à la semaine 4 par rapport à sa valeur initiale**

Les résultats sur ce critère de qualité de vie sont présentés dans la section 8.2 Qualité de Vie. Ces résultats statistiquement significatifs ont permis la poursuite de la séquence hiérarchique.

### **► Critères de jugement secondaires non hiérarchisés**

Il a été défini au protocole 3 critères cliniques de jugement secondaires exploratoires d'efficacité (hors tolérance et qualité de vie et hors critères biologiques). Les analyses des 3 critères exploratoires d'efficacité prédéfinis au protocole, à savoir le délai de survenue d'une 1<sup>ère</sup> exacerbation, la variation absolue du z-score de l'IMC à la semaine 24 par rapport à sa valeur initiale (pour les patients ayant moins de 20 ans à l'inclusion) et la variation absolue du poids corporel à la semaine 24 par rapport à sa valeur initiale ont permis d'observer des résultats positifs en faveur du groupe trithérapie.

Il a également été prévu une analyse exploratoire des taux d'exacerbations nécessitant une hospitalisation et ceux nécessitant un traitement antibiotique IV dans les deux groupes de traitement. Les résultats descriptifs ont suggéré des taux moins importants dans le groupe trithérapie (cf. annexes).

### 8.1.2 Etudes 103 et 109 versus ivacaftor/tezacaftor chez des patients homozygotes pour la mutation F508del

	Etude 103 (4 semaines de traitement)	Etude 109 (24 semaines de traitement)
Référence	Heijerman HGM, et al., Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2019 Nov 23;394(10212):1940-1948.	Étude non publiée le jour de l'avis
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03525548	N° d'enregistrement : NCT04105972
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor par rapport à la <b>bithérapie ivacaftor/tezacaftor</b> en termes de <b>variation de la VEMS</b> à la <b>4<sup>ème</sup> semaine de traitement</b> par rapport à la valeur initiale, chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, <b>homozygotes pour la mutation F508del</b> .	Démontrer la supériorité de la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor par rapport à la <b>bithérapie ivacaftor/tezacaftor</b> en termes de <b>variation du score du domaine respiratoire du CFQ-R (questionnaire de qualité de vie)</b> jusqu'à la <b>24<sup>ème</sup> semaine</b> de traitement par rapport à la valeur initiale, chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, <b>homozygotes pour la mutation F508del</b> .
Type de l'étude	Étude de phase III (étude 103) / de phase IIIb (étude 109) de supériorité, multicentrique, comparative <b>versus tezacaftor/ivacaftor</b> , randomisée, en double aveugle en groupes parallèles. Les critères de stratification étaient : - valeur du VEMS à l'inclusion (<70% versus ≥70%) - âge (<18 ans versus ≥18 ans)	Les critères de stratification étaient : - utilisation antérieure d'un modulateur du CFTR (oui versus non) - valeur du VEMS à l'inclusion (<70% versus ≥70%) - âge (<18 ans versus ≥18 ans)
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus) : 3 août 2018 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 7 février 2019 Etude conduite dans 44 centres, en Europe (Belgique, Royaume-Uni et Pays-Bas) et aux Etats-Unis.	Début du recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus) : 3 octobre 2018 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 12 août 2020 Etude conduite dans 35 centres dans 4 pays (Allemagne, Royaume-Uni, Belgique et Australie).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- âgé de 12 ans et plus,</li> <li>- ayant un diagnostic de mucoviscidose confirmé par l'investigateur</li> <li>- <b>homozygote pour la mutation F508del du gène CFTR</b></li> <li>- VEMS ajusté sur l'âge, le sexe et la taille compris entre 40% et 90% de la valeur théorique selon les équations du <i>Global Lung Function Initiative</i> (GLI)</li> <li>- maladie jugée stable par l'investigateur</li> </ul>	
Principaux critères de non inclusion	Cf. étude 102	
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	Cf. étude 102	

<p><b>Schéma de l'étude</b></p>	<p>Après une période de pré-sélection de 28 jours, <b>les patients recevaient, préalablement à la randomisation, un traitement de 28 jours par tezacaftor/ivacaftor (période pré-traitement ou "run-in")<sup>25</sup></b>.  Ils étaient ensuite randomisés pour être traités pendant 4 semaines (étude 103) / 24 semaines (étude 109) par la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ou par la bithérapie tezacaftor/ivacaftor. Les patients étaient revus à des fins de suivi de sécurité 28 jours après la prise de la dernière dose du traitement de l'étude.  A l'issue de l'étude, ils pouvaient poursuivre le traitement dans le cadre de l'étude d'extension en ouvert (étude 105), pour une durée supplémentaire de 96 semaines.</p>
<p><b>Traitements étudiés</b></p>	<p><b>Phase de pré-traitement</b>  Pendant la période de pré-traitement avant randomisation, tous les patients recevaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg, par voie orale, 1 comprimé par jour administré le matin et</li> <li>- ivacaftor 150 mg, 1 comprimé par jour administré le soir.</li> </ul> <p><b>Phase de traitement</b>  Les patients étaient ensuite randomisés avec un ratio 1:1 pour recevoir :</p> <p><u>Groupe trithérapie :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg, par voie orale, 2 comprimés par jour le matin,</li> <li>- ivacaftor 150 mg, par voie orale, 1 comprimé par jour le soir,</li> </ul> <p><u>Groupe bithérapie :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg, par voie orale, 1 comprimés par jour administré le matin et</li> <li>- ivacaftor 150 mg, 1 comprimé par jour administré le soir.</li> </ul> <p>La durée de pré-traitement était de 4 semaines (28 jours) et la durée de traitement de 4 semaines (étude 103) / 24 semaines (étude 109).</p>

<sup>25</sup> La période de pré-traitement ("run-in") de 28 jours été intégrée à ces études afin d'établir une valeur initiale du VEMS fiable pour les comparaisons entre les 2 groupes de patients pendant la période de traitement, dans la mesure où certains patients pouvaient avoir été traités par ORKAMBI ou SYMKEVI avant leur inclusion dans l'étude et d'autres n'ayant reçu aucun traitement modulateur du CFTR.

	<u>Traitements concomitants</u> : Pendant toute la durée de l'étude, les patients devaient poursuivre leurs traitements symptomatiques associés de la mucoviscidose, à doses stables.	
<b>Critère de jugement principal</b>	<b><u>Variation absolue du VEMS (en pourcentage de la valeur théorique) à la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement</u></b> par rapport à la valeur initiale <sup>26</sup> du VEMS lors de l'inclusion dans la période de traitement. L'analyse a été réalisée dans la population ITTm.	<b><u>Variation absolue du score du domaine respiratoire du CFQ-R jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement</u></b> par rapport à la valeur initiale <sup>26</sup> . L'analyse a été réalisée dans la population ITTm.
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p><b><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Variation absolue du taux de chlorure sudoral à la semaine 4 par rapport à sa valeur initiale à l'initiation du traitement de l'étude</li> <li>Variation absolue du score du domaine respiratoire du CFQ-R à la semaine 4 par rapport à sa valeur initiale à l'initiation du traitement de l'étude (critère de qualité de vie).</li> </ol> <p><b><u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés (exploratoires) :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>scores des domaines non respiratoires du questionnaire CFQ-R à la semaine 4 par rapport à leur valeur initiale à l'initiation de la période de traitement (critère de qualité de vie)</li> <li>donnés de tolérance</li> <li>satisfaction globale des patients de moins de 18 ans vis-à-vis du traitement, mesurée par le questionnaire TSQM<sup>24</sup></li> </ul>	<p><b><u>Critère de jugement secondaire hiérarchisé :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Variation absolue du VEMS jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement<sup>27</sup>, par rapport à la valeur initiale</li> </ul> <p>En raison de la pandémie COVID-19, les spirométries pouvaient être réalisées à domicile par les patients (cf. amendements au protocole).</p> <p><b><u>Critère de jugement secondaire non hiérarchisés (exploratoire) :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Variation absolue du taux de chlorure sudoral jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement<sup>28</sup>, par rapport à sa valeur initiale</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	Afin de pouvoir détecter une différence d'au moins 5,0 points entre les deux groupes sur la variation absolue du VEMS à la semaine 4, avec un risque alpha bilatéral de 0,05 et une puissance de 93%, et en faisant l'hypothèse d'un taux de sortie d'étude de 5%, un effectif de 100 patients était nécessaire.	Afin de pouvoir détecter une différence d'au moins 10,0 points entre les deux groupes sur la variation absolue du score du domaine respiratoire du CFQ-R jusqu'à la semaine 24, avec un risque alpha bilatéral de 0,05 et une puissance de 90%, et en faisant l'hypothèse d'un taux de sortie d'étude de 10%, un effectif de 158 patients était nécessaire.
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><b><u>Populations d'analyses :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Population ITT modifiée (ITTm) : constituée de l'ensemble des patients ayant été randomisés et ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude. Population dite « FAS (<i>full analysis set</i>) » dans les documents du laboratoire. Les analyses de l'efficacité ont été réalisées sur cette population.</li> <li>Population SS (<i>safety set</i>) : constituée de l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude. Les analyses de la sécurité ont été réalisées dans cette population.</li> </ul> <p><b><u>Analyse du critère de jugement principal :</u></b></p> <p>Le critère de jugement principal était testé avec un risque alpha de 0,05 et analysé en utilisant un modèle à effets mixtes pour mesures répétées (MMRM), avec prise en compte des mesures du VEMS à l'inclusion, à</p>	<p><b><u>Analyse du critère de jugement principal :</u></b></p> <p>En raison de la pandémie COVID-19, les patients ont pu effectuer l'évaluation CFQ-R à domicile. Le CFQ-R a été envoyé par le médecin ou le personnel de l'étude aux patients par courrier ou par courriel avec</p>

<sup>26</sup> Sauf mention contraire, la valeur initiale était définie comme la valeur documentée la plus récente avant l'administration de la 1<sup>ère</sup> dose du traitement de l'étude, après la période de pré-traitement.

<sup>27</sup> Calculée par la moyenne des variations absolue du VEMS mesurées aux semaines 4, 8, 16 et 24.

<sup>28</sup> Calculée par la moyenne des variations absolue du taux de chlorure sudoral mesurées aux semaines 4, 8 et 24.

J15 et à la semaine 4 comme variables dépendantes. Le MMRM supposant, sous réserve des données observées et des covariables, que les données manquantes soient dues au hasard, aucune imputation explicite des données manquantes n'a été effectuée.

La différence des variations absolues du VEMS entre les deux groupes de traitement était calculée par la méthode des moindres carrés.

**Analyses en sous-groupe du critère principal (exploratoires) :**

Des analyses exploratoires en sous-groupes du critère principal selon 11 critères différents dont l'âge, le VEMS initial, le sexe, la région géographique, les antécédents de traitement (antibiotiques, corticoïdes et bronchodilatateurs inhalés, solution saline hypertonique inhalée, azithromycine) et la colonisation par *Pseudomonas aeruginosa* étaient prévues au protocole ainsi qu'une analyse de sensibilité.

**Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés :**

Les 2 critères secondaires étaient testés chacun avec un risque alpha de 0,05 selon une séquence hiérarchique, dans l'ordre présenté ci-dessus et seulement en cas de significativité du critère de jugement principal. Ces analyses ont été réalisées de la même manière que pour l'analyse du critère de jugement principal (modèle MMRM).

**Contrôle du risque alpha :**

Il n'a pas été prévu de contrôle du risque alpha pour les analyses des critères de jugement secondaire non hiérarchisés ou pour les analyses en sous-groupe. Ces analyses sont exploratoires.

**Principaux amendements au protocole :**

Sans objet

des instructions sur quand et comment le remplir ; les patients ont renvoyé les questionnaires remplis au médecin de l'étude par courrier ou par courriel. Les questions n'ont pas été discutées au téléphone (cf. amendements au protocole).

L'analyse principale se basait sur le score du domaine respiratoire du CFQ-R mesuré à la fois dans les centres et à domicile.

Le critère de jugement principal était testé avec un risque alpha bilatéral de 0,05 et analysé en utilisant un modèle à effets mixtes pour mesures répétées (MMRM), avec prise en compte la variation absolue du score du domaine respiratoire du CFQ-R aux semaines 4, 8, 16 et 24 comme variables dépendantes. Le MMRM supposant, sous réserve des données observées et des covariables, que les données manquantes soient dues au hasard, aucune imputation explicite des données manquantes n'a été effectuée.

**Analyses en sous-groupe et de sensibilité du critère principal (exploratoires) :**

Des analyses en sous-groupes du critère principal selon l'âge (<18 ans, ≥ 18 ans), le VEMS initial (<70, ≥70), l'utilisation antérieure d'un modulateur du CFTR lors de la visite de sélection (oui, non) et le sexe, étaient prévues.

Des analyses de sensibilité pré-spécifiées ont été effectuées en utilisant uniquement les données recueillies lors des visites dans les centres (c'est-à-dire en excluant les données collectées à domicile), ainsi qu'en utilisant uniquement les données collectées dans les centres avant l'apparition et les restrictions liés au COVID-19 (date définie : 2 mars 2020).

**Analyse du critère de jugement secondaire hiérarchisé :**

Le critère secondaire hiérarchisé était testé avec un risque alpha de 0,05 hiérarchisé et testé uniquement si le critère de jugement principal était statistiquement significatif. L'analyse principale de ce critère se basait sur les seules données collectées dans les centres. Une analyse de sensibilité pré-spécifiée a été conduite prenant en compte l'ensemble des spirométries, y compris celles réalisées à domicile.

**Contrôle du risque alpha :**

Il n'a pas été prévu de contrôle du risque alpha pour les analyses des critères de jugement secondaire non hiérarchisés ou pour les analyses en sous-groupe. Ces analyses sont exploratoires.

**Principaux amendements au protocole :**

Des modifications ont été apportées au protocole le 24/04/2020 et le 15/05/2020 afin de mettre en place des mesures de sécurité permettant aux patients de continuer à participer à l'étude 109 tout en assurant leur sécurité en minimisant le risque d'exposition au COVID-19 lors de leurs déplacements. Les mesures mises en œuvre (notamment à domicile ou à distance) ont été activées en fonction des réglementations nationales et locales et de considérations au niveau des centres et sont en accord avec les recommandations de l'EMA sur la gestion des essais cliniques pendant la pandémie.

## Résultats :

### Effectifs

#### Etude 103

Au total, 108 patients ont été randomisés dans l'étude (population ITT) et 107 patients ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude (**population ITTm**) :

- 55 patients dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (groupe trithérapie)
- 52 patients dans le groupe tezacaftor/ivacaftor (SYMKEVI, groupe bithérapie)

La totalité des patients randomisés dans l'étude ont poursuivi l'étude jusqu'à son terme et ont décidé de continuer le traitement dans le cadre de l'étude d'extension en ouvert (étude 105).

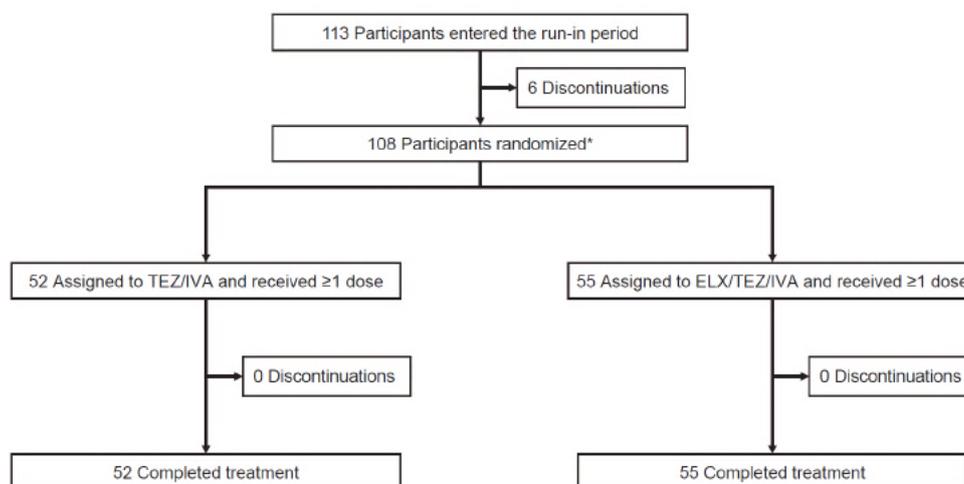


Figure 5 : Répartition des patients - étude 103

#### Etude 109

Au total, 175 patients ont été randomisés dans l'étude (population ITT) et ces 175 patients ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude (= **population ITTm**) :

- 87 patients dans le groupe trithérapie
- 88 patients dans le groupe bithérapie

Trois patients ont interrompu l'étude prématurément pendant la période de traitement à cause d'un événement indésirable (1 dans le groupe trithérapie et 2 dans le groupe bithérapie) et les 172 patients ayant terminé l'étude ont décidé de continuer le traitement dans le cadre de l'étude d'extension en ouvert (étude 105).

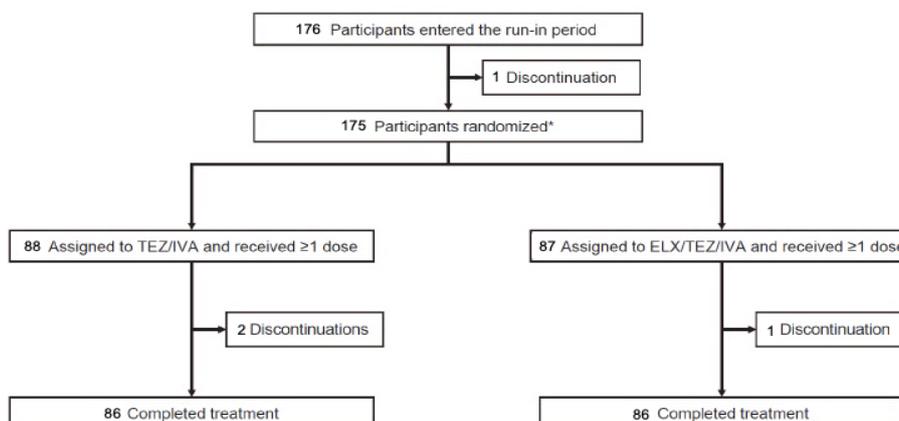


Figure 6 : Répartition des patients - étude 109

## Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

### Etude 103

Les patients avaient un âge médian de 27 ans et 28 % d'entre eux étaient âgés de 12 à 18 ans. La moitié des patients étaient des hommes et la grande majorité était de type caucasien (99 %).

Le poids médian était de 57 kg et l'IMC médian de 21 kg/m<sup>2</sup>. A l'inclusion, le VEMS médian en pourcentage de la valeur théorique était de 59 % et la concentration moyenne en chlorures dans la sueur de 91 mmol/L.

### Etude 109

Les patients avaient un âge médian de 27 ans et la moitié (52 %) d'entre eux étaient âgés de 12 à 18 ans. La moitié des patients étaient des hommes et la grande majorité était de type caucasien (99 %).

Le poids médian était de 59 kg et l'IMC médian de 21 kg/m<sup>2</sup>. A l'inclusion, le VEMS médian en pourcentage de la valeur théorique était de 65 %, la concentration moyenne en chlorures dans la sueur de 90 mmol/L et le score médian du domaine respiratoire du CFG-R de 78 points. Un peu plus de la moitié des patients de l'étude (55%) étaient naïfs de traitement par modulateur CFTR à l'entrée dans l'étude.

**Tableau 4 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion dans les études 103 et 109 – population ITTm**

	Etude 103 (4 semaines)			Etude 109 (24 semaines)		
	Groupe bithérapie (N =52)	Groupe trithérapie (N =55)	Total (N =107)	Groupe bithérapie (N =88)	Groupe trithérapie (N =87)	Total (N =175)
<b>Age, ans</b>						
Moyenne (ET)	27,9 (10,8)	28,8 (11,5)	28,4 (11,1)	27,8 (11,0)	27,9 (11,8)	27,8 (11,4)
Médiane	27,6	27,4	27,4	27,8	25,9	26,7
Min ; Max	12,4 ; 60,5	12,7 ; 54,1	12,4 ; 60,5	12,7 ; 51,5	12,2 ; 58,7	12,2 ; 58,7
<b>Age, n (%)</b>						
<18	14 (26,9)	16 (29,1)	30 (28,0)	27 (30,7)	25 (28,7)	52 (29,7)
≥18	38 (73,1)	39 (70,9)	77 (72,0)	61 (69,3)	62 (71,3)	123 (70,3)
<b>Sexe, n (%)</b>						
Masculin	24 (46,2)	24 (43,6)	48 (44,9)	43 (48,9)	44 (50,6)	87 (49,7)
<b>Région géographique, n (%)</b>						
Amérique du Nord	33 (63,5)	34 (61,8)	67 (62,6)	0	0	0
Europe	19 (36,5)	21 (38,2)	40 (37,4)	74 (84,1)	71 (81,6)	145 (82,9)
Australie	0	0	0	14 (15,9)	16 (18,4)	30 (17,1)
<b>Poids (kg)</b>						
Moyenne (ET)	59,8 (14,8)	59,9 (12,7)	59,9 (13,7)	61,6 (14,5)	58,8 (12,1)	60,2 (13,4)
Médiane	55,0	59,0	57,0	60,5	58,0	59,0
Min ; Max	36,0 ; 100,0	36,0 ; 91,2	36,0 ; 100,0	34,0 ; 111,0	32,0 ; 83,0	32,0 ; 111,0
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
Moyenne (ET)	21,88 (4,12)	21,75 (3,19)	21,81 (3,65)	21,92 (3,89)	21,17 (3,43)	21,55 (3,68)
Médiane	20,75	21,35	21,22	21,28	21,22	21,26
Min, Max	15,61 ; 34,60	16,00 ; 28,44	15,61 ; 34,60	15,52 ; 39,33	13,84 ; 35,56	13,84 ; 39,33
<b>VEMS initial (% de la valeur théorique)</b>						
Moyenne (ET)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)	60,9 (14,9)	64,2 (15,1)	63,0 (16,7)	63,6 (15,9)
Médiane	58,4	61,0	59,2	66,1	62,1	64,9
Min, Max	35,0 ; 89,0	35,0 ; 87,4	35,0 ; 89,0	35,4 ; 94,4	31,9 ; 102,7	31,9 ; 102,7
<b>VEMS initial, n (%)</b>						
<40%*	4 (7,7)	6 (10,9)	10 (9,3)	2 (2,3)	6 (6,9)	8 (4,6)
>40% et <70%	34 (65,4)	31 (56,4)	65 (60,7)	52 (59,1)	50 (57,5)	102 (58,3)
≥70% to ≤90%	14 (26,9)	18 (32,7)	32 (29,9)	29 (33,0)	26 (29,9)	55 (31,4)
>90%	0	0	0	5 (5,7)	5 (5,7)	10 (5,7)
<b>Taux de chlorure sudoral initial (mmol/L)</b>						
Moyenne (ET)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)	90,7 (11,6)	89,8 (11,7)	89,0 (12,2)	89,4 (11,9)

Médiane	90,8	92,8	92,3	92,3	89,0	90,5
Min, Max	60,5 ; 112,0	67,0 ; 114,0	60,5 ; 114,0	47,5 ; 113,0	51,0 ; 116,0	47,5 ; 116,0
<b>Traitement antérieur par un modulateur du CFTR, n (%)</b>						
Oui	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	39 (44,3)	39 (44,8)	78 (44,6)
Non				49 (55,7)	48 (55,2)	97 (55,4)
<b>Antécédant d'infection à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dans les 2 ans, n (%)</b>						
Oui	31 (59,6)	39 (70,9)	70 (65,4)	58 (65,9)	59 (67,8)	117 (66,9)
<b>Score du domaine respiratoire du CFQ-R initial</b>						
Moyenne (ET)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)	71,5 (17,0)	73,1 (17,6)	71,2 (19,6)	72,2 (18,6)
Médiane	72,2	72,2	72,2	77,8	72,2	77,8
Min ; max	27,8 ; 100,0	22,2 ; 94,4	22,2 ; 100,0	27,8 ; 100,0	11,1 ; 100,0	11,1 ; 100,0

\* Les patients ayant des valeurs de VEMS <40% sont des patients pour lesquels la valeur du VEMS a évolué entre l'inclusion dans l'étude et la mesure de la valeur initiale du VEMS après 4 semaines de pré-traitement par tezacaftor/ivacaftor.

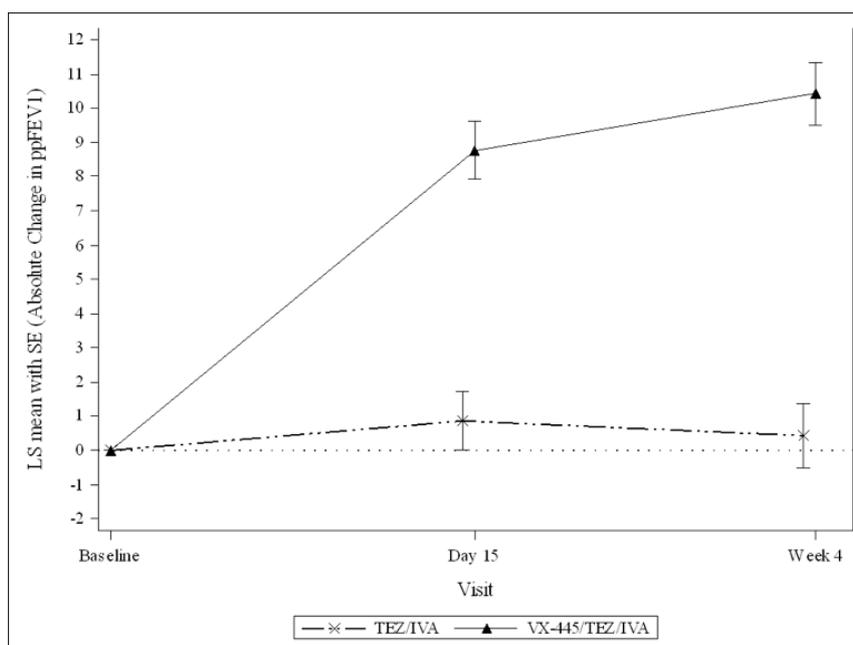
#### ► Variation absolue du VEMS dans les études 103 et 109 (populations ITTm)

##### - Critère de jugement principal de l'étude 103 : variation absolue du VEMS à la semaine 4

La variation absolue du VEMS à la 4<sup>ème</sup> semaine a été de +10,4 points de pourcentage dans le groupe trithérapie versus +0,4 points de pourcentage dans le groupe bithérapie, soit une différence statistiquement significative de +10 points de pourcentage (IC<sub>95%</sub> [7,4 ; 12,6], p<0,0001) en faveur du groupe trithérapie.

**Tableau 5 : Variation absolue du VEMS (en pourcentage de la valeur théorique) à la 4<sup>ème</sup> semaine (critère de jugement principal) – population ITTm – étude 103**

	Groupe bithérapie	Groupe trithérapie
Valeur initiale, (% de la valeur théorique)	n=52	n= 54
Valeur moyenne (ET)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Variation absolue à la 4 <sup>ème</sup> semaine, (points de %)	n=49	n=53
Variation moyenne (ET)	+0,4 (0,9)	+10,4 (0,9)
IC <sub>95%</sub>	[-1,4 ; 2,3]	[8,6 ; 12,2]
Différence intergroupe [IC <sub>95%</sub> ] p versus bithérapie	10,0 [7,4 ; 12,6] <0,0001	



**Figure 7 : Variation absolue du VEMS (critère de jugement principal) à la 4<sup>ème</sup> semaine – population ITTm – étude 103**

Les résultats des analyses exploratoires en sous-groupes sont présentés en annexe de ce document à titre descriptif.

- **Critère de jugement secondaire hiérarchisé de l'étude 109 : variation absolue du VEMS jusqu'à la semaine 24**

Etant donné la significativité statistique des résultats sur le critère de jugement principal de l'étude 109 (cf. rubrique 7.2 Qualité de Vie), l'analyse du critère de jugement secondaire hiérarchisé a pu être réalisée.

La variation absolue du VEMS jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine a été de +11,2 points de pourcentage dans le groupe trithérapie versus +1,0 points de pourcentage dans le groupe bithérapie, soit une différence statistiquement significative de +10,2 points de pourcentage (IC<sub>95%</sub> [8,2 ; 12,1], p<0,0001) en faveur du groupe trithérapie.

**Tableau 6 : Variation absolue du VEMS (en pourcentage de la valeur théorique) jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine (critère de jugement secondaire hiérarchisé) – population ITTm – étude 109**

	Groupe bithérapie	Groupe trithérapie
Valeur initiale, (% de la valeur théorique)	n=88	n= 87
Valeur moyenne (ET)	64,2 (15,1)	63,0 (16,7)
Variation absolue jusqu'à la semaine 24, (points de %)	n=87	n=86
Variation moyenne (ET)	+ 1,0 (0,7)	+ 11,2 (0,7)
IC <sub>95%</sub>	[-0,4 ; 2,4]	[9,8 ; 12,6]
Différence intergroupe [IC <sub>95%</sub> ] p versus bithérapie	10,2 [8,2 ; 12,1] <0,0001	

Les analyses de sensibilité conduites afin de mesurer l'impact des mesures mises en place pour maintenir la sécurité des patients pendant l'épidémie COVID-19 ont montré des résultats cohérents avec l'analyse principale.

► **Critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude 103**

**1. Variation absolue du taux de chlorure sudoral à la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement par rapport à sa valeur initiale**

La variation absolue du taux de chlorure sudoral à la semaine 4 a été de -43,4 mmol/L dans le groupe trithérapie versus +1,7 mmol/L dans le groupe bithérapie, soit une différence statistiquement significative de -45,1 mmol/L (IC<sub>95%</sub> [-50,1 ; -40,1], p<0,0001) en faveur de la trithérapie.

**2. Variation absolue du score du domaine respiratoire du CFQ-R à la semaine 4 par rapport à sa valeur initiale à l'initiation du traitement de l'étude (critère de qualité de vie)**

Les résultats sur ce critère de qualité de vie sont présentés dans la section 8.2 Qualité de Vie.

► **Critères de jugement secondaires non hiérarchisés**

Les critères de jugement secondaires non hiérarchisés de l'étude 103 concernaient la qualité de vie (cf. rubrique 8.2 Qualité de vie) et la tolérance (cf. rubrique 8.3 Tolérance).

Des analyses ad hoc de l'étude 103 ont également été réalisées afin de mesurer la variation absolue de l'IMC et du poids à la semaine 4 par rapport à leur valeur initiale, avec des résultats descriptifs suggérant une amélioration sous trithérapie en comparaison à la bithérapie.

Le protocole de l'étude 109 prévoyait une analyse de la variation absolue du taux de chlorure sudoral jusqu'à la semaine 24 comme critère de jugement secondaire non hiérarchisé. Bien que suggérant une amélioration sous trithérapie en comparaison à la bithérapie, compte tenu du caractère exploratoire de cette analyse, les résultats ne seront pas détaillés dans le présent avis.

### 8.1.3 Etude 105 d'extension en ouvert (hétérozygotes et homozygotes)

L'étude 105 d'extension, multicentrique, en ouvert, non comparative avait pour objectif principal d'évaluer la sécurité et la tolérance à long-terme de la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes ou hétérozygotes pour la mutation F508del. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir terminé une des études de phase III du laboratoire VERTEX relative à la trithérapie, incluant notamment les études 102 et 103 (appelées « *Parent study* » dans la figure 10 ci-dessous).

Les résultats fournis sont ceux d'une analyse intermédiaire réalisée le 31 octobre 2019 alors que les études 102 et 103 étaient terminées et que l'étude 109 était en cours. Au moment de l'analyse intermédiaire, cette étude avait inclus les 507 patients ayant terminé les études 102 et 103, atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes ou hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR.

Tous les patients recevaient la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, à la même dose que l'étude initiale, pendant une période supplémentaire de 96 semaines à compter du jour où ils étaient inclus dans l'étude 105. Ils étaient ensuite revus pour une dernière visite de suivi de tolérance 28 jours après la dernière prise de traitement.

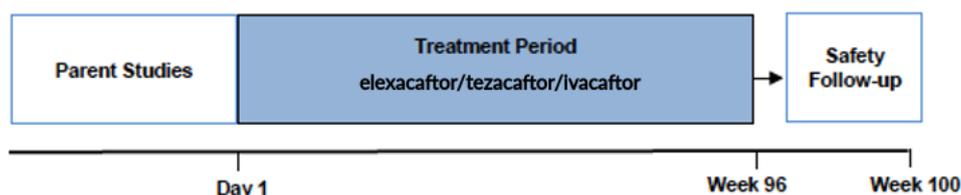


Figure 8 : Schéma de l'étude 105

Compte tenu de son caractère ouvert non comparatif, de l'objectif principal qui était l'évaluation de la tolérance à long terme de la trithérapie et des résultats d'efficacité déjà disponibles issus des études de phase III 102, 103 et 109, les résultats d'efficacité inhérents à cette étude ne sont pas présentés. Les résultats de tolérance sont présentés au chapitre 8.3.1.

### 8.1.4 Comparaisons indirectes complémentaires chez les patients homozygotes pour la mutation F508del

#### 8.1.4.1 Comparaison versus tezacaftor/ivacaftor jusqu'à 24 semaines

L'objectif principal de cette comparaison était d'évaluer l'efficacité de la trithérapie par rapport à la bithérapie tezacaftor/ivacaftor, en termes de variation absolue du VEMS jusqu'à la 28<sup>ème</sup> semaine de traitement par rapport à la valeur initiale définie dans la comparaison (critère de jugement principal), chez des patients homozygotes porteurs d'une mutation F508del.

Cette comparaison a été réalisée à partir des données issues de l'ensemble des études cliniques menées chez les patients homozygotes et a permis de constituer deux cohortes :

- la cohorte trithérapie à partir des données individuelles des 55 patients du groupe trithérapie de **l'étude 103** (étude à 4 semaines) qui ont poursuivi le traitement dans **l'étude d'extension 105** (résultats intermédiaires à 28 semaines),
- la cohorte bithérapie à partir des données individuelles des 246 patients du groupe tezacaftor/ivacaftor de **l'étude 661-106 (EVOLVE)** (étude de phase III, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la bithérapie tezacaftor/ivacaftor en comparaison au placebo en termes de variation absolue du VEMS jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement par rapport à la valeur initiale chez des patients homozygotes porteurs d'une mutation F508del âgés de 12 ans ou plus)<sup>29</sup> ayant continué le traitement dans **l'étude d'extension en ouvert 661-110 (EXTEND)**<sup>30</sup>,

<sup>29</sup> Taylor-Cousar et al., Tezacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. N Engl J Med 2017; 377:2013-2023

<sup>30</sup> l'étude pivotale 661-106 (EVOLVE) comparant tezacaftor/ivacaftor au placebo pendant 24 semaines et l'étude d'extension en ouvert 661-110 (EXTEND) sont les études de phase III ayant soutenu la demande d'autorisation de mise sur le marché de tezacaftor/ivacaftor (SYMKEVI).

soit un total de 301 patients.

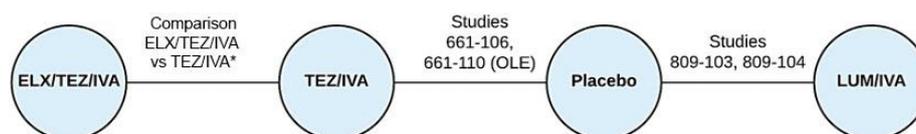
Compte tenu des limites méthodologiques de cette comparaison indirecte et de la disponibilité des résultats jusqu'à 24 semaines de traitement de l'étude 109 comparative, les résultats de cette comparaison ne seront pas présentés.

#### 8.1.4.2 Comparaison indirecte versus lumacaftor/ivacaftor

L'objectif principal de cette comparaison indirecte était d'évaluer l'efficacité de la trithérapie par rapport à celle de l'association lumacaftor/ivacaftor (ORKAMBI) chez les patients homozygotes porteurs d'une mutation F508del jusqu'à 24/28 semaines de traitement.

Il s'agit d'une comparaison indirecte en réseau réalisée selon la méthode de Bucher qui s'est faite en 3 étapes (cf. schéma ci-dessous), sur la base des données :

- d'une **comparaison de cohortes formalisée** trithérapie versus tezacaftor/ivacaftor après 28 semaines de traitement présentée dans la section 8.1.4.1 ci-dessus,
- de l'**étude 661-106 (EVOLVE)** comparant tezacaftor/ivacaftor au placebo pendant 24 semaines et de l'**étude 661-110 (EXTEND)** d'extension en ouvert.
- des **études pivotales 809-103 (TRAFFIC), 809-104 (TRANSPORT)** ayant comparé l'association lumacaftor/ivacaftor au placebo en termes de variation absolue du VEMS après 24 semaines de traitement chez des patients homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et l'**étude d'extension en ouvert 809-105 (PROGRESS)**<sup>31</sup>.



\* comparaison de cohorte présentées dans la section 7.1.4.1

**Figure 9 : Schéma de l'étude de comparaison indirecte trithérapie versus lumacaftor/ivacaftor**

Le laboratoire a fourni les résultats de la comparaison indirecte en termes de variation absolue du VEMS, de l'IMC, du Z-score du poids relatif à l'âge et des exacerbations pulmonaires jusqu'à 24/28 semaines de traitement. Ces résultats ont suggéré une amélioration sous trithérapie en comparaison à la bithérapie par lumacaftor/ivacaftor, avec notamment une différence en termes de variation absolue du VEMS jusqu'à 24/28 semaines de traitement estimée à +11,8 points de pourcentage (IC<sub>95%</sub> [9,8 ; 13,8]) entre la trithérapie et la bithérapie par lumacaftor/ivacaftor.

Néanmoins, compte tenu des limites méthodologiques de cette comparaison indirecte, ces résultats exploratoires ne permettent pas de démontrer de manière robuste une efficacité supérieure de la trithérapie en comparaison à la bithérapie lumacaftor/ivacaftor.

## 08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée dans les études 102 (patients hétérozygotes), 103 et 109 (patients homozygotes) et 105 (étude d'extension) au moyen du questionnaire *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R), une échelle spécifique validée de la mucoviscidose, qui comporte des questions relatives aux symptômes respiratoires et digestifs, au caractère émotionnel et aux perceptions de l'état de santé. Il a été complété par le patient ou les parents du patient lors des différentes visites<sup>32</sup>, avant toute autre évaluation. Ce questionnaire permet l'obtention d'un score du domaine respiratoire et d'un score du domaine non respiratoire. Une augmentation traduit une amélioration de la qualité de vie avec à 0 un score indiquant le pire état et à 100 un très bon état. Une variation  $\geq 4$  points du score du domaine respiratoire par rapport à l'état initial a été considérée

<sup>31</sup> Etudes TRAFFIC, TRANSPORT et PROGRESS ayant soutenu l'autorisation de mise sur le marché de lumacaftor/ivacaftor (ORKAMBI)

<sup>32</sup> Le questionnaire CFQ-R était renseigné le 1<sup>er</sup> jour de traitement puis aux visites effectuées à 4, 8, 12, 16 et 24 semaines ainsi qu'à la visite d'arrêt prématuré de l'étude, si pertinent, et à la visite de suivi pour la tolérance.

comme cliniquement pertinente chez les patients avec mucoviscidose stable<sup>33</sup>.

Pour rappel, la variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R constituait :

- le critère de jugement principal de l'étude 109 contrôlée versus tezacaftor/ivacaftor, randomisée, en double aveugle d'une durée de traitement de **24 semaines**, menée chez 176 patients **homozygotes** pour la mutation F508del et
- un critère de jugement secondaire hiérarchisé dans les études 102 et 103 et
- un critère de jugement secondaire non hiérarchisé dans l'étude 105.

La variation absolue du score des domaines non respiratoires était analysée en tant que critère exploratoire des études 102, 103 et 105 et n'a pas été analysée dans l'étude 109.

Le laboratoire a rapporté l'ensemble des résultats issus des 4 études cliniques ainsi que les résultats de qualité de vie issus des comparaisons complémentaires (comparaison de cohortes versus tezacaftor/ivacaftor jusqu'à 24 semaines et comparaison indirecte versus lumacaftor/ivacaftor).

En raison des limites méthodologiques des analyses exploratoires de qualité de vie (aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole) ou des analyses issues de comparaisons indirectes, seuls les résultats sur le critère principal de l'étude 109 et les critères de jugement secondaires hiérarchisés des études 102 et 103 seront présentés.

### 8.2.1 Etude 102 versus placebo chez les patients hétérozygotes *F508del* / fonction minimale

Pour rappel, le protocole de l'étude 102 prévoyait l'analyse de 7 critères de jugement secondaires hiérarchisés dont la significativité statistique des résultats a permis l'analyse de l'ensemble des 7 critères.

- **Variation absolue du score du domaine respiratoire du CFQ-R jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement par rapport à sa valeur initiale (4<sup>ème</sup> critère de jugement secondaire hiérarchisé) - population ITTm**

La variation absolue du score moyen du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R par rapport à sa valeur initiale pendant les 24 semaines de traitement a été de +17,5 points dans le groupe trithérapie et de -2,7 points dans le groupe placebo, soit une différence statistiquement significative de 20,2 points (IC<sub>95%</sub> [17,5 ; 23,0], p<0,0001) en faveur de la trithérapie.

**Tableau 7 : Variation absolue du score du domaine respiratoire du CFQ-R jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine (4<sup>ème</sup> critère de jugement secondaire hiérarchisé) – population ITTm – étude 102**

	Groupe placebo	Groupe trithérapie
Valeur initiale, (points)	n=203	n=200
Moyenne (ET)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Variation absolue jusqu'à la semaine 24, (points)	n=202	n=197
Moyenne (ET)	-2,7 (1,0)	+17,5 (1,0)
[IC <sub>95%</sub> ]	[-4,6 ; -0,8]	[15,6 ; 19,5]
Différence intergroupe [IC <sub>95%</sub> ] p versus placebo	<b>20,2 [17,5 ; 23,0] &lt;0,0001</b>	

- **Variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R à la semaine 4 (7<sup>ème</sup> critère de jugement secondaire hiérarchisé) – population ITTm**

La variation absolue du score moyen du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R à la 4<sup>ème</sup> de traitement par rapport à sa valeur initiale a été de +18,1 points dans le groupe trithérapie et de -1,9 points dans le groupe placebo, soit une différence statistiquement significative de 20,1 points (IC<sub>95%</sub> [16,9 ; 23,2], p<0,0001) en faveur de la trithérapie.

<sup>33</sup> Quittner Alexandra L. et al. Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic Pseudomonas aeruginosa airway infection. Chest. 2009 Jun;135(6):1610-1618.

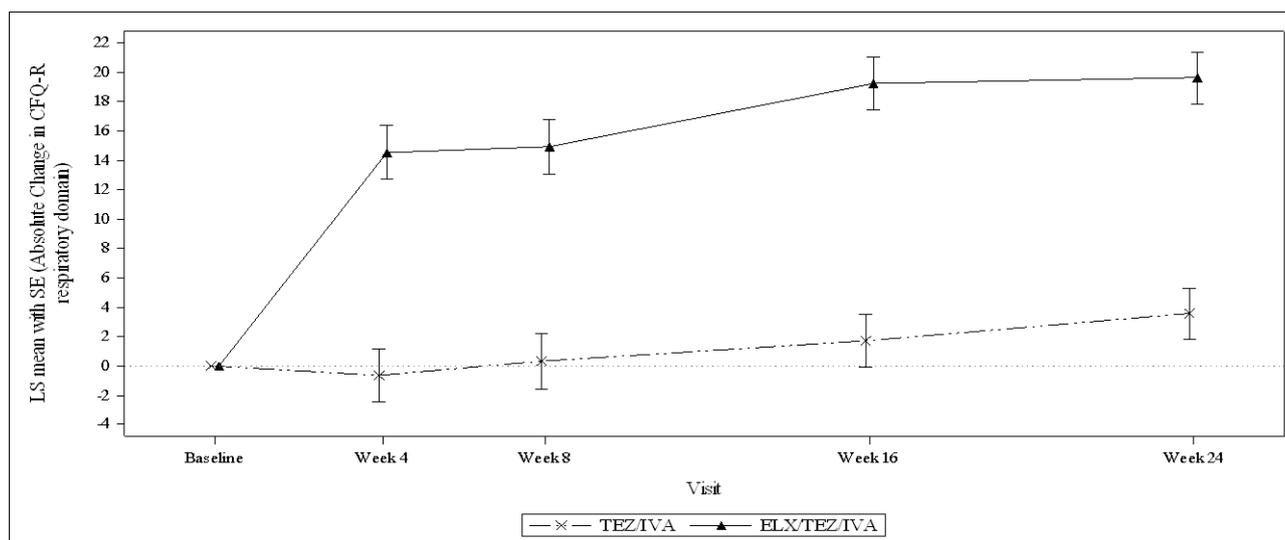
## 8.2.2 Etude 103 et 109 versus tezacaftor/ivacaftor chez des patients homozygotes pour la mutation *F508del*

### - Variation absolue du score du domaine respiratoire du CFQ-R, jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement par rapport à la valeur initiale (critère de jugement principal de l'étude 109)

La variation absolue du score moyen du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R jusqu'à la 24<sup>ème</sup> de traitement par rapport à sa valeur initiale a été de +17,1 points (IC95% [14,1 ; 20,1]) dans le groupe trithérapie, atteignant une valeur moyenne de 88,5 points sur un total de 100 points et de +1,2 points (IC95% [-1,7 ; 4,2]) dans le groupe bithérapie, soit une différence statistiquement significative de 15,9 points IC<sub>95%</sub> [11,7 ; 20,1] ; p<0,0001 en faveur de la trithérapie.

**Tableau 8 : Variation absolue du score du domaine respiratoire du CFQ-R jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine (critère de jugement principal) – population ITTm – étude 109**

	Groupe bithérapie	Groupe trithérapie
Valeur initiale, (points)	n=88	n=87
Moyenne (ET)	73,1 (17,6)	71,2 (19,6)
Variation absolue jusqu'à la semaine 24, (points)	n=88	n=87
Moyenne (ET)	+ 1,2 (1,5)	+ 17,1 (1,5)
IC <sub>95%</sub>	[-1,7 ; 4,2]	[14,1 ; 20,1]
Différence intergroupe [IC <sub>95%</sub> ] p versus bithérapie	<b>15,9 [11,7, 20,1] &lt;0,0001</b>	



**Figure 10 : Variation absolue du score du domaine respiratoire du CFQ-R par visite (critère de jugement principal) – population ITTm – étude 109**

Les résultats exploratoires des analyses en sous-groupes sont présentés à titre descriptif en annexes.

### - Variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R à la semaine 4 (2<sup>ème</sup> critère de jugement secondaire hiérarchisé de l'étude 103)

Pour rappel, la significativité statistique sur le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé a permis l'analyse de ce deuxième critère.

La variation absolue du score moyen du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R à la 4<sup>ème</sup> de traitement par rapport à sa valeur initiale (mesurée après la période de pré-traitement) a été de +16,0 points (IC95% [12,1 ; 19,9]) dans le groupe trithérapie et de -1,4 points (IC95% [-5,4 ; 2,6]) dans le groupe bithérapie, soit une différence statistiquement significative de 17,4 points ; IC95% [11,8 ; 23,0] ; p<0,0001 en faveur de la trithérapie.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues des études cliniques (études 102, 103, 109 et 105)

#### Etudes comparatives 102, 103 et 109

L'évaluation de la tolérance a porté sur la population des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement, soit 403 patients hétérozygotes dans l'étude 102 (202 dans le groupe trithérapie et 201 dans le groupe placebo), 107 patients homozygotes dans l'étude 103 (55 dans le groupe trithérapie et 52 dans le groupe bithérapie tezacaftor/ivacaftor) et 175 patients homozygotes dans l'étude 109 (87 dans le groupe trithérapie et 88 dans le groupe bithérapie tezacaftor/ivacaftor). La durée médiane d'exposition au traitement a été de 24 semaines dans les études 102 et 109 et de 4 semaines dans l'étude 103.

Les données de tolérance de l'étude 103 (réalisée sur une durée courte de 4 semaines) étant cohérents avec les données recueillies au cours de l'étude 109 (mêmes critères d'inclusion et même traitements que l'étude 103, étude sur 24 semaines), seules les données de l'étude 109 seront présentées par souci de clarté.

#### Etude de suivi 105

L'évaluation de la tolérance a porté sur la population des patients inclus ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude pendant la période de suivi en ouvert, soit un total de 506 patients (399 patients issus de l'étude 102 et 107 patients issus de l'étude 103). Dans cette population d'analyse de la tolérance de l'étude 105, la durée médiane d'exposition au traitement a été de 36,5 semaines (soit environ 8,5 mois). Les résultats présentés ci-dessous sont ceux de l'analyse intermédiaire au 31 octobre 2019, soit environ 1 an après le début de l'étude (premier patient inclus le 9 octobre 2018).

#### ► Evénements indésirables fréquents

#### Etudes comparatives 102 (hétérozygotes) et 109 (homozygotes)

Les événements indésirables (EI) les plus fréquents rapportés au cours des études 102 et 109 ( $\geq 10\%$  des patients dans un des groupes) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 9 : EI les plus fréquents ( $\geq 10\%$  des patients dans un des groupes) - études 102 et 109 (populations de tolérance)**

	Etude 102 (hétérozygotes) N=403		Etude 109 (homozygotes) N=175	
	Groupe trithérapie n = 202	Groupe placebo n = 201	Groupe trithérapie n = 87	Groupe bithérapie n = 88
Patients ayant eu au moins 1 EI	188 (93,1)	193 (96,0)	77 (88,5)	81 (92,0)
Exacerbation pulmonaire infectieuse	44 (21,8)	95 (47,3)	10 (11,5)	36 (40,9)
Augmentation des expectorations	40 (19,8)	39 (19,4)	10 (11,5)	16 (18,2)
Céphalées	35 (17,3)	30 (14,9)	25 (28,7)	18 (20,5)
Toux	34 (16,8)	77 (38,3)	11 (12,6)	23 (26,1)
Diarrhée	26 (12,9)	14 (7,0)	8 (9,2)	7 (8,0)
Infection des voies respiratoires supérieures	24 (11,9)	22 (10,9)	9 (10,3)	5 (5,7)
Rhino-pharyngite	22 (10,9)	26 (12,9)	17 (19,5)	13 (14,8)
Douleur oropharyngée	20 (9,9)	25 (12,4)	11 (12,6)	7 (8,0)
Hémoptysie	11 (5,4)	28 (13,9)	3 (3,4)	6 (6,8)
Fatigue	9 (4,5)	20 (10,0)	< 5%	

### Etude 105 de suivi (homozygotes et hétérozygotes)

L'incidence des patients ayant au moins un EI a été de 93,1%. Les EI les plus fréquents ( $\geq 10\%$  des patients) sont présentés dans le tableau ci-dessous. L'ensemble de ces EI fréquents avaient également été rapportés parmi les EI fréquents de l'étude 102.

Tableau 10 : EI les plus fréquents ( $\geq 10\%$  des patients) - étude 105 (population de tolérance)

	Groupe trithérapie (N = 506)
Patients ayant eu au moins 1 EI	471 (93,1)
Exacerbation pulmonaire infectieuse	127 (25,1)
Toux	118 (23,3)
Douleur oropharyngée	74 (14,6)
Rhino-pharyngite	69 (13,6)
Céphalées	66 (13,0)
Augmentation des expectorations	63 (12,5)
Infection des voies respiratoires supérieures	60 (11,9)
Fatigue	51 (10,1)

### ► EI ayant entraîné l'arrêt du traitement de l'étude

#### Etudes comparatives 102 (hétérozygotes) et 109 (homozygotes)

Au cours de l'étude 102, 2 patients (1,0%) du groupe trithérapie et aucun patient du groupe placebo ont présenté des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement. Les 2 EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été un rash cutané non grave et une hypertension portale rapportée chez un ancien cirrhotique.

Au cours de l'étude 109, 1 patient (1,1%) du groupe trithérapie a eu une anxiété associée à une dépression sur antécédents psychiatriques qui a été jugée comme lié au traitement de l'étude par l'investigateur et 2 patients (2,3%) du groupe bithérapie ont eu des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (un trouble obsessionnel compulsif et un trouble psychotique jugés comme non liés au traitement de l'étude par l'investigateur).

#### Etude 105 de suivi (homozygotes et hétérozygotes)

Des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement sont survenus chez 1,4% des patients suivis, soit 7 patients dont 3 patients en raison d'une élévation des transaminases. Les autres patients ont arrêté le traitement pour encéphalopathie hépatique (1 patient), dépression (1 patient), rash cutané (1 patient) et acouphènes et contusions (1 patient).

### ► EI de grades 3 ou 4

#### Etudes comparatives 102 (hétérozygotes) et 109 (homozygotes)

Chez les patients hétérozygotes (étude 102), la fréquence des EI de grades 3 ou 4 a été de 9,4% (19/202) dans le groupe trithérapie versus 7,5% (15/201) dans le groupe placebo. Un seul de ces EI a été de grade 4, il s'agissait d'une hypoglycémie avec manifestation neurologique survenue chez un patient du groupe placebo. Les EI de grade 3 ou 4 rapportés chez au moins 2 patients de l'étude ont été : des exacerbations pulmonaires infectieuses de la mucoviscidose [0 cas dans le groupe trithérapie et 9 cas (4,5%) dans le groupe placebo], une augmentation de la créatinine phosphokinase [4 cas (2%) dans le groupe trithérapie versus 0 cas dans le groupe placebo], une augmentation des ALAT [2 cas (1,0%) dans le groupe trithérapie versus 0 cas dans le groupe placebo], et une augmentation des ASAT [2 cas (1,0%) dans le groupe trithérapie versus 0 cas dans le groupe placebo].

Chez les patients homozygotes (étude 109), la fréquence des EI de grades 3 ou 4 a été de 8,0% dans les groupes trithérapie (7/87) et bithérapie (7/88). Il s'agissait uniquement d'EI de grade 3. Le seul EI de grade 3 observé chez au moins 2 patients a été une exacerbation pulmonaire infectieuse rapportée 2 patients (2,3%) du groupe trithérapie et 4 patients (4,5%) du groupe bithérapie.

### Etude 105 de suivi (homozygotes et hétérozygotes)

La fréquence des EI de grades 3 ou 4 a été de 10,5% (53/506) au cours du suivi. Un des deux EI de grade 4 rapportés a été une hémorragie pulmonaire survenue sur des antécédents d'hémoptysie récurrente.

#### ► EI graves et décès

### Etudes comparatives 102 (hétérozygotes) et 109 (homozygotes)

Dans l'étude 102, la fréquence des EI graves a été numériquement moins importante dans le groupe trithérapie : 13,9% dans le groupe trithérapie versus 20,9% dans le groupe placebo. Les exacerbations pulmonaires infectieuses de la mucoviscidose ont constitué l'EI grave le plus fréquemment signalé : 11 (5,4%) patients dans le groupe trithérapie et 33 (16,4%) patients dans le groupe placebo.

Dans l'étude 109, la fréquence des EI graves a aussi été numériquement moins importante dans le groupe trithérapie : 5,7% des patients du groupe trithérapie versus 15,9% du groupe bithérapie. L'incidence moins importante dans le groupe trithérapie a été principalement liée à une incidence moindre des exacerbations pulmonaires infectieuses graves de la mucoviscidose, rapportée chez 1,1% des patients du groupe trithérapie versus 10,2% des patients du groupe bithérapie.

Aucun décès n'est survenu au cours des études 102, 103 et 109.

### Etude 105 de suivi (homozygotes et hétérozygotes)

L'incidence des EI graves survenus au cours de l'étude de suivi a été de 15,8% (80/506). Les EI graves observés chez au moins 2 patients au cours du suivi ont été :

- exacerbation pulmonaire infectieuse : 42 patients (8,3%)
- syndrome d'obstruction intestinale distale : 5 patients (1,0%)
- hémoptysie : 5 patients (1,0%)
- infection des dispositifs vasculaires : 3 patients (0,6%)
- grippe : 2 patients (0,4%)
- augmentation des ALAT : 2 patients (0,4%)
- augmentation des ASAT : 2 patients (0,4%)

Aucun décès n'est survenu pendant l'étude de suivi.

#### ► EI d'intérêt particulier

S'agissant des événements d'intérêt particulier (étude 102 : groupe trithérapie versus placebo ; étude 103 : groupe trithérapie versus bithérapie) :

- **Rashs cutanés** : étude 102 : 10,9% (22/202) versus 6,5% (13/201)  
étude 109 : 12,6% (11/87) versus 2,3% (2/88)  
étude 105 : 9,9% (50/506)

Dans l'étude 102, dans le groupe trithérapie, l'incidence en fonction du sexe était de 5,8 % chez les patients de sexe masculin et de 16,3 % chez les patientes. Chez les patientes traitées par trithérapie, l'incidence des rashs était de 20,5 % chez celles qui prenaient un contraceptif hormonal et de 13,6 % chez celles qui n'en prenaient pas. Ces événements ont entraîné l'arrêt du traitement chez 1 patient du groupe trithérapie. Pour 3 patients du groupe trithérapie et 1 patient du groupe placebo, l'événement a été considéré comme grave. La durée médiane de l'événement a été de 7 à 8 jours. Dans l'étude 109, aucun cas rapporté n'a été considéré comme grave ou n'a entraîné l'arrêt du traitement. A noter que dans l'étude 103, 1 cas rapporté sous trithérapie a été considéré comme grave et a entraîné l'interruption d'un traitement concomitant de contraceptif oral.

Dans l'étude 105, une éruption cutanée grave et ayant entraîné l'arrêt du traitement est survenue chez 1 patient (0,2%) et 5 patients (1,0%) ont présenté des éruptions cutanées qui ont entraîné l'interruption du traitement.

Selon les différentes études, le délai médian de survenue du premier rash cutané a été de 14 à 43 jours dans le groupe trithérapie et la durée médiane de l'EI de 7 à 10 jours.

- **Élévation des transaminases** : étude 102 : 10,9% (22/202) versus 4% (8/201)  
étude 109 : 6,9% (6/87) versus 1,1% (1/88)  
étude 105 : 7,1% (36/506)

Dans l'étude 102, ces événements ont entraîné l'interruption du traitement chez 2 patients (1%) du groupe trithérapie et 3 patients (1,5%) du groupe placebo. Aucun événement n'a entraîné l'arrêt définitif du traitement. Pour 1 patient du groupe placebo, l'événement a été considéré comme grave. La durée médiane de l'événement a été de 17 jours.

Dans l'étude 109, 1 patient du groupe trithérapie a eu un EI d'élévation des transaminases grave. A noter que dans l'étude 103, aucun des 3 cas rapportés n'a été grave.

Dans l'étude 105, l'élévation des transaminases a entraîné une interruption du traitement chez 11 patients (2,2%) et un arrêt définitif chez 3 patients (0,6%), dont 2 pour EI graves.

- **Augmentation de la créatinine phosphokinase (CPK) :**

étude 102 : 9,4% (19/202) versus 4,5% (9/201)

étude 109 : 4,6% (4/87) versus 2,3% (2/88)

étude 105 : 6,1% (31/506)

Au cours de l'étude 102, 4 cas (2%) d'augmentation de la concentration plasmatique en CPK de grade 3 sont survenus dans le groupe trithérapie versus 0 cas dans le groupe placebo.

Au cours de l'étude de suivi, 1 cas faisant suite à un exercice intense a été grave et pour 4 cas (0,8%), l'élévation de la CPK a entraîné l'interruption temporaire du traitement. Aucune rhabdomyolyse n'est survenue au cours de l'étude de suivi.

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

#### 8.3.2.1 KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor)

Tableau 11 : Liste des risques importants et informations manquantes – PGR européen Version 0.7 du 24 juin 2020

<b>Risques importants identifiés</b>	- Sensibilité aux infections par le virus de la grippe
<b>Risques importants potentiels</b>	- Toxicité hépatique - Cataracte
<b>Informations manquantes</b>	- Sécurité à long terme - Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante - Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère

#### 8.3.2.2 KALYDECO 150 mg (ivacaftor)

Tableau 12 : Liste des risques importants et informations manquantes – PGR européen Version 9.2 du 24 août 2020

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

#### 8.3.2.3 Données issues des PSUR de KALYDECO 150 mg (ivacaftor)

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 24 janvier 2017 au 23 janvier 2020 durant laquelle un nouveau signal d'augmentation de la concentration plasmatique en CPK a été évalué puis clôturé et n'a pas été retenu comme un

nouveau risque potentiel ou identifié du fait de la faible incidence des cas rapportée et des étiologies alternatives identifiées dans la majorité des cas.

### 8.3.3 Données issues du RCP

#### 8.3.3.1 KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor)

Les extraits du RCP de KAFTRIO mentionnés ci-dessous sont issus de la rubrique 4.8 Effets indésirables.

##### « Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents présentés par les patients âgés de 12 ans et plus ayant reçu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en association avec l'ivacaftor étaient : céphalées (17,3 %), diarrhée (12,9 %) et infection des voies respiratoires supérieures (11,9 %).

Des effets indésirables graves à type de rash ont été rapportés chez 3 patients (1,5 %) traités par ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en association avec l'ivacaftor contre 1 patient (0,5 %) recevant le placebo. »

L'extrait ci-dessous est issu de la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP de KAFTRIO :

##### « Effets sur la fonction hépatique

Des augmentations des transaminases sont fréquentes chez les patients atteints de mucoviscidose et ont été observées chez certains patients traités par l'association ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) en association avec l'ivacaftor. Il est recommandé de contrôler les taux de transaminases (ALAT et ASAT) chez tous les patients avant l'instauration du traitement, tous les trois mois durant la première année de traitement, puis une fois par an. Une surveillance plus fréquente doit être envisagée chez les patients ayant des antécédents d'augmentations des transaminases. En cas de taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 fois la limite supérieure de la normale [LSN] ou d'ALAT ou d'ASAT > 3 x LSN avec bilirubine > 2 x LSN), le traitement doit être interrompu et le bilan hépatique doit être étroitement surveillé jusqu'à sa normalisation. La décision d'une éventuelle reprise du traitement après la normalisation du bilan hépatique doit tenir compte des risques encourus par rapport au bénéfice attendu (voir rubrique 4.8 du RCP).

##### Événements de rash

L'incidence des rashes était plus élevée chez les patientes que chez les patients de sexe masculin, en particulier chez les patientes prenant des contraceptifs hormonaux. Un rôle des contraceptifs hormonaux dans la survenue d'un rash ne peut être exclu. L'interruption du traitement par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'ivacaftor et des contraceptifs hormonaux doit être envisagée chez les patientes sous contraceptifs hormonaux qui développent un rash. Après disparition du rash, il convient d'évaluer si la reprise du traitement par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'ivacaftor sans contraceptifs hormonaux est appropriée. Si le rash ne récidive pas, la reprise des contraceptifs hormonaux peut être envisagée (voir rubrique 4.8 du RCP). »

#### 8.3.3.2 KALYDECO 150 mg (ivacaftor)

Les extraits du RCP de KALYDECO mentionnés ci-dessous sont issus de la rubrique 4.8 Effets indésirables.

##### « Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients âgés de 6 ans et plus sont : 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 (voir rubrique 4.4). »

## 08.4 Données d'utilisation

Une ATU nominative (ATUn) a été mise en place en décembre 2019 ayant permis à plus de 300 patients dans l'indication des "patients âgés de 12 ans et plus présentant une mucoviscidose grave engageant le pronostic vital à court ou moyen terme".

Les données d'efficacité et de tolérance de la trithérapie en pratique courante française via ces ATU nominatives sont en cours de collecte par le laboratoire.

Une étude indépendante mise en place par la communauté scientifique à l'initiative du groupe Nouvelles Thérapeutiques de la Société Française de Mucoviscidose (SFM) a pour objectif de recueillir les données d'efficacité et de tolérance du traitement chez les patients bénéficiant d'un ATU nominative. Ces données n'étaient pas disponibles à la date du présent avis.

## 08.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de la trithérapie KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) et d'extension d'indication de la spécialité KALYDECO 150 mg (ivacaftor, destiné à être utilisée en association à KAFTRIO) concerne le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale.

Dans cette indication, les données reposent principalement sur trois études cliniques de phase III ou IIIb de supériorité, comparatives, randomisées, en double aveugle :

- l'étude 102 versus placebo réalisée chez des patients hétérozygotes porteurs d'une mutation F508del et d'une seconde mutation à fonction minimale
- les études 103 d'une durée de 4 semaines et 109 d'une durée de 24 semaines, versus la bithérapie tezacaftor/ivacaftor (SYMKEVI), comparateur cliniquement pertinent, réalisées chez des patients homozygotes pour la mutation F508del.

L'analyse intermédiaire de l'étude d'extension 105 non comparative sur 96 semaines chez l'ensemble des patients ayant participé aux études de phase III/IIIb a apporté des données de tolérance à plus long terme.

Considérant le mécanisme d'action de la trithérapie, le laboratoire avait initialement sollicité une AMM dans une indication plus large que l'indication octroyée par l'AMM, à savoir « en association avec l'ivacaftor 150 mg dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR ». Le CHMP a considéré que des données cliniques complémentaires devaient être apportées pour envisager une indication plus large que celle octroyée sur la base des données actuelles<sup>3</sup>.

Une étude actuellement en cours (étude 104) a pour objectif d'apporter ces données complémentaires (cf. 08.6 Programme d'études).

## ► Efficacité (dont qualité de vie)

### Chez les patients hétérozygotes pour la mutation F508del / porteurs d'une mutation à fonction minimale : étude 102

Au total, 405 patients hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteur d'une mutation à fonction minimale ont été randomisés dans cette étude (201 dans le groupe trithérapie et 204 dans le groupe placebo) pour recevoir les traitements de l'étude par voie orale à raison de 2 comprimés de la trithérapie ou du placebo le matin et d'un comprimé d'ivacaftor ou de placebo le soir, pendant 24 semaines. Les 403 patients ayant reçus au moins une dose de traitement (population ITTm) d'âge médian de 24 ans (dont environ un tiers était âgés de moins de 18 ans), avaient un IMC médian à l'inclusion de 21 kg/m<sup>2</sup>, un VEMS médian de 61 % de la valeur théorique et une concentration moyenne en chlorures dans la sueur de 103 mmol/L. Les patients ayant un VEMS < 40 % de la valeur théorique ne pouvaient pas être inclus dans l'étude.

Les résultats sur le critère de jugement principal, à savoir la variation absolue du VEMS jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement, en faveur de la trithérapie par rapport au placebo, sont présentés dans le tableau 13 ci-dessous.

Le protocole de l'étude prévoyait également l'analyse de 7 critères de jugement secondaires hiérarchisés. Les résultats de ces analyses hiérarchisées, tous significatifs en faveur de la trithérapie, ont notamment permis de démontrer la supériorité de la trithérapie en comparaison au placebo en termes de :

- nombre d'exacerbations jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine avec une incidence annuelle d'exacerbations estimée à 0,37 dans le groupe trithérapie versus 0,98 dans le groupe placebo, soit un ratio entre les deux groupes de 0,37 (IC<sub>95%</sub> [0,25 ; 0,55], p<0,0001) ;
- variation absolue du taux de chlorure sudoral dès la 4<sup>ème</sup> semaine et jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement par rapport à sa valeur initiale avec une variation absolue jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine de -42,2mmol/L dans le groupe trithérapie versus -0,4 mmol/L dans le groupe placebo, soit une différence statistiquement significative de -41,8 mmol/L (IC<sub>95%</sub> [-44,4 ; -39,3], p<0,0001) ;
- variation absolue de l'IMC à la semaine 24 par rapport à sa valeur initiale avec une différence statistiquement significative de +1,04 kg/m<sup>2</sup> (IC<sub>95%</sub> [0,85 ; 1,23], p<0,0001) en faveur de la trithérapie.

Deux critères de jugement secondaires hiérarchisés ont porté sur la qualité de vie des patients et ont notamment permis de démontrer la supériorité de la trithérapie en comparaison au placebo en termes de variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R dès la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement avec une différence statistiquement significative de +20,1 points (IC<sub>95%</sub> [16,9 ; 23,2], p<0,0001) en faveur de la trithérapie, et jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement avec une différence statistiquement significative de 20,2 points (IC<sub>95%</sub> [17,5 ; 23,0], p<0,0001) en faveur de la trithérapie.

### Chez les patients homozygotes pour la mutation F508del : études 103 (4 semaines) et 109 (24 semaines)

Au total, 107 patients homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR ont été randomisés dans l'étude 103 et 175 dans l'étude 109 pour recevoir, après une période de pré-traitement de 28 jours sous bithérapie par tezacaftor/ivacaftor (SYMKEVI) pour tous les patients, les traitements de l'étude par voie orale à raison de 2 comprimés de la trithérapie ou de la bithérapie tezacaftor/ivacaftor (SYMKEVI) le matin et d'un comprimé d'ivacaftor le soir, pendant 4 semaines pour l'étude 103 et 24 semaines pour l'étude 109.

Les patients de ces deux études avaient un âge médian de 27 ans (dont environ un tiers à la moitié était âgés de moins de 18 ans), avaient un IMC médian à l'inclusion de 21 kg/m<sup>2</sup>, un VEMS médian de 59 % (étude 103) à 65 % (étude 109) en pourcentage de la valeur théorique et une concentration moyenne en chlorures dans la sueur d'environ 90 mmol/L. Les patients ayant un VEMS < 40 % de la valeur théorique ne pouvaient pas être inclus dans ces deux études.

Les résultats sur la variation absolue du VEMS à la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement (critère de jugement principal de l'étude 103) et ceux sur la variation absolue du VEMS jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine (critère

de jugement secondaire hiérarchisé de l'étude 109), en faveur de la trithérapie par rapport à la bithérapie tezacaftor/ivacaftor (SYMKEVI), sont présentés dans le tableau 13 ci-dessous.

L'étude 103 prévoyait également l'analyse de la variation absolue du taux de chlorure sudoral à la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement par rapport à sa valeur initiale (premier critère de jugement secondaire hiérarchisé) avec une variation absolue de -43,4 mmol/L dans le groupe trithérapie versus +1,7 mmol/L dans le groupe bithérapie, soit une différence statistiquement significative de -45,1 mmol/L (IC<sub>95%</sub> [-50,1 ; -40,1], p<0,0001).

Le critère de jugement principal de l'étude 109 ainsi que le second critère de jugement secondaire hiérarchisé de l'étude 103 ont porté sur la qualité de vie des patients. Ils ont permis de démontrer la supériorité de la trithérapie en comparaison à la bithérapie tezacaftor/ivacaftor (SYMKEVI) en termes de variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R dès la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement avec une différence statistiquement significative de +17,4 points ; IC<sub>95%</sub> [11,8 ; 23,0] ; p<0,0001 en faveur de la trithérapie et jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement avec une différence statistiquement significative de +15,9 points ; IC<sub>95%</sub> [11,7 ; 20,1] ; p<0,0001 en faveur de la trithérapie.

**Tableau 13 : Synthèse des résultats des études 102, 103 et 109 sur la variation absolue du VEMS à la 4<sup>ème</sup> semaine ou jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement – populations ITTm**

Groupe de traitement Effectif de la population d'analyse (ITTm)	Etude 102 (hétérozygotes) 24 semaines		Etude 103 (homozygotes) 4 semaines		Etude 109 (homozygotes) 24 semaines	
	Groupe placebo n=203	Groupe trithérapie n=196	Groupe bithérapie n=49	Groupe trithérapie n=53	Groupe bithérapie n=87	Groupe trithérapie n=86
<b>Variation absolue du VEMS</b>	<b>Jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine Critère principal</b>		<b>A la 4<sup>ème</sup> semaine Critère principal</b>		<b>Jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine Critère secondaire hiérarchisé</b>	
Moyenne (ET) des variations absolues du VEMS [IC <sub>95%</sub> ]	-0,4 (0,5) [-1,5 ; 0,7]	+13,9 (0,6) [12,8 ; 15,0]	+0,4 (0,9) [-1,4 ; 2,3]	+10,4 (0,9) [8,6 ; 12,2]	+ 1,0 (0,7) [-0,4 ; 2,4]	+ 11,2 (0,7) [9,8 ; 12,6]
Différence [IC <sub>95%</sub> ] p	14,3 [12,7 ; 15,8] ; p<0,0001		10,0 [7,4 ; 12,6] ; p<0,0001		10,2 [8,2 ; 12,1] ; p<0,0001	

## ► Tolérance

Les données de tolérance ont porté sur les 24 semaines de traitement de 403 patients hétérozygotes (étude 102) et de 175 patients homozygotes (étude 109), ainsi que sur les 4 semaines de traitement de 107 patients homozygotes (étude 103). Les résultats intermédiaires de l'étude 105 d'extension en ouvert ont permis de compléter ces résultats sur une exposition plus longue (durée médiane d'exposition de 8,5 mois) pour 506 patients hétérozygotes ou homozygotes ayant terminé les études comparatives et souhaitant poursuivre le traitement par trithérapie.

Le profil de tolérance général de la trithérapie a été similaire chez les patients hétérozygotes (étude 102) ou homozygotes (études 103 et 109). L'événement indésirable (EI) qui a été le plus fréquemment rapporté au cours des études a été les exacerbations pulmonaires infectieuses rapportées chez un quart des patients de l'étude de suivi.

Selon les données issues des études 102, 109 et 105, la fréquence d'arrêt de traitement pour EI a été d'environ 1% sous trithérapie, 2,3% sous la bithérapie tezacaftor/ivacaftor (SYMKEVI) et 0% sous placebo. La fréquence des EI de grade 3/4 sous trithérapie a été de 10,5% (selon étude de suivi 105) et principalement portée par des EI de grade 3. Elle a été du même ordre de grandeur dans les groupes comparateurs des études 102 et 109 : pour les patients hétérozygotes (étude 102), 9,4% dans le groupe trithérapie versus 7,5% dans le groupe placebo et pour les patients homozygotes (étude 109), 8,0% dans les deux groupes (trithérapie et bithérapie). L'EI de grade 3 ayant été le plus fréquemment rapporté a été les exacerbations pulmonaires infectieuses. La fréquence des EI graves a été de 15,8% sous trithérapie dans l'étude de suivi et, selon les études comparatives 102 et 109, elle a été numériquement moins importante sous trithérapie que sous comparateur : 13,9% sous trithérapie versus 20,9% sous placebo (étude 102) et 5,7% sous trithérapie versus 15,9% sous bithérapie (étude 109).

Des cas de rashes cutanés ont été rapportés chez environ 10% des patients sous trithérapie et chez 2% (étude 109) à 6,5% (étude 102) des patients sous bithérapie et placebo respectivement. Au total, 5 cas sous trithérapie (0,6%) et 1 cas sous placebo ont été considérés comme graves par l'investigateur. Des augmentations des transaminases ont été rapportées chez 7 à 11% des patients

sous trithérapie selon les études versus 1 à 4% des patients sous placebo ou bithérapie. Au total, 3 cas sous trithérapie (0,4%) et 1 cas sous placebo ont été considérés comme graves par l'investigateur. La toxicité hépatique est un risque important potentiel des spécialités KAFTRIO et KALYDECO et une surveillance des taux de transaminases est recommandée dans le RCP des produits.

Aucun décès n'est survenu au cours des études.

## ► Discussion

Sur la base des données disponibles, l'efficacité de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apparaît cliniquement pertinente avec une quantité d'effet importante. Chez les patients homozygotes pour la mutation F508del et chez les patients hétérozygotes pour la mutation F508del / porteurs d'une mutation à fonction minimale, les gains absolus en termes de VEMS jusqu'à 24 semaines de traitement sont de +10 points de pourcentage (patients homozygotes) et + 14 points de pourcentage (patients hétérozygotes pour la mutation F508del / porteurs d'une mutation à fonction minimale) par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents. En termes de qualité de vie, une démonstration d'une amélioration de +16 points (patients homozygotes) et + 20 points (patients hétérozygotes pour la mutation F508del / porteurs d'une mutation à fonction minimale) a été démontrée par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents sur le score du domaine respiratoire du CFQ-R. Les autres paramètres mesurés dans les études, notamment les taux d'exacerbations et les taux de chlorure sudoral ont tous montré des résultats significatifs.

La Commission souligne qu'il s'agit du premier médicament dans cette maladie apportant des résultats d'efficacité d'une telle ampleur.

Les retours des patients ayant pu bénéficier de la trithérapie sous ATU issus de la contribution de l'association de patients ont conforté les résultats observés dans les études cliniques sur l'amélioration de la qualité de vie.

La portée des résultats est toutefois limitée par :

- l'absence de données chez les patients sévères dont le VEMS < 40% de la valeur théorique, car ces patients ne pouvaient pas être inclus dans les études ;
- l'étude 103 a été menée sur une durée de traitement de 4 semaines, qui est une durée courte ainsi que les études 102 et 109 menées sur une durée de traitement de 24 semaines, qui est une durée également limitée ;
- la non-disponibilité, au jour du présent avis, des résultats finaux de l'étude 105 d'extension limitant les données de tolérance à celles de l'analyse intermédiaire réalisée après une durée médiane d'exposition de 36,5 semaines pour une étude prévue sur 96 semaines de traitement ;
- le recul limité, du fait de ces courtes durées, sur la survenue de diverses complications liées à cette maladie (survenue d'un diabète par exemple).

Au total, compte tenu des données d'efficacité ayant permis de démontrer la supériorité de la trithérapie KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) en termes de variation absolue du VEMS jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement, à la fois chez les patients hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une mutation à fonction minimale en comparaison au placebo que chez les patients homozygotes pour la mutation F508del en comparaison à la bithérapie par tezacaftor/ivacaftor (SYMKEVI), avec une quantité d'effet importante et cliniquement pertinente, la démonstration d'une amélioration de leur qualité de vie (domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R) et un profil de tolérance acceptable marqué principalement par une toxicité cutanée et hépatique,

il est attendu un impact supplémentaire important de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie des patients dans l'entièreté de l'indication.

En conséquence, KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor)

- apporte une réponse importante au besoin médical non couvert dans le traitement des patients hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une mutation à fonction minimale,

- apporte une réponse importante au besoin médical partiellement couvert par ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) et SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) dans le traitement des patients homozygotes pour la mutation F508del.

Il est également attendu un impact de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) sur le parcours de soins (compte tenu notamment des données suggérant des taux d'exacerbations pulmonaires nécessitant une hospitalisation ou un traitement antibiotique IV moins importants dans le groupe trithérapie en comparaison au groupe placebo dans l'étude 102). Toutefois, il n'a pas été fourni de données le démontrant formellement.

## 08.6 Programme d'études

### 8.6.1 Etude en cours dans l'indication de l'AMM

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données*
<b>Etude 105</b>	Etude d'extension en ouvert chez les patients ayant participé aux études de phase III 102 et 103 - Résultats à 96 semaines.	Q4 2021

\* estimation

### 8.6.2 Etudes en cours dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données*
<b>Etude 104</b>	Phase III chez les patients hétérozygotes porteurs d'une mutation <i>F508del</i> et d'une mutation « gating » ou d'une mutation à fonction résiduelle de la protéine CFTR.	Q4 2020
<b>Etude 106</b>	Phase III chez les patients âgés de 6 à 11 ans homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs d'une mutation à fonction minimale.	Q4 2020

\* estimation

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des patients atteints de mucoviscidose nécessite l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire (centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose, 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 symptomatiques 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.

Chez les patients homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR, des modulateurs de la protéine CFTR sont disponibles.

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 n'a pas permis 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 (lumacaftor/ivacaftor) 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.

SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est également 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. Chez ces patients, 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'a pas été 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. 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 pour la mutation F508del et porteurs d'une mutation à fonction minimale, la stratégie thérapeutique n'inclut actuellement aucun traitement par modulateur du CFTR.

### **Place de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans la stratégie thérapeutique :**

**KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) 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 d'une mutation à fonction minimale.**

**Dans le traitement des patients hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale, en l'absence d'alternative thérapeutique et considérant la démonstration robuste de son efficacité, KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) constitue le traitement de référence.**

**Dans le traitement des patients homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR, compte tenu de l'important bénéfice clinique démontré par rapport à SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor), KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec**

## **KALYDECO (ivacaftor) constitue le traitement de première intention.**

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

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

## **010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

---

**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 hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale**

▮ La mucoviscidose est une maladie grave qui met prématurément en jeu le pronostic vital des patients. L'impact de cette maladie chronique sur la qualité de vie est particulièrement important (selon la contribution de l'association de 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 KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est important.

▮ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique disposant d'une AMM dans cette situation.

▮ KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) constitue le traitement de référence qui doit être prescrit d'emblée aux patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation à fonction minimale.

#### **Intérêt de santé publique.**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible prévalence,
- du besoin médical non couvert dans cette situation,
- de la réponse importante apportée par KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) au besoin médical non couvert, prenant en compte :
  - l'impact supplémentaire important démontré sur la morbidité et sur la qualité de vie sans impact à ce jour démontré sur la mortalité,
  - l'impact important attendu sur le parcours de soins (avec notamment une diminution des hospitalisations) et de vie des patients,

KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est 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 KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est important dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale.**

**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 le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale et aux posologies de l'AMM.**

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

### **10.1.2 Dans le traitement des patients homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR**

► La mucoviscidose est une maladie grave qui met prématurément en jeu le pronostic vital des patients. L'impact de cette maladie chronique sur la qualité de vie est particulièrement important (selon la contribution de l'association de 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 KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

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

► Il existe des alternatives thérapeutiques disposant d'une AMM : ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) et SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor).

► KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) constitue le traitement de première intention 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 et de sa faible prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert par ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) et SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans cette situation,
- de la réponse importante apportée par KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) au besoin médical non couvert, prenant en compte :
  - l'impact supplémentaire important démontré sur la morbidité et sur la qualité de vie sans impact à ce jour démontré sur la mortalité,
  - l'impact important attendu sur le parcours de soins (avec notamment une diminution des hospitalisations) et de vie des patients,

KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est 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 KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) 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* du gène CFTR.**

**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 le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et aux posologies de l'AMM.**

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

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration robuste de l'efficacité de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) sur des critères de jugement cliniquement pertinents avec une quantité d'effet particulièrement importante notamment en termes de variation absolue du VEMS dès la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement et jusqu'à 24 semaines de traitement :
  - gain absolu de +14,3 points de pourcentage par rapport au placebo chez les patients hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale et,
  - gain absolu de +10,2 points de pourcentage par rapport à la bithérapie tezacaftor/ivacaftor, comparateur cliniquement pertinent, chez les patients homozygotes pour la mutation F508del ;
- de la démonstration robuste d'une amélioration importante de la qualité de vie des patients en termes de variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R dès la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement et jusqu'à 24 semaines de traitement évalué comme critère de jugement principal dans l'une des 3 études (gains absolus de +16 à +20 points selon les études) et corroborée par l'association de patients ;
- du bénéfice constaté sur d'autres critères de jugement secondaires cliniquement pertinents tels que le nombre d'exacerbations et le taux de chlorure sudoral ;
- du profil de tolérance de la trithérapie KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) + KALYDECO (ivacaftor) qui apparaît acceptable avec seulement 1% d'arrêts de traitement pour événement indésirable malgré notamment des événements cutanés et hépatiques rapportés chez environ 10% ;

et malgré :

- le recul limité en termes d'évaluation de son efficacité (24 semaines) et de sa tolérance (36,5 semaines) ;

la Commission considère que KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose des patients âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale.

## 010.3 Population cible

### 10.3.1 Patients hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale

La population de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) 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 d'une mutation à fonction minimale.

Selon le registre français de la mucoviscidose, en 2017 (données les plus récentes disponibles), 7 114 patients étaient atteints de la mucoviscidose, dont 923 hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une mutation à fonction minimale âgés de 12 ans et plus et non transplantés.

D'après le registre français de la mucoviscidose cette population est probablement sous-estimée au vu de différents paramètres : nouveaux patients arrivés depuis 2017, incertitude liée à la complexité de la nomenclature et au nombre important (>2000) et en augmentation de mutations présentes dans la mucoviscidose.

En tenant compte des éléments précités, 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 KAFTRIO**

(ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) chez les patients hétérozygotes pour la mutation F508del et porteur d'une mutation à fonction minimale peut être estimée à un minimum de 1 088 patients en 2020.

### 10.3.2 Patients homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR

La population de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) 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 des éléments précités, 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 KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) chez les patients homozygotes pour la mutation F508del peut être estimée à environ 1 944 patients en 2020.**

### 10.3.3 Dans l'entièreté de l'indication

**Au total, la population cible de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) peut être estimée à environ 3 032 patients dans l'entièreté de l'indication de son AMM.**

## 011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

Les conditionnements de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) 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 deux comprimés (contenant chacun 75 mg d'ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg d'elexacaftor) pris le matin et d'un comprimé d'ivacaftor 150 mg pris le soir, en respectant un intervalle d'environ 12 heures. 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.

### ► Demandes de données

**La Commission demande la mise en place d'une étude exhaustive portant sur tous les patients français traités par KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) soit à partir de l'âge de 12 ans, afin de recueillir les caractéristiques de l'ensemble des patients traités et de renseigner l'impact en termes de morbi-mortalité, en pratique réelle, de cette association.**

**Seront notamment recueillis, pour l'ensemble des patients traités par KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) (trithérapie) :**

- l'effet à long terme (sur au moins 1 an de traitement) sur la variation du VEMS depuis la mise sous trithérapie et toutes les 24 semaines sous traitement ;
- le nombre d'exacerbations pulmonaires avant la mise sous trithérapie 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 trithérapie) ;
- 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 trithérapie) ;
- le suivi de l'évolution clinique digestive ;

- les données en termes d'inscriptions/de désinscription sur liste d'attente de greffe pulmonaire et de mise en contre-indication temporaire de greffe pulmonaire ;
- le nombre et le type d'effets indésirables imputables au traitement ;
- le nombre d'arrêts de traitement par trithérapie et les raisons de ces arrêts ;
- les durées de traitement et ;
- toute donnée permettant une évaluation de la qualité de vie.

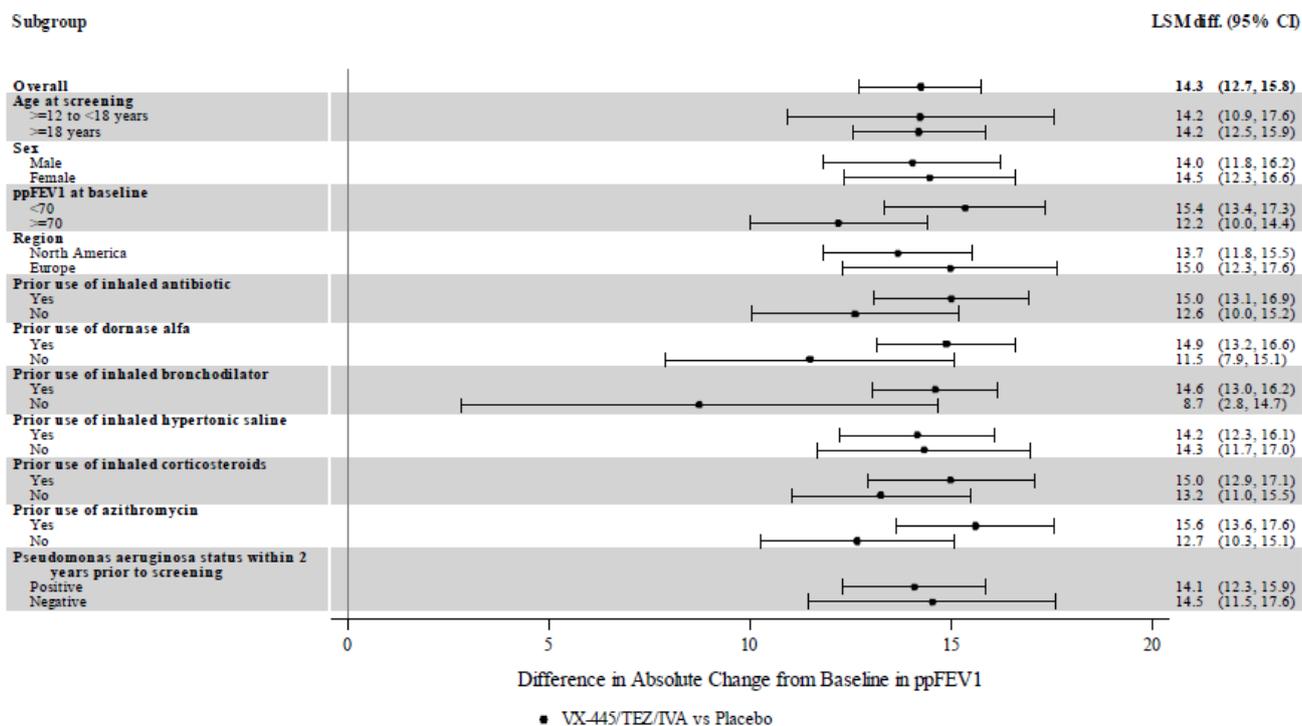
Cette étude pourra notamment s'appuyer sur les données du registre français des patients atteints de mucoviscidose. La Commission souhaite obtenir les données dans un délai maximum de 3 ans et réévaluera KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) à la lumière de ces données.

## 012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative KAFTRIO* : 21 septembre 2020 Date de validation administrative KALYDECO* : 28 août 2020 Date d'examen et d'adoption : 18 novembre 2020
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Parties prenantes : Association Vaincre la Mucoviscidose
<b>Expertise externe</b>	Oui
<b>Présentations concernées</b>	<u>KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimé pelliculé</u> B/56 (CIP : 34009 302 113 8 0)  <u>KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé</u> B/28 (CIP : 34009 301 594 8 4)
<b>Demandeur</b>	VERTEX PHARMACEUTICALS
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	KAFTRIO : Date initiale (procédure centralisée) : 21 août 2020 Cette AMM est associée à un plan de gestion des risques  KALYDECO 150 mg : Date initiale (procédure centralisée) : 10 octobre 2018 Cette AMM est associée à un plan de gestion des risques
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament orphelin (25/02/2019 pour KAFTRIO, 8 juillet 2008 pour KALYDECO) Médicament à prescription initiale hospitalière semestrielle, renouvellement non restreint
<b>Code ATC</b>	KAFTRIO : R07AX3X KALYDECO : R07AX02

\* cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

## ► Résultats exploratoires des analyses en sous-groupe prévues au protocole de la variation absolue du VEMS jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine (critère de jugement principal) – population ITTm – étude 102

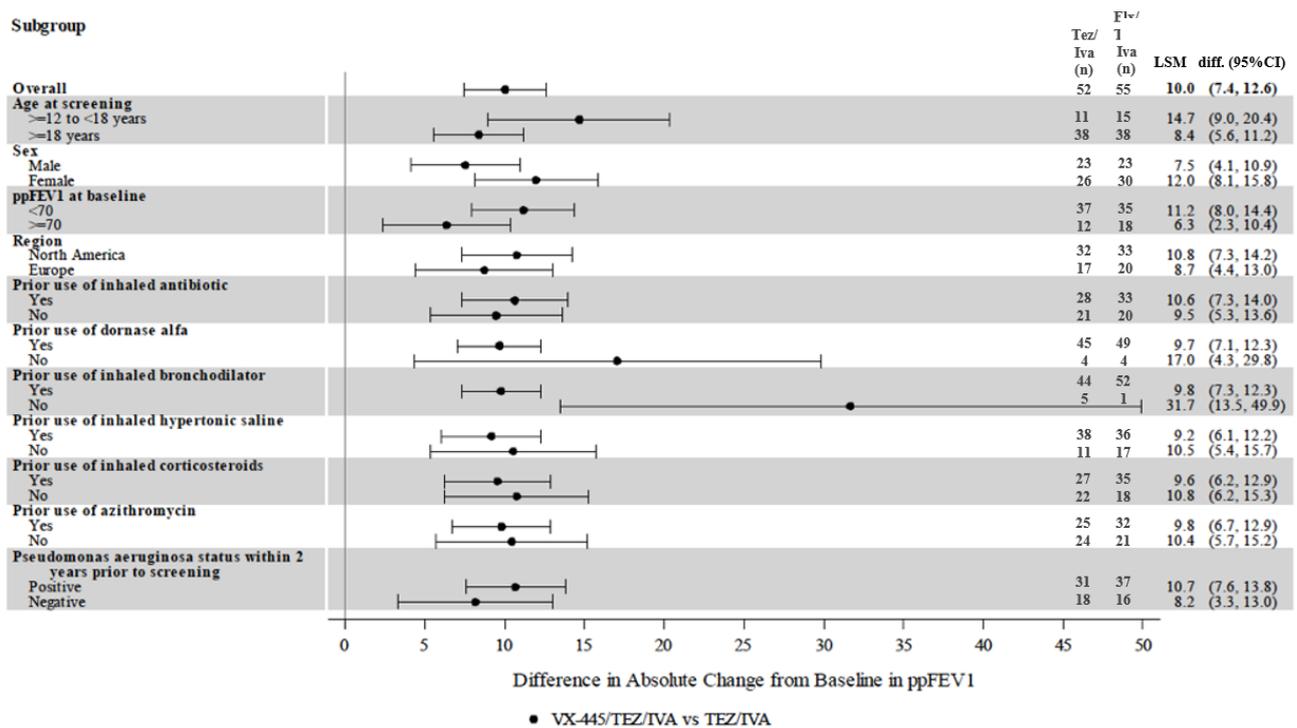


## ► Données exploratoires relatives aux exacerbations pulmonaires nécessitant une hospitalisation ou un traitement antibiotique IV (critère de jugement secondaire non hiérarchisé) – étude 102

Les patients du groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ont présenté une incidence d'exacerbations pulmonaires nécessitant une hospitalisation ou un traitement antibiotique IV numériquement plus faible que celle observée dans le groupe placebo :

- incidence annuelle d'exacerbations nécessitant une hospitalisation de 0,07 dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor versus 0,24 dans le groupe placebo avec un ratio de 0,29 (IC95%[0,14 ; 0,61]).
- incidence annuelle d'exacerbations nécessitant un traitement antibiotique IV de 0,08 dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor versus 0,36 dans le groupe placebo avec un ratio de 0,22 (IC95%[0,11 ; 0,43]).

**Résultats exploratoires des analyses en sous-groupe prévues au protocole de la variation absolue du VEMS à la 4<sup>ème</sup> semaine (critère de jugement principal) – population ITTm – étude 103**



**Résultats exploratoires des analyses en sous-groupe prévues au protocole de la variation absolue du score du domaine resp. du CFQ-R jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine (critère de jugement principal) – population ITTm – étude 109**

