



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 27 OCTOBRE 2021

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

**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, hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation dites *gating* ou d'une mutation à fonction résiduelle.

#### ► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge de la mucoviscidose.

#### ► 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. La prise en charge respiratoire repose sur :

- la kinésithérapie respiratoire quotidienne,

- l'aérosolthérapie, avec :

- la dornase alfa par voie inhalée (PULMOZYME), pour les patients âgés de plus de 5 ans, 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.

- 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.

Il existe deux thérapies médicamenteuses ciblant la mutation *F508del* du gène CFTR et l'une des mutations de défaut de régulation telles que la mutation dite « *gating* » ou la mutation à fonction résiduelle :

- KALYDECO (ivacaftor) indiqué en monothérapie uniquement pour les patients porteurs d'une mutation « *gating* », à savoir dans les adultes, adolescents et enfants âgés de 4 mois et plus, et pesant plus de 5 kg 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 suivantes : *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R*.

- KALYDECO (ivacaftor) en association avec SYMKEVI 100 mg/150 mg (tezacaftor/ivacaftor), comprimé est le traitement de référence des patients âgés de 6 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations à fonction résiduelle 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*.

La durée de traitement optimale de ces traitements n'est pas connue.

#### **Place du médicament**

**Compte tenu du bénéfice clinique et biologique démontré par rapport à SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) pour les patients porteurs d'une mutation à fonction résiduelle ou à KALYDECO (ivacaftor) pour les patients porteurs d'une mutation dite *gating*, KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est le traitement de première intention dans le traitement de la mucoviscidose pour les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation telles qu'une mutation dite *gating* ou une mutation à fonction résiduelle. Il s'agit d'un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée à ces patients.**

**La durée optimale de ce traitement n'est pas connue à ce jour.**

Motif de l'examen	Extension
Indication concernée	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 porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> du gène CFTR <sup>1,2</sup> .
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration d'un bénéfice cliniquement pertinent de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans une étude randomisée en double aveugle, contrôlée par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents (ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor) en termes d'amélioration du VEMS à la semaine 8 (différence moyenne intra-groupe de +3,7 points, IC95% [2,8 ; 4,6], p&lt;0,0001 par rapport à la valeur initiale),</li> <li>- de la démonstration d'un bénéfice biologique en termes de taux de chlorure sudoral (critère de jugement secondaire hiérarchisé), avec une quantité d'effet supplémentaire démontrée par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents qui avaient eux-mêmes apporté un progrès thérapeutique notable dans la prise en charge de la mucoviscidose,</li> <li>- du profil de tolérance de la trithérapie qui apparaît favorable,</li> <li>- du besoin médical partiellement couvert dans l'indication évaluée,</li> </ul> <p>Ce malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'absence de démonstration robuste d'un impact de la trithérapie sur la qualité de vie,</li> </ul> <p>la Commission de la Transparence considère que KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apporte une amélioration du service médical mineure (ASMR IV) par rapport aux comparateurs actifs, à savoir l'ivacaftor pour les patients porteurs d'une mutation de défaut de régulation dite <i>gating</i> et l'association tezacaftor/ivacaftor pour les patients porteurs d'une mutation à fonction résiduelle des patients âgés de 12 ans et plus hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR.</p>
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	<p>Compte tenu du bénéfice clinique et biologique démontré par rapport à SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) pour les patients porteurs d'une mutation à fonction résiduelle ou à KALYDECO (ivacaftor) pour les patients porteurs d'une mutation dite <i>gating</i>, KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est le traitement de première intention dans le traitement de la mucoviscidose pour les patients hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation telles qu'une mutation dite <i>gating</i> ou une mutation à fonction résiduelle. Il s'agit d'un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée à ces patients.</p> <p>La durée optimale de ce traitement n'est pas connue à ce jour.</p>
Population cible	La population cible concernée par cette extension d'indication représente au moins <b>530 patients</b> .
Recommandations	<p>► <b>Conditionnements</b></p> <p>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.</p> <p>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</p>

<sup>1</sup> Dans son avis du 18/11/2020, la Commission avait évalué KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec la spécialité KALYDECO 150 mg (ivacaftor) 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.

<sup>2</sup> Il s'agit de l'ajout des données de la population hétérozygote pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteur de l'une des mutations de défaut de régulation dites *gating* ou d'une mutation à fonction résiduelle.

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 souhaite que les populations concernées par l'extension d'indication soient intégrées dans la demande d'étude post-inscription qu'elle a formulé dans son avis d'inscription du 18 novembre 2020. En effet, la Commission avait demandé 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/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.

De plus, la Commission souhaite que les résultats de cette étude ne soient pas présentés uniquement sous forme agrégée mais également par année, pour permettre une analyse précise de l'évolution du critère au cours du temps.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de la trithérapie KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) utilisée en association avec 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 dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus **porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR***. KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) et KALYDECO 150 mg (ivacaftor) ont obtenu une AMM dans cette nouvelle indication en date du 26 avril 2021.

Cette nouvelle indication correspond aux **patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation telles qu'une mutation dite *gating* ou une mutation à fonction résiduelle**.

Dans son avis d'inscription du 18 novembre 2020, la Commission avait octroyé à KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) utilisé en association avec la spécialité KALYDECO 150 mg (ivacaftor) un service médical rendu (SMR) important et 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**. La Commission avait demandé 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.

## 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 **porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR***<sup>3</sup>.

### 02.2 KALYDECO 150 mg (ivacaftor)

KALYDECO comprimés 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*<sup>4</sup> 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 comprimés, dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 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*.

---

<sup>3</sup> Le libellé précédent de l'indication était 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.

<sup>4</sup> Le laboratoire n'a pas sollicité de prise en charge dans cette indication. Cette indication est non remboursable.

- 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 porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR*<sup>3</sup>.

## 03 POSOLOGIE

---

La prescription de KAFTRIO/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 pour confirmer la présence d'au moins une mutation *F508del* (voir rubrique 5.1 du RCP).

### Posologie

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.

## 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>5,6,7</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*, qui est une mutation de classe II retrouvée chez plus de 80% des patients du registre français de la mucoviscidose<sup>8</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>6</sup>.

Chez les patients atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation *F508del*, l'ampleur de l'atteinte de la fonctionnalité de la protéine CFTR est fonction de la mutation présente sur le second allèle, celle-ci pouvant conduire :

- à une absence de synthèse ou une synthèse d'une protéine CFTR défectueuse, conduisant à une fonction minimale, correspondant généralement à une classe I, II<sup>9</sup> ou III,
- à la synthèse de protéines partiellement fonctionnelles ou de protéines fonctionnelles en quantité réduite, lors de la présence d'une mutation à fonction résiduelle, correspondant généralement à une classe IV, V ou VI.

Les mutations de défaut de régulation dites « *gating* » correspondent à un autre groupe de mutations activables par l'ivacaftor (KALYDECO), certaines sont minimales et d'autres résiduelles.

---

<sup>5</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>6</sup> Rowe SM, Miller S et Sorscher EJ. Cystic fibrosis. N Eng J Med. 2005 May 12;352:1992-2001.

<sup>7</sup> Elborn JS. Cystic fibrosis. Lancet. 2016 Nov 19;388(10059):2519-31.

<sup>8</sup> Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données 2017 Vaincre la Mucoviscidose et Institut national d'études démographiques (Ined) Paris, mai 2019.

<sup>9</sup> La mutation de *F508del* du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) correspond à une mutation de classe II conduisant à une fonction minimale

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 conséquence des troubles de la croissance staturopondérale (notamment retard de croissance) en particulier chez les jeunes enfants.

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

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

L'atteinte broncho-pulmonaire est responsable de l'essentiel de la mortalité et de la morbidité.

Les patients atteints de mucoviscidose nécessitent l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire (médecin traitant, centres spécialisés, équipe paramédicale avec kinésithérapeute et infirmière), exerçant dans ou en lien avec un centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose. La transplantation pulmonaire, voire hépatique, peut être proposée en recours ultime dans les formes avancées.

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

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 2019. 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 30,3% 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.

---

<sup>10</sup> Filière Muco CFTR. Protocole national de soins de la mucoviscidose. Juillet 2017. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds\\_2017\\_vf1.pdf](https://www.has-sante.fr/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)

Il existe deux thérapies médicamenteuses ciblant la mutation *F508del* du gène *CFTR* et l'une des mutations de défaut de régulation telles que la mutation dite *gating* ou la mutation à fonction résiduelle :

- KALYDECO (ivacaftor) indiqué en monothérapie uniquement pour les patients avec une mutation « *gating* », à savoir dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 4 mois et plus, et pesant plus de 5 kg atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation *R117H<sup>f</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*.

- KALYDECO (ivacaftor) en association avec SYMKEVI 100 mg/150 mg (tezacaftor/ivacaftor), comprimé est le traitement de référence des patients âgés de 6 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations à fonction résiduelle 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*.

La durée de traitement optimale de ces traitements n'est pas connue à ce jour.

**Dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR*, à savoir les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation telles que la mutation dite *gating* ou la mutation à fonction résiduelle, le besoin est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Ces alternatives sont pour les patients porteurs d'une mutation *gating* : KALYDECO 150 mg (ivacaftor), comprimé et pour les patients porteurs de l'une des mutations à fonction résiduelle du gène *CFTR* : SYMKEVI 100 mg/150 mg (tezacaftor/ivacaftor) comprimé en association avec KALYDECO (ivacaftor).**

**Néanmoins, il persiste un besoin médical à 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.**

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) utilisé en association avec la spécialité KALYDECO 150 mg (ivacaftor) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR* autre que les patients 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 qui ont été évalués dans l'avis de la Commission de la Transparence du 18 novembre 2020 concernant KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) utilisé en association avec la spécialité KALYDECO 150 mg (ivacaftor). Il s'agit des médicaments utilisés dans le traitement des patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation telles qu'une mutation dite *gating* ou une mutation à fonction résiduelle.

### 05.1 Médicaments

Dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR*, il existe les spécialités KALYDECO (ivacaftor) et SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) utilisé en association avec KALYDECO (ivacaftor) mentionnées dans le tableau ci-après, et retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

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 atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR*. En conséquence, ils ne sont pas retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR (ISP)	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
<b>KALYDECO</b> 150 mg, comprimé pelliculé <b>(ivacaftor)</b>  <i>Vertex Pharmaceuticals</i>	Oui	KALYDECO comprimés 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 <i>R117H</i> <sup>12</sup> du gène <i>CFTR</i> ou de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène <i>CFTR</i> (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) suivantes : <i>G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N</i> ou <i>S549R</i>	05/11/14	Important (ISP)	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 <i>CFTR</i> suivantes : <i>G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N</i> ou <i>S549R</i>	Oui
<b>SYMKEVI</b> 100 mg/150 mg, comprimé pelliculé <b>(tezacaftor / ivacaftor)</b>  <i>Vertex Pharmaceuticals</i>  <b>KALYDECO</b> 150 mg, comprimé pelliculé <b>(ivacaftor)</b>  <i>Vertex Pharmaceuticals</i>	Oui	Traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène <i>CFTR</i> (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) : <i>P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G</i> et <i>3849+10kbC→T</i> . <sup>13</sup>	13/05/20	Important	Compte tenu : <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> <li>- du besoin médical non couvert en l'absence d'alternative disponible pour ces patients hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i>,</li> <li>- et malgré l'absence de résultat interprétable en termes d'efficacité sur le taux d'exacerbations pulmonaires,</li> </ul>	Oui

<sup>12</sup> Indication non remboursable

<sup>13</sup> SYMKEVI a également l'AMM en association avec l'ivacaftor dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 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* (Avis de la Commission en date du 30 juin 2021) .

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

\*classe pharmaco-thérapeutique

## 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 AMM de l'association KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) pour le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR* qui correspond aux patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation telles que la mutation dite *gating* ou d'une mutation à fonction résiduelle, il existe des comparateurs cliniquement pertinents ayant l'AMM :

- KALYDECO (ivacaftor) indiqué en monothérapie uniquement pour les patients avec une mutation « *gating* », à savoir dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 4 mois et plus, et pesant plus de 5 kg atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation *R117H<sup>A</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*,
- KALYDECO (ivacaftor) en association avec SYMKEVI 100 mg/150 mg (tezacaftor/ivacaftor), comprimé indiqué dans le traitement des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations à fonction résiduelle 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*.

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

### ► AMM aux Etats-Unis

La spécialité KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé plus large, à savoir "*treatment of cystic fibrosis (CF) in patients aged 12 years and older who have at least one copy of the F508del mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene or another mutation that is responsive to treatment with TRIKAFTA<sup>14</sup>*"

### ► Prise en charge

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

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

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

### 07.1 KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec

<sup>14</sup> TRIKAFTA est la dénomination de KAFTRIO aux Etats-Unis.

## KALYDECO 150 mg (ivacaftor)

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	18 novembre 2020 (inscription)
<b>Indication</b>	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 <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> et porteurs d'une mutation du gène <i>CFTR</i> à fonction minimale (voir rubrique 5.1 du RCP <sup>15</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 <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> avec une mutation à fonction minimale.
<b>SMR</b> (libellé)	IMPORTANT
<b>ASMR</b> (libellé)	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 <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> et porteurs d'une mutation du gène <i>CFTR</i> à fonction minimale.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	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 <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs d'une mutation à fonction minimale. Dans le traitement des patients hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> 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. Dans le traitement des patients homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> 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.
<b>Etudes demandées</b>	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 ;

<sup>15</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).

	<ul style="list-style-type: none"> <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>
--	---

## 07.2 KALYDECO 150 mg (ivacaftor), comprimé

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	7 novembre 2012 (Inscription)
<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 (libellé)</b>	IMPORTANT
<b>ASMR (libellé)</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> .
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	L'efficacité de KALYDECO a été démontrée chez les patients avec mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs de la mutation <i>G551D</i> du gène <i>CFTR</i> , notamment en termes d'amélioration nette du VEMS à court et moyen termes. Par ailleurs, le médicament améliore l'état nutritionnel des patients (augmentation du poids) ainsi que la concentration sudorale en sodium, marqueur biologique de la maladie. Les conséquences de ces résultats sur l'évolution de la maladie des patients sont inconnues mais il semble que les lésions pulmonaires établies ne peuvent pas guérir. Enfin, l'absence de données de morbi-mortalité, de l'évolution de la colonisation bactérienne pulmonaire et de tolérance à long terme ne permet pas d'évaluer 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, KALYDECO représente un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients avec mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs de la mutation <i>G551D</i> du gène <i>CFTR</i> . La durée de traitement optimale n'est pas connue.
<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>Autres recommandations</b>	<p>► <b>Médicament d'exception</b></p> <p>La Commission souhaite que ce produit ait le statut de médicament d'exception.</p>

<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 <i>CFTR</i> suivantes : <i>G551D</i> , <i>G1244E</i> , <i>G1349D</i> , <i>G178R</i> , <i>G551S</i> , <i>S1251N</i> , <i>S1255P</i> , <i>S549N</i> ou <i>S549R</i> .
<b>SMR (libellé)</b>	IMPORTANT
<b>ASMR (libellé)</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 <i>CFTR</i> suivantes : <i>G1244E</i> , <i>G1349D</i> , <i>G178R</i> , <i>G551S</i> , <i>S1251N</i> , <i>S1255P</i> , <i>S549N</i> ou <i>S549R</i> .
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Compte-tenu des éléments disponibles, KALYDECO représente un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients avec mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène <i>CFTR</i> suivantes : <i>G551D</i> , <i>G1244E</i> ,

	G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R. La durée de traitement optimale n'est pas connue.
Etudes demandées	La Commission souhaite que les données sollicitées pour les patients porteurs de la mutation G551D, soient aussi collectées pour les patients concernés dans cet avis.
Autres recommandations	<p>► <b>Médicament d'exception</b></p> <p>La Commission rappelle que ce médicament a le statut de médicament d'exception</p>

Date de l'avis (motif de la demande)	13 mai 2020 (Inscription KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé)
Indication	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>F508delet</i> 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> .
SMR (libellé)	IMPORTANT
ASMR (libellé)	<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</li> </ul>

- (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) par rapport au placebo dans cette même étude,
- du profil de tolérance de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) qui apparaît acceptable dans cette indication,
- du besoin médical non couvert en l'absence d'alternative disponible pour ces patients hétérozygotes pour la mutation *F508del*,
- et malgré l'absence de résultat interprétable en termes d'efficacité sur le taux d'exacerbations pulmonaires, autre critère de jugement d'intérêt dans cette maladie, évalué dans cette étude en tant que critère de jugement exploratoire,

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

#### Place dans la stratégie thérapeutique

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

Chez les patients homozygotes pour la mutation *F508del*, l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) est un traitement de première intention, au même titre qu'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor). En l'absence de comparaison directe, il n'est pas possible de déterminer la place respective de l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) par rapport à ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor). Une étude conduite sur une durée de 8 semaines suggère que SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) pourrait présenter un intérêt pour les patients ayant arrêté le traitement par ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) en raison d'événements indésirables respiratoires.

Le profil de tolérance de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apparaît favorable, compte tenu des données disponibles, caractérisé par des événements indésirables du type céphalées, rhino-pharyngites, nausées, plus fréquents que dans le groupe placebo. Il est à noter qu'au vu de leur RCP respectif, le profil d'interactions médicamenteuses de l'association SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) et KALYDECO (ivacaftor) apparaît différent de celui d'ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) avec entre autres le fait que SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) ne devraient pas modifier l'efficacité des contraceptifs hormonaux.

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

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) repose sur les résultats d'une étude de phase III ayant inclus des patients âgés de 12 ans et plus hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation dites « *gating* » ou d'une mutation à fonction résiduelle (étude VX18-445-104 ou "étude 104"). Il s'agit d'une étude de phase III de supériorité, randomisée en double aveugle, comparative par rapport à un comparateur actif :

- ivacaftor pour les patients porteurs d'une mutation de défaut de régulation dite « *gating* »,
- tezacaftor/ivacaftor pour les patients porteurs d'une mutation à fonction résiduelle.

Le laboratoire a également fourni des données d'utilisation en vie réelle de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) provenant d'une analyse du registre américain de la mucoviscidose (US *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry / CFFPR*) dans ces deux populations de patients, qui ont été demandées par l'EMA lors de la procédure d'enregistrement de cette extension d'indication.

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Etude KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) par rapport à l'ivacaftor pour les patients ayant une mutation de défaut de régulation dite « *gating* » et à l'association tezacaftor/ivacaftor pour les patients ayant une mutation à fonction résiduelle

Référence	Etude 104
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT04058353
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation telles qu'une mutation dite « <i>gating</i> » ou une mutation à fonction résiduelle.
Type de l'étude	Etude de phase III de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative par rapport à un comparateur actif : - ivacaftor pour les patients porteurs d'une mutation de défaut de régulation dite « <i>gating</i> », - tezacaftor/ivacaftor pour les patients porteurs d'une mutation à fonction résiduelle. Les patients étaient stratifiés en fonction du groupe contrôle (ivacaftor ; tezacaftor/ivacaftor), de la valeur à l'inclusion du VEMS (<70 ; ≥70) et du taux de chlorure sudoral (<30 mmol/L ; ≥30 mmol/L).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus) : 28 août 2019 Fin de l'étude : 12 juin 2020 Etude conduite dans 96 centres en Europe (dont 8 centres en France ayant inclus 27 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 CFTR et porteur d'une mutation à fonction résiduelle ou d'une mutation « <i>gating</i> » et vivant dans un pays où son génotype et son groupe d'âge étaient des indications approuvées de l'ivacaftor et de tezacaftor/ivacaftor,</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) [15]</li><li>- Maladie jugée stable par l'investigateur</li></ul>

### Principaux critères de non-inclusion

- Antécédent de maladie ou état clinique susceptible, selon l'investigateur, d'influencer les résultats de l'étude ou de présenter 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)
- Au moins une des anomalies biologiques suivantes :
  - Hémoglobine < 10 g/dl,
  - Bilirubine totale  $\geq 2$  fois la limite supérieure de la normale (LSN)
  - Aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), gamma-glutamyl-transférase (Gamma-GT) ou phosphatases alcalines  $\geq 3 \times$  LSN,
  - Altération de la fonction rénale définie par un débit de filtration glomérulaire  $\leq 50$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (calculé selon l'équation MDRD) chez les patients âgés de 18 ans et plus et  $\leq 45$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (formule de Cournahan-Baratt) chez les patients âgés de 12 à 17 ans,
- Infection aiguë des voies respiratoires supérieures ou inférieures, ou modification des traitements de la maladie pulmonaire (incluant les antibiotiques) pendant les 28 jours précédant la première administration du traitement,
- Infection pulmonaire avec colonisation par un germe associé à un déclin rapide de la fonction pulmonaire (par exemple *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa*, et *Mycobacterium abscessus*).

### Principaux critères d'exclusion post-randomisation.

Les patients pouvaient arrêter l'étude à tout moment à leur demande, à la discrétion de l'investigateur ou du laboratoire, pour des raisons de sécurité, de comportement, de non-respect des procédures, de raisons administratives ou en cas de survenue d'une grossesse.

Le traitement était interrompu si l'une des valeurs suivantes était constatée sans qu'aucune autre étiologie ne soit identifiée :

- ALAT or ASAT > 8 x LSN
- ALAT or ASAT > 5 x LSN pendant plus de 2 semaines
- ALAT or ASAT > 3 x LSN et Bilirubine totale  $\geq 2 \times$  LSN et/ou ictère clinique

Le traitement était définitivement arrêté si les valeurs des ALAT et ASAT se confirmaient par la suite sans qu'aucune autre étiologie soit identifiée.

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.

### Schéma de l'étude

Après une période de pré-sélection de 28 jours, les patients recevaient, préalablement à la randomisation, un traitement de 28 jours par ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor (période pré-traitement ou "run-in") selon leur génotype<sup>16</sup>. Ils étaient ensuite randomisés pour être traités pendant 8 semaines par la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ou par le traitement contrôle, ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor, selon leur génotype<sup>16</sup>. Les patients étaient revus pour le 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 110), pour une durée supplémentaire de 96 semaines.

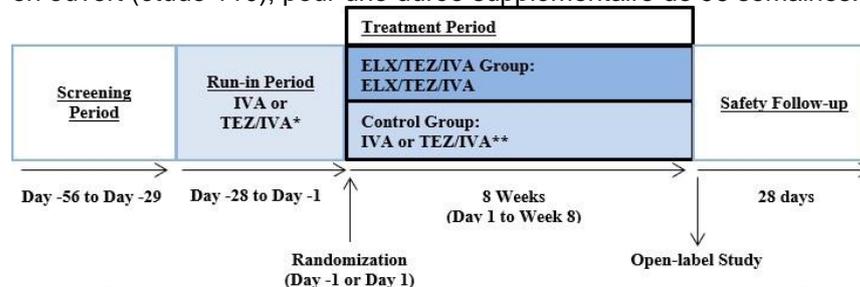


Figure 1 : Schéma de l'étude 104

<sup>16</sup> Les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs d'une mutation à fonction résiduelle ou de l'une des mutations de défaut de régulation dites "gating" étaient traités respectivement par tezacaftor/ivacaftor ou ivacaftor s'ils vivaient dans une région où leur génotype et leur groupe d'âge étaient des indications approuvées de ces produits.

<b>Traitements étudiés</b>	<p>Les patients étaient randomisés dans l'étude avec un ratio 1:1 pour recevoir les traitements suivants<sup>17</sup> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg, 2 comprimés par jour administrés le matin, et ivacaftor 150 mg, 1 comprimé par jour administré le soir,</li> <li>- le comparateur actif : <ul style="list-style-type: none"> <li>• ivacaftor 150 mg : 1 comprimé le matin et 1 comprimé le soir.</li> </ul> </li> </ul> <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg, 1 comprimés par jour administré le matin et ivacaftor 150 mg, 1 comprimé par jour administré le soir</li> </ul> <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>	Variation absolue du VEMS, exprimée en pourcentage de la valeur théorique, jusqu'à la 8 <sup>ème</sup> semaine de traitement, par rapport à sa valeur initiale à l'inclusion dans la période de traitement dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor <sup>18</sup> .
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p><u>Critères de jugement hiérarchisés</u> :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Variation absolue du taux de chlorure sudoral jusqu'à la 8<sup>ème</sup> semaine de traitement, par rapport à sa valeur initiale, dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor</li> <li>2. Variation absolue du VEMS, exprimée en pourcentage de la valeur théorique, jusqu'à la semaine 8 par rapport à sa valeur initiale, dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comparé au groupe contrôle</li> <li>3. Variation absolue du taux de chlorure sudoral jusqu'à la 8<sup>ème</sup> semaine de traitement, par rapport à sa valeur initiale, dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comparé au groupe contrôle</li> </ol> <p><u>Autres critères de jugement secondaires exploratoires</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Variation absolue du score du domaine respiratoire du <i>Cystic Fibrosis Questionnaire</i> révisé (CFQ-R)<sup>19</sup> jusqu'à la 8<sup>ème</sup> semaine de traitement par rapport à sa valeur initiale dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor</li> <li>- Variation absolue du score du domaine respiratoire du CFQ-R jusqu'à la 8<sup>ème</sup> semaine de traitement par rapport à sa valeur initiale dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comparé au groupe contrôle</li> </ul> <p><u>Autres critères</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La variation absolue du score des domaines non respiratoires du CFQ-R jusqu'à la 8<sup>ème</sup> semaine de traitement par rapport à sa valeur initiale dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.</li> <li>- La variation absolue de l'IMC à la semaine 8 par rapport à sa valeur initiale dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.</li> </ul> <p>Tolérance</p>
<b>Taille de l'échantillon</b>	La taille de l'échantillon a été estimée pour avoir une puissance suffisante pour pouvoir conclure sur le critère principal. Environ 125 patients par groupe de traitement étaient nécessaires en faisant l'hypothèse d'un taux de sortie d'étude dans chaque groupe de 10%. Ces effectifs devaient permettre de détecter une différence intra-groupe de 3,0 points sur la variation absolue moyenne du VEMS jusqu'à la semaine 8 avec un écart-type intra-groupe de 7 points, un risque alpha bilatéral de 0,05 et une puissance de 99%.
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><u>Analyse des critères de jugement</u> :</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 J15 et aux semaines 4, et 8 comme</p>

<sup>17</sup> Pour garantir le double aveugle, ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, tezacaftor/ivacaftor, ivacaftor et les placebos correspondants ont été fournis sous forme de comprimés de taille et d'apparence similaires.

<sup>18</sup> En raison de la pandémie COVID-19, les spirométries pouvaient être réalisées à domicile par les patients (cf. amendement au protocole).

<sup>19</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  $\geq 4$  points par rapport à l'état initial est considérée cliniquement pertinente.

variables dépendantes. Le traitement, la visite et l'interaction traitement-visite étaient inclus dans le modèle comme effets fixes et le VEMS initial, le taux de chlorure sudoral initial et le groupe contrôle (ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor) comme covariables. Le modèle a été estimé en utilisant la méthode du maximum de vraisemblance restreint et les degrés de liberté du dénominateur pour le test-F des effets fixes en utilisant l'approximation de Kenward-Roger. Une structure de covariance non structurée a été utilisée pour modéliser les erreurs intra-sujets. Si l'estimation du modèle ne convergeait pas, il était prévu d'utiliser une structure de covariance à symétrie composée. 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. L'analyse principale de ce critère se basait sur les seules données de spirométrie 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. Des analyses en sous-groupes selon l'âge, le VEMS initial, le groupe contrôle, le sexe, la région géographique étaient prévues au protocole. Les critères secondaires étaient testés avec un risque alpha de 0,05 selon une séquence hiérarchique, dans l'ordre défini, de la même manière que pour l'analyse du critère de jugement principal.

#### Populations d'analyses :

Les analyses d'efficacité ont été réalisées en population FAS (*full analysis set*) constituée de l'ensemble des patients ayant été randomisés et ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude.

Les analyses de la sécurité ont été réalisées en population d'analyse de la sécurité, "SS" (*safety set*), constituée de l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude.

#### Principaux amendements au protocole :

Le protocole initial de l'étude a été modifié en décembre 2019, afin d'intégrer la variation absolue de l'IMC à la semaine 8 par rapport à sa valeur initiale comme critère exploratoire pour répondre à un engagement post-commercialisation vis à vis de la FDA.

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 tout en assurant leur sécurité en minimisant le risque d'exposition au COVID-19 lors de leurs déplacements. Les mesures mises en œuvre comprenaient notamment l'autorisation de réaliser l'évaluation de l'efficacité, de la spirométrie et du score CFQ-R, par le patient à domicile (toutes les mesures du taux de chlorure sudoral ont été réalisées dans les centres) et de réaliser des visites à distance, y compris la vérification des données à distance (à l'exception de la Belgique, non autorisée par la réglementation locale).

#### Principaux amendements au plan d'analyse statistique (PAS) :

Le PAS a été modifié avant la clôture de la base de données pour tenir compte des mesures de minimisation du risque d'exposition au COVID-19. Les principaux changements apportés sont résumés ci-dessous :

- Précision mentionnant que l'analyse principale du VEMS se basait sur les seules données de spirométrie collectées dans les centres,
- Précision mentionnant que l'analyse principale du score du domaine respiratoire du CFQ-R se basait sur le score mesuré à la fois dans les centres et à domicile, Ajout d'une liste contenant les visites des patients impactées par le COVID-19, afin de répondre aux directives émises par les organismes de régulation sur les études cliniques menées pendant la pandémie.

## **Résultats :**

### **► Effectifs**

Au total, 271 patients ont été inclus dans l'étude et ont intégré la période de pré-traitement de 28 jours. Pendant cette période, 10 patients ont arrêté prématurément le traitement, dont 6 patients pour une raison liée à la pandémie de COVID-19 (5 classés en raison "autre" et 1 patient ayant eu un EI d'infection au coronavirus).

Un total de 259 patients a été randomisé, dont 258 ont reçu au moins une dose de traitement pendant la période de traitement de l'étude, 126 dans le groupe contrôle et 132 dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (population FAS).

Cinq patients (1,9%) ont interrompu l'étude prématurément pendant la période de traitement.

**Tableau 1 : Effectifs des patients de l'étude 104**

	Contrôle (iva , tez/iva) n (%)	Iva/tez/elx n (%)	Total n(%)
<b>Période de pré-traitement (pré-randomisation)</b>			
Patients inclus pour la période de pré-traitement	-	-	271
Population d'analyse de la tolérance/période de pré-traitement	-	-	271
Patients ayant terminé le traitement de la période de pré-traitement	-	-	261 (96,3)
Patients ayant arrêté prématurément <u>le traitement</u> de la période de pré-traitement	-	-	10 (3,7)
Raison de l'arrêt de traitement :			
Evènement indésirable (EI)	-	-	2 (0,7)
Refus du patient de poursuivre (non lié à un EI)	-	-	1 (0,4)
Critère d'éligibilité non rempli	-	-	1 (0,4)
Autre	-	-	6 (2,2) <sup>a</sup>
Patients ayant arrêté prématurément <u>l'étude</u> pendant la période de pré-traitement	-	-	12 (4,4)
Raison de l'arrêt de traitement :			
Evènement indésirable (EI)	-	-	3 (1,1)
Retrait de consentement (non lié à un EI)	-	-	2 (0,7)
Autre	-	-	7 (2,6) <sup>b</sup>
<b>Période de traitement</b>			
Patients randomisés pour la période de traitement	126	133	259
Patients randomisés, non traités	0	1	1
<b>Population FAS</b>	<b>126</b>	<b>132</b>	<b>258</b>
Population d'analyse de la tolérance (SS)	126	132	258
Patients ayant terminé le traitement	122 (96,8)	131 (99,2)	253 (98,1)
Patients ayant arrêté prématurément le traitement randomisé	4 (3,2)	1 (0,8)	5 (1,9)
Raison de l'arrêt de traitement :			
Evènement indésirable (EI)	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (1,2)
Décision du médecin	1 (0,8)	0	1(0,4)
Grossesse	1 (0,8)	0	1(0,4)
<b>Poursuite dans l'étude d'extension en ouvert</b>			
Oui	121 (96,0)	130 (98,5)	251 (97,3)
Non	5 (4,0)	2 (1,5)	7 (2,7)

Iva/tez/elx : ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

<sup>a</sup> Sur les 6 patients qui ont interrompu prématurément le traitement pour des raisons "autres", 5 l'ont fait pour des raisons liées à la pandémie de COVID-19, et 1 pour des raisons liées aux critères d'éligibilité de l'étude.;

<sup>b</sup> Sur les 7 patients qui ont interrompu prématurément le traitement pour des raisons "autres", 4 l'ont fait pour des raisons liées à la pandémie de COVID-19, 2 pour des raisons liées aux critères d'éligibilité de l'étude et 1 pour avoir pris des antibiotiques d'exclusion pendant la période de run-in

Les patients étaient affectés dans chaque groupe de traitement en fonction du traitement pour lequel ils avaient été randomisés pour la population FAS et en fonction du traitement effectivement reçu pour la population d'analyse de la tolérance. Les pourcentages sont calculés sur la base du nombre de patients dans la population FAS

Durant la période de pré-traitement, 2 patients ont rapporté des déviations majeures au protocole qui étaient liées au 1<sup>er</sup> critère d'exclusion<sup>20</sup>. Aucune déviation majeure au protocole n'a été constatée pendant la période de traitement.

## ▀ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

<sup>20</sup> 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 récidence au cours des 5 dernières années)

Les patients étaient âgés en moyenne de 37,7 ans (9,3% avaient entre 12 et 18 ans) et 50,4% était des hommes. Le VEMS initial moyen en pourcentage de la valeur théorique était de 67,6%, la concentration moyenne en chlorures dans la sueur était de 58,0 mmol/L et le score moyen du domaine respiratoire du CFQ-R était de 76,9 points.

**Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'instauration du traitement de l'étude (FAS)**

	Contrôle (iva , tez/iva) N=126	Iva/tez/elx N=132	Total N=258
<b>Age</b>			
Moyenne (ET)	37,6 (14,3)	37,7 (14,7)	37,7 (14,5)
Médiane	37,9	37,2	37,5
Min; Max	13,4 ; 72,7	12,3 ; 69,8	12,3 ; 72,7
≥12 to <18, n (%)	9 (7,1)	15 (11,4)	24 (9,3)
≥18, n (%)	117 (92,9)	117 (88,6)	234 (90,7)
<b>Sexe, n (%)</b>			
Masculin	65 (51,6)	65 (49,2)	130 (50,4)
<b>Poids (kg)</b>			
Moyenne (ET)	69,6 (17,4)	69,5 (16,6)	69,5 (17,0)
Médiane	67,0	67,4	67,0
Min ; max	41,0 ; 133,0	37,0 ; 125,2	37,0 ; 133,0
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Moyenne (ET)	24,05 (4,71)	24,07 (4,72)	24,06 (4,71)
Médiane	23,07	23,15	23,12
Min ; max	16,51 ; 41,62	15,81 ; 44,36	15,81 ; 44,36
<b>VEMS initial (% de la valeur théorique)<sup>b</sup></b>			
Moyenne (ET)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)	67,6 (16,0)
Médiane	68,6	68,3	68,3
Min ; max	31,1 ; 104,1	29,7 ; 113,5	29,7 ; 113,5
<40, n (%) <sup>a</sup>	2 (1,6)	2 (1,5)	4 (1,6)
>40 et <70, n (%)	63 (50,0)	70 (53,0)	133 (51,6)
≥70 to ≤90, n (%)	52 (41,3)	53 (40,2)	105 (40,7)
>90, n (%)	9 (7,1)	7 (5,3)	16 (6,2)
<b>Taux de chlorure sudoral initial (mmol/L)</b>			
Moyenne (ET)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)	58,0 (26,3)
Médiane	54,0	56,8	55,8
Min ; max	10,0 ; 109,5	10,0 ; 116,5	10,0 ; 116,5
<b>Score du domaine respiratoire du CFQ-R initial</b>			
Moyenne (ET)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)	76,9 (16,2)
Médiane	77,8	77,8	77,8
Min ; max	11,1 ; 100,0	0,0 ; 100,0	0,0 ; 100,0
<b>Traitements antérieurs<sup>c</sup></b>			
Dornase alfa, n (%)	66 (52,4)	69 (52,3)	135 (52,3)
Azithromycine, n (%)	57 (45,2)	57 (43,2)	114 (44,2)
Antibiotique inhalé, n (%)	56 (44,4)	49 (37,1)	105 (40,7)
Bronchodilatateur, n (%)	111 (88,1)	113 (85,6)	224 (86,8)
Bronchodilatateur inhalé, n (%)	108 (85,7)	111 (84,1)	219 (84,9)
Solution saline hypertonique inhalée, n (%)	54 (42,9)	57 (43,2)	111 (43,0)
<b>Antécédant d'infection à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dans les 2 ans précédant la sélection, n (%)</b>			
Oui	74 (58,7)	79 (59,8)	153 (59,3)

Iva/tez/elx : ivacaftor/tezacaftor/eleacaftor

La valeur initiale indiquée pour chaque critère correspond à la valeur documentée la plus récente avant l'administration de la 1<sup>ère</sup> dose du traitement de l'étude pendant la période de traitement.

<sup>a</sup> 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 ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor (période pré-traitement ou "run-in") selon leur génotype; <sup>b</sup> Si la valeur du VEMS (% valeur théorique) à J14 n'était pas valide ou disponible, la valeur la plus récente disponible était utilisée; <sup>c</sup> Sont inclus les médicaments administrés pendant 56 jours avant la 1<sup>ère</sup> dose de traitement de l'étude pendant la période de traitement.

## ■ Critère de jugement principal (Population FAS)

Une amélioration statistiquement significative du VEMS en pourcentage de la valeur théorique par rapport à la valeur initiale, mesurée après la période de pré-traitement par ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor, a été observée chez les patients traités par la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor jusqu'à la semaine 8. La différence moyenne intra-groupe était de +3,7 points (IC95% [2,8 ; 4,6],  $p < 0,0001$ ) par rapport à la valeur initiale.

**Tableau 3 : Variation du VEMS dans le groupe iva/tez/elx jusqu'à S8 (FAS)**

	Iva/tez/elx N=132
Valeur initiale <sup>a</sup>	n=132
Moyenne (ET)	67,1 (15,7)
Variation absolue jusqu'à la semaine 8	n=115
Moyenne* (erreur type)	3,7 (0,5)
IC <sub>95%</sub>	[2,8 ; 4,6]
p intra-groupe	<0,0001

Iva/tez/elx : ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

\* : méthode des moindres carrés

<sup>a</sup> mesurée après la période de pré-traitement de 28 jours au cours de laquelle tous les patients étaient traités par ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor selon leur génotype.

Une analyse de sensibilité effectuée à l'aide de la méthode d'imputation multiple afin d'évaluer l'impact des données manquantes a montré des résultats similaires à ceux de l'analyse principale.

#### ► Critères de jugement secondaires hiérarchisés avec gestion de la multiplicité des analyses

##### ***Variation absolue du taux de chlorure sudoral jusqu'à la semaine 8, dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor***

Une amélioration statistiquement significative du taux de chlorure sudoral a été observée chez les patients traités par la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor jusqu'à la semaine 8, avec une différence moyenne intra-groupe de -22,3 mmol/L (IC<sub>95%</sub> [-24,5 ; -20,2],  $p < 0,0001$ ) par rapport à la valeur initiale, mesurée après la période de pré-traitement par ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor.

**Tableau 4 : Variation du taux de chlorure sudoral dans le groupe iva/tez/elx jusqu'à S8 (FAS)**

	Iva/tez/elx N=132
Valeur initiale <sup>a</sup>	n=132
Moyenne (ET)	59,5 (27,0)
Variation absolue jusqu'à la semaine 8	n=120
Moyenne* (erreur type)	-22,3 (1,1)
IC <sub>95%</sub>	[-24,5 ; -20,2]
p intra-groupe	<0,0001

Iva/tez/elx : ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

\* : méthode des moindres carrés

<sup>a</sup> mesurée après la période de pré-traitement de 28 jours au cours de laquelle tous les patients étaient traités par ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor selon leur génotype.

Une analyse de sensibilité, dans laquelle les valeurs de chlorure sudoral <10 mmol/L étaient considérées manquantes plutôt qu'imputées à 10 mmol/L a montré des résultats conformes à ceux de l'analyse principale.

##### ***Variation absolue du VEMS en % de la valeur théorique jusqu'à la semaine 8, dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor par rapport au groupe contrôle***

Une amélioration statistiquement significative du VEMS en pourcentage de la valeur théorique a été observée avec la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor par rapport au groupe contrôle, avec une différence moyenne de +3,5 points (IC<sub>95%</sub> [2,2 ; 4,7],  $p < 0,0001$ ) entre les deux groupes de traitement jusqu'à la semaine 8.

**Tableau 5 : Variation intergroupe du VEMS (% de la valeur théorique) jusqu'à S8 (FAS)**

	Contrôle (iva , tez/iva) N=126	Iva/tez/elx N=132
Valeur initiale <sup>a</sup>	n=126	n=132
Moyenne (ET)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Variation absolue jusqu'à la semaine 8	n=114	n=115
Moyenne* (erreur type)	0,2 (0,5)	3,7 (0,5)
IC <sub>95%</sub>	[-0,7 ; 1,1]	[2,8 ; 4,6]
Différence moyenne* [IC <sub>95%</sub> ]	3,5 [2,2 ; 4,7]	
p vs. groupe contrôle	<0,0001	

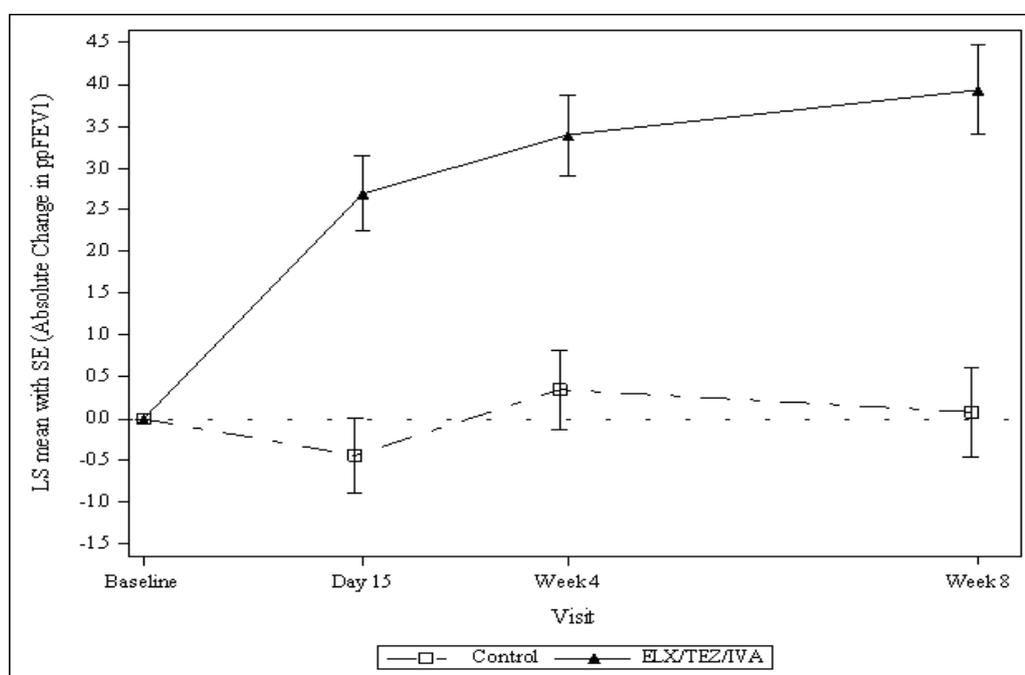
Iva/tez/elx : ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

\* : méthode des moindres carrés

<sup>a</sup> mesurée après la période de pré-traitement de 28 jours au cours de laquelle tous les patients étaient traités par ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor selon leur génotype.

Cette amélioration a été rapide, avec une différence moyenne entre les deux groupes de traitement de 2,7 points (IC<sub>95%</sub> [1,8 ; 3,6]) dès le 15<sup>ème</sup> jour de traitement (Figure 2).

**Figure 2 : Variation intergroupe du VEMS (% de la valeur théorique) par visite (FAS)**



Iva/tez/elx : ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Une analyse de sensibilité effectuée à l'aide de la méthode d'imputation multiple afin d'évaluer l'impact des données manquantes a montré des résultats concordants avec ceux de l'analyse principale.

***Variation absolue du taux de chlorure sudoral jusqu'à la semaine 8, dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor par rapport au groupe contrôle***

Une amélioration statistiquement significative du taux de chlorure sudoral jusqu'à la semaine 8 a été observée avec la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor par rapport au groupe contrôle, avec une différence moyenne de -23,11 mmol/L (IC<sub>95%</sub> [-26,1 ; -20,1], p<0,0001) entre les deux groupes de traitement (Tableau 6).

**Tableau 6 : Variation intergroupe du taux de chlorure sudoral jusqu'à S8 (FAS)**

	Contrôle (iva, tez/iva) N=126	Iva/tez/elx N=132
Valeur initiale	n=126	n=132
Moyenne (ET)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
<b>Variation absolue jusqu'à S8</b>	<b>n=119</b>	<b>n=120</b>
Moyenne* (erreur type)	0,7 (1,1) <sup>a</sup>	-22,3 (1,1) <sup>a</sup>
IC <sub>95%</sub>	[-1,4 ; 2,8]	[-24,5 ; -20,2]
Différence moyenne* inter-groupes [IC <sub>95%</sub> ]	-23,1 [-26,1 ; -20,1]	
p inter-groupe	<0,0001	
Taux de répondeurs jusqu'à S8 (analyse <i>ad-hoc</i> )	n=119	n=120
Valeur < 60 mmol/L, n (%)	66 (55,5)	100 (83,3)
Valeur < 30 mmol/L, n (%)	21 (17,6)	60 (50,0)

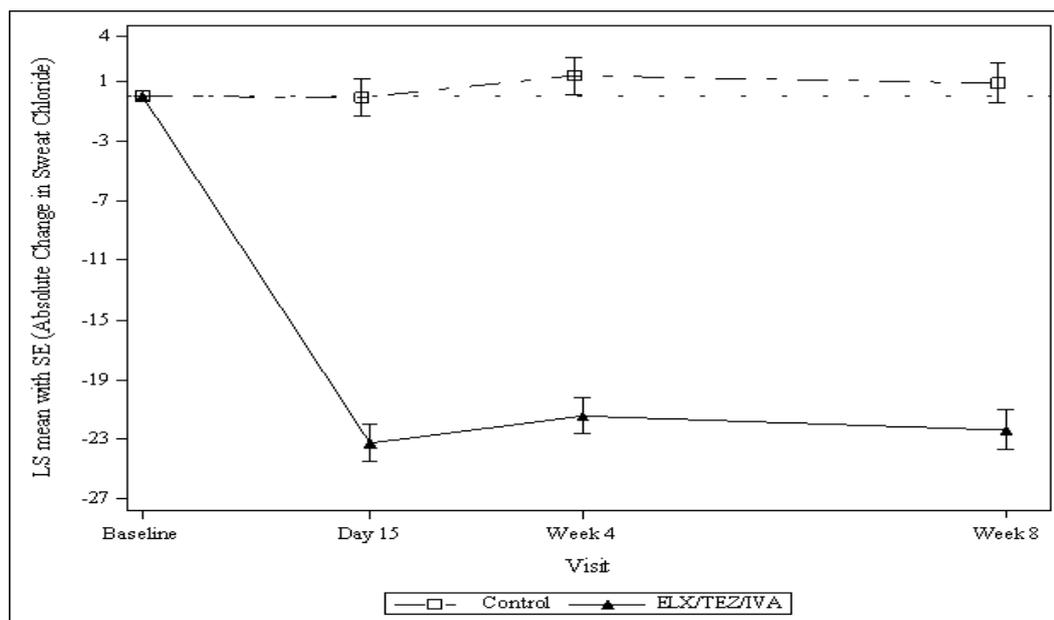
Iva/tez/elx : ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

\* : méthode des moindres carrés;

<sup>a</sup> mesurée après la période de pré-traitement de 28 jours au cours de laquelle tous les patients étaient traités par ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor selon leur génotype.

L'amélioration observée a été rapide, avec une différence moyenne entre les deux groupes de traitement de -23,2 mmol/L (IC<sub>95%</sub> [-25,7 ; -20,8]) dès le 15<sup>ème</sup> jour de traitement (Figure 3).

**Figure 3 : Variation intergroupe du taux de chlorure sudoral par visite (FAS)**



Iva/tez/elx : ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Une analyse complémentaire (*ad-hoc*) exploratoire de la variation du taux de chlorure sudoral jusqu'à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale a été réalisée dans chaque groupe comparateur (Tableau 7).

**Tableau 7 : Variation intergroupe du taux de chlorure sudoral jusqu'à S8 par groupe comparateur, analyse *ad-hoc* (FAS)**

	Groupe comparateur ivacaftor (iva)		Groupe comparateur tezacaftor/ivacaftor (tez/iva)	
	Contrôle (iva) N=45	Iva/tez/elx N=50	Contrôle (iva) N=81	Iva/tez/elx N=82
Valeur initiale <sup>a</sup>	N=45	N=50	N=81	N=82
Moyenne (ET)	47,6 (19,1)	50,9 (23,3)	61,4 (27,3)	64,7 (27,9)

	Groupe comparateur ivacaftor (iva)		Groupe comparateur tezacaftor/ivacaftor (tez/iva)	
	Contrôle (iva) N=45	Iva/tez/elx N=50	Contrôle (iva) N=81	Iva/tez/elx N=82
Variation absolue jusqu'à la semaine 8	n=44	n=43	n=75	n=77
Moyenne* (erreur type)	-1,8 (2,0)	-21,8 (2,0)	1,7 (1,3)	-23,1 (1,3)
IC <sub>95%</sub>	[-5,7 ; 2,2]	[-25,7 ; -17,8]	[-0,9 ; 4,3]	[-25,6 ; -20,6]
Différence moyenne par groupe comparateur [IC <sub>95%</sub> ]	-20,0 [-25,4 ; -14,6]		-24,8 [-28,4 ; -21,2]	

Iva/tez/elx : ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

\* : méthode des moindres carrés ;

<sup>a</sup> mesurée après la période de pré-traitement de 28 jours au cours de laquelle tous les patients étaient traités par ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor selon leur génotype.

## 08.2 Qualité de vie

S'agissant de critères de jugement secondaires non hiérarchisés dans l'étude 104, la qualité de vie des patients a été analysée dans des analyses exploratoires, en termes de :

- variation absolue du score du domaine respiratoire du CFQ-R jusqu'à la 8<sup>ème</sup> semaine de traitement par rapport à la valeur initiale dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (variation intra-groupe) et dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comparé au groupe contrôle (variation inter-groupe),
- variation absolue du score des domaines non respiratoires du CFQ-R jusqu'à la 8<sup>ème</sup> semaine de traitement par rapport à la valeur initiale dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (variation intra-groupe) et dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comparé au groupe contrôle (variation inter-groupe).

La qualité de vie était analysée de façon exploratoire dans cette étude réalisée en double aveugle. De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ces critères. Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats qui ne sont pas présentés dans le présent avis.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues de l'étude clinique KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) par rapport à l'ivacaftor pour les patients ayant une mutation de défaut de régulation dite « *gating* » et à l'association tezacaftor/ivacaftor pour les patients ayant une mutation à fonction résiduelle

Un total de 258 patients a reçu au moins une dose du traitement de l'étude pendant la période de traitement. L'exposition au traitement était similaire entre les deux groupes, avec en moyenne 8,0 semaines dans le groupe contrôle tezacaftor/ivacaftor ou ivacaftor et 7,9 semaines dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

Pendant la période de pré-traitement, 109 patients (40,2%) ont rapporté au moins un EI, en majorité d'intensité légère. Aucun décès n'est survenu. Deux patients (0,7%) ont rapporté un EI grave (EIG). Deux patients (0,7%) ont eu un EI ayant entraîné une interruption de traitement (1 patient ayant eu un rash cutané et 1 patient ayant eu une exacerbation pulmonaire infectieuse). Un patient (0,4%) a terminé le traitement mais a interrompu l'étude pendant la période de pré-traitement à la suite d'une infection au coronavirus.

Pendant la période de traitement, l'incidence des patients ayant rapporté au moins un EI était de 65,9% dans le groupe contrôle versus 66,7% dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. La

plupart des EI était d'intensité légère ou modérée. Ces EI étaient graves pour 11 patients du groupe contrôle (8,7%) versus 5 patients (3,8%) du groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Deux patients du groupe contrôle (1,6%) versus 1 patient du groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (0,8%) ont rapporté un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement. Aucun décès n'est survenu.

**Tableau 8 : Synthèse des EI (SS)**

	Contrôle (iva , tez/iva) N=126	Iva/tez/elx N=132
Nombre d'EI	284	232
Patients ayant eu au moins un EI	83 (65,9)	88 (66,7)
Patient ayant eu un EI, par lien de causalité le plus fort		
Non lié au traitement	45 (35,7)	35 (26,5)
Peu probablement lié au traitement	16 (12,7)	21 (15,9)
Possiblement lié au traitement	22 (17,5)	30 (22,7)
Lié au traitement	0	2 (1,5)
Patient ayant eu un EI, par intensité maximale		
Légère	50 (39,7)	58 (43,9)
Modérée	29 (23,0)	25 (18,9)
Sévère	4 (3,2)	5 (3,8)
Impactant le pronostic vital	0	0
Manquant	0	0
Patient ayant eu au moins un EI		
Ayant entraîné l'arrêt du traitement	2 (1,6)	1 (0,8)
Ayant entraîné l'interruption du traitement	3 (2,4)	5 (3,8)
De grade 3/4	4 (3,2)	5 (3,8)
Jugé lié au traitement à l'étude <sup>a</sup>	22 (17,5)	32 (24,2)
EIG	11 (8,7)	5 (3,8)
EIG, jugé lié au traitement à l'étude <sup>a</sup>	2 (1,6)	0
Ayant entraîné le décès	0	0

Iva/tez/elx : ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

a : regroupe événements indésirables liés et possiblement liés au traitement ainsi que les données manquantes

### ► EI les plus fréquents

Les EI observés chez au moins 10% des patients concernaient des patients du groupe contrôle et consistaient en des céphalées (15,1%), une toux (14,3%) et une exacerbation pulmonaire infectieuse (10,3%).

**Tableau 9 : EI rapportés chez ≥ 5% des patients de l'un des groupes (SS/103)**

EI par termes préférés	Contrôle (iva , tez/iva) N=126	Iva/tez/elx N=132
Patients ayant eu au moins 1 EI	83 (65,9)	88 (66,7)
Céphalées	19 (15,1)	11 (8,3)
Augmentation des ALAT	0	8 (6,1)
Augmentation des ASAT	0	8 (6,1)
Douleur abdominale	2 (1,6)	7 (5,3)
Augmentation des expectorations	8 (6,3)	6 (4,5)
Diarrhée	8 (6,3)	5 (3,8)
Toux	18 (14,3)	3 (2,3)
Exacerbation pulmonaire infectieuse	13 (10,3)	3 (2,3)
Nausée	9 (7,1)	2 (1,5)

Iva/tez/elx : ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

### ► Evènements indésirables jugés liés au traitement

La majorité des EI évalués ont été jugés non liés ou peu probablement liés au traitement de l'étude. Au total, 22 patients du groupe contrôle (17,5%) versus 30 patients du groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (22,7%) ont rapporté un EI jugé possiblement lié au traitement et 2

patients du groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (1,5 %) ont rapporté un EI jugé par l'investigateur comme étant lié au traitement : un prurit (1 patient, 0,8%) et une dermatite acnéiforme (1 patient, 0,8%).

#### ▸ Intensité des événements indésirables

La majorité des patients ont rapporté des EI d'intensité légère et modérée (Légère : 39,7%, dans le groupe contrôle versus 43,9%, dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ; Modérée : 23,0% dans le groupe contrôle versus 18,9% dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor).

Des EI sévères (de grade 3) d'exacerbation pulmonaire ont été rapportés par 2 patients du groupe contrôle (1,6%) et 2 patients du groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (1,5 %). Aucun EI menaçant le pronostic vital (Grade 4) n'a été rapporté.

#### ▸ Événements indésirables graves et décès

Les EIG survenus durant la période de traitement ont concerné 11 patients (8,7%) du groupe contrôle versus 5 patients (3,8%) du groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Aucun décès n'est survenu pendant l'étude.

Dans le groupe contrôle, les EIG rapportés étaient une exacerbation pulmonaire infectieuse, survenue chez 7 patients, une hémoptysie, une pneumonie, une hyperparathyroïdie primaire, une anxiété et une dépression, survenues chez au plus 1 patient pour chacun des événements. L'hémoptysie, l'anxiété et la dépression ont été imputés au traitement.

Dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, il s'agissait d'une exacerbation pulmonaire infectieuse, survenue chez 2 patients, une cellulite, des acouphènes et une cholécystite, survenues chez au plus 1 patient pour chacun des événements. Aucun de ces EIG n'ayant été imputé au traitement.

#### ▸ Événements indésirables ayant entraîné l'interruption ou l'arrêt du traitement

Deux patients (1,6%) dans le groupe contrôle versus 1 patient (0,8%) dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ont rapporté un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement durant la période de traitement de l'étude.

Dans le groupe contrôle, l'arrêt du traitement a été motivé par un EIG d'exacerbation pulmonaire jugé non lié au traitement et par un EIG d'anxiété et de dépression.

Dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, l'arrêt du traitement est intervenu après un EIG d'augmentation des ASAT (>5 x LSN) et des ALAT (>5 x LSN), jugé possiblement lié au traitement.

Le traitement a été interrompu chez 3 patients (2,4%) du groupe contrôle versus 5 patients (3,8%) du groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Chacun de ces EI est survenu chez 1 patient. Ces EI comprenaient une urticaire, une gastrite et une augmentation des ASAT (>5 x LSN) et des ALAT (>5 x LSN) dans le groupe contrôle et un prurit, un rash maculaire, des acouphènes, une ulcération de la langue, une augmentation de la bilirubine conjuguée à une augmentation de la bilirubine sanguine et une augmentation de la protéine C-réactive.

#### ▸ Événements indésirables d'intérêt particulier

##### Événements hépatiques

Un patient (0,8%) du groupe contrôle versus 8 patients (6,1%) du groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ont rapporté au moins une élévation des transaminases, aucune n'a été grave. Parmi les 8 patients du groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, 5 ont eu une augmentation modeste des ALAT ou des ASAT (<3 x LNS), 2 ont eu une élévation comprise entre >3 et ≤5 x LSN; le dernier patient a eu une élévation des ALAT>8 x LSN et des ASAT > 5 x LSN.

Aucun patient n'a rapporté d'élévation des transaminases en même temps qu'une augmentation de la bilirubine totale.

La durée moyenne d'élévation des transaminases a été de 16,0 jours, avec un délai d'apparition de 1,0 jour, dans le groupe contrôle et de 19,4 jours (délai d'apparition de 18,3 jours) dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

##### Rash cutanés

Cinq patients (4,0%) du groupe contrôle versus 4 patients (3,0%) du groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ont rapporté au moins un rash cutané. Tous étaient d'intensité légère à modérée. Aucun EI n'était grave et n'a conduit à l'arrêt du traitement. Des interruptions de traitement sont intervenues chez 1 patient (0,8%) du groupe contrôle et 1 patient (0,8%) du groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

La durée moyenne du rash a été de 16,4 jours, avec un délai d'apparition moyen de 18,0 jours, dans le groupe contrôle et de 6,0 jours avec un délai d'apparition moyen de 25,8 jours dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

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

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

Le résumé des risques du PGR de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) (version 3.0 en vigueur au 22 juillet 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 10 : Risques suivis dans le cadre du plan de gestion des risques

<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>	- Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante - Sécurité à long terme - Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère

#### 8.3.2.2 KALYDECO (ivacaftor)

Le résumé des risques du PGR de KALYDECO (ivacaftor) (version 10.1 en vigueur au 22 juillet 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 11 : Risques suivis dans le cadre du plan de gestion des risques

<b>Risques importants identifiés</b>	- Sans objet
<b>Risques importants potentiels</b>	- Toxicité hépatique - Cataracte
<b>Informations manquantes</b>	- Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante - Utilisation chez les enfants âgés de moins de 6 ans

### 8.3.3 Données issues des PSUR

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

Le premier PSUR de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) est attendu pour décembre 2021.

#### 8.3.3.2 KALYDECO (ivacaftor)

Le dernier PSUR a été examiné par la Commission dans le cadre de la demande d'extension d'indication de KALYDECO en monothérapie chez les patients âgés de 4 à 6 mois (Avis de la Commission en date du 30 juin 2021). Aucun nouveau PSUR n'est disponible.

### 8.3.4 Données issues du RCP

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

##### « Résumé du profil de tolérance

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

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

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

#### « 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'IVA 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'IVA 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). »

#### **8.3.4.2 KALYDECO (ivacaftor)**

##### « Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients âgés de 6 ans et plus ayant reçu l'ivacaftor 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.

[...]

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 du RCP). »

## **08.4 Données relatives aux études post-inscription sollicitées par la CT**

Une étude post-inscription a été sollicitée par la Commission dans son avis du 18 novembre 2020 pour KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) utilisé en association avec la spécialité KALYDECO 150 mg (ivacaftor) 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. (cf. le paragraphe relatif à la demande de données au chapitre 011 Autres recommandations de la Commission).

## 08.5 Données d'utilisation

Une analyse du registre américain US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFFPR) a été réalisée à la demande de l'EMA. Les critères d'inclusion des patients dans cette analyse étaient les suivants :

- une instauration de traitement par ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor entre le 21 octobre et le 31 décembre 2019,
- un âge supérieur ou égal à 12 ans,
- une mutation *F508del* couplée à l'une des mutations de défaut de régulation dites « *gating* » ou à une mutation à fonction résiduelle sur le deuxième allèle,
- la disponibilité dans le registre d'une évaluation du VEMS 90 jours avant l'initiation du traitement et d'une autre évaluation à n'importe quelle date entre l'initiation du traitement et le 15 mars 2020.

La mesure du VEMS obtenue 90 jours avant l'instauration du traitement a été définie comme la valeur initiale pour l'analyse. La dernière mesure disponible entre l'instauration du traitement et le 15 mars 2020 a été utilisée comme valeur de suivi. La variation du VEMS a été calculée comme la différence entre la valeur initiale et la valeur de suivi pour chaque patient. Les résultats sont présentés pour les sous-groupes de patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation dites « *gating* » ou d'une mutation à fonction résiduelle en utilisant des statistiques descriptives (moyenne, écart-type).

Les patients pour lesquels un traitement par la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor a été instauré en 2019 ont été suivis à partir de la date d'instauration du traitement et jusqu'au 15 mars 2020. La durée du traitement a été calculée pour chaque patient comme la différence entre la date d'instauration du traitement et la date de la dernière mesure de VEMS post-instauration disponible. L'utilisation récente d'un traitement par modulateur du CFTR avant l'instauration du traitement par trithérapie a été définie comme l'exposition à au moins un autre modulateur du CFTR en 2019.

### ► Résultats

Au total, 338 patients avec des évaluations de la fonction pulmonaire à l'instauration et lors du suivi ont été inclus dans l'analyse. La durée moyenne de traitement était de 68,6 jours. Un total de 157 patients porteurs d'une seconde mutation de défaut de régulation dite « *gating* » avait un âge moyen de 31,8 ans et une durée moyenne de traitement de 66,6 jours. Un total de 181 patients porteurs d'une seconde mutation à fonction résiduelle avait un âge moyen de 39,2 ans et une durée moyenne de traitement de 70,3 jours.

La valeur du VEMS initiale en % de la valeur théorique était de 70,0 (écart-type 25,9) pour les patients porteurs d'une seconde mutation de défaut de régulation dite « *gating* » et de 66,8 (écart-type 24,8) pour les patients porteurs d'une seconde mutation à fonction résiduelle. La grande majorité des patients inclus dans cette analyse étaient déjà traités par un traitement modulateur du CFTR avant l'instauration du traitement par ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (96,8% des patients porteurs sur le second allèle de l'une des mutations de défaut de régulation dites « *gating* » et 87,3% des patients porteurs d'une seconde mutation à fonction résiduelle).

La variation absolue du VEMS observée était de +4,3 points chez les patients porteurs sur le second allèle de l'une des mutations de défaut de régulation dites « *gating* » et de +3,0 points chez les patients porteurs d'une seconde mutation à fonction résiduelle (Tableau 12).

Tableau 12 : Variation du VEMS - données du registre américain (CFFPR)

Sous- Groupe	Patients N	VEMS avant IVA/TEZ/ELX Moyenne (ET)	VEMS après IVA/TEZ/ELX Moyenne (ET)	Variation du VEMS moyenne (ET)
F/G	157	70.0 (25,9)	74.3 (24,7)	+4,3 (10,0)
F/RF	181	66,8 (24,8)	69,7 (24,6)	+3,0 (6,1)

Iva/tez/elx : ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ; F/G : patients porteurs sur le second allèle de l'une des mutations de défaut de régulation

## 08.6 Résumé & discussion

La demande d'inscription de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) repose sur les résultats d'une étude de phase III ayant inclus des patients âgés de 12 ans et plus hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation dites « gating » ou d'une mutation à fonction résiduelle (étude VX18-445-104 ou "étude 104"). Il s'agit d'une étude de phase III de supériorité, randomisée en double aveugle, comparative par rapport à un comparateur actif :

- ivacaftor pour les patients porteurs d'une des mutations de défaut de régulation dite « gating »,
- tezacaftor/ivacaftor pour les patients porteurs d'une mutation à fonction résiduelle.

### ► Efficacité (dont qualité de vie)

Après une période de pré-sélection de 28 jours, les patients ont reçu, préalablement à la randomisation, un traitement de 28 jours par ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor (période pré-traitement ou "run-in") selon leur génotype. Un total de 259 patients a été randomisé, dont 258 ont reçu au moins une dose de traitement pendant la période de traitement de l'étude, 126 dans le groupe contrôle et 132 dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (population FAS).

Le résultat sur le critère de jugement principal a montré une amélioration statistiquement significative du VEMS en pourcentage de la valeur théorique par rapport à la valeur initiale, mesurée après la période de pré-traitement par ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor, chez les patients traités par la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor jusqu'à la semaine 8, avec une différence moyenne intra-groupe cliniquement pertinente de +3,7 points (IC95% [2,8 ; 4,6],  $p < 0,0001$ ) par rapport à la valeur initiale.

Les résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés ont montré :

- une amélioration statistiquement significative du critère de jugement biologique, à savoir le taux de chlorure sudoral chez les patients traités par la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor jusqu'à la semaine 8, avec une différence moyenne intra-groupe de -22,3 mmol/L (IC<sub>95%</sub> [-24,5 ; -20,2],  $p < 0,0001$ ) par rapport à la valeur initiale, mesurée après la période de pré-traitement par ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor. Cette baisse est constatée dès la 2<sup>ème</sup> semaine. Une analyse *ad-hoc* exploratoire des taux de répondeurs a montré qu'une majorité des patients (83,3%) traités par la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor a normalisé la concentration sudorale en chlorure versus 55,5% dans le groupe contrôle.
- une amélioration statistiquement significative du VEMS en pourcentage de la valeur théorique avec la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor par rapport au groupe contrôle, avec une différence moyenne de +3,5 points (IC95% [2,2 ; 4,7],  $p < 0,0001$ ) entre les deux groupes de traitement jusqu'à la semaine 8.
- une amélioration statistiquement significative du taux de chlorure sudoral jusqu'à la semaine 8 a été observée avec la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor par rapport au groupe contrôle, avec une différence moyenne de -23,11 mmol/L (IC<sub>95%</sub> [-26,1 ; -20,1],  $p < 0,0001$ ) entre les deux groupes de traitement.

S'agissant de critères de jugement secondaires non hiérarchisés, la qualité de vie était analysée de façon exploratoire dans cette étude réalisée en double aveugle.

### ► Tolérance

Un total de 258 patients a reçu au moins une dose du traitement de l'étude pendant la période de traitement. L'exposition au traitement a été similaire entre les deux groupes, avec en moyenne 8,0 semaines dans le groupe contrôle tezacaftor/ivacaftor ou ivacaftor et 7,9 semaines dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

Pendant la période de traitement, l'incidence des patients ayant rapporté au moins un EI était de 65,9% dans le groupe contrôle versus 66,7% dans le groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. La plupart des EI était d'intensité légère ou modérée. Ces EI étaient graves pour 11 patients du groupe

contrôle (8,7%) versus 5 patients (3,8%) du groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Deux patients du groupe contrôle (1,6%) versus 1 patient du groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (0,8%) ont rapporté un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement. Aucun décès n'est survenu.

Un patient (0,8%) du groupe contrôle versus 8 patients (6,1%) du groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ont rapporté au moins une élévation des transaminases, aucune n'a été grave.

Cinq patients (4,0%) du groupe contrôle versus 4 patients (3,0%) du groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ont rapporté au moins un rash cutané. Tous étaient d'intensité légère à modérée.

Le profil de tolérance de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans cette étude n'a pas mis en évidence de signal particulier.

## Discussion

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- Les patients recevaient, préalablement à la randomisation, un traitement de 28 jours par ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor selon leur génotype. Les patients inclus bénéficiaient donc préalablement à leur randomisation de thérapeutiques d'efficacité reconnue.
- La durée de l'étude a été courte, à savoir 8 semaines.
- L'analyse du critère de jugement principal par rapport à la valeur initiale à l'inclusion et non par rapport au groupe contrôle n'est pas optimale. La comparaison au groupe contrôle n'a été effectuée que sur des critères de jugement secondaires hiérarchisés.
- Les résultats mettent en évidence un bénéfice modéré de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) par rapport à des comparateurs cliniquement pertinents, ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor, qui avaient eux-mêmes démontré une efficacité cliniquement pertinente notable par rapport au placebo.
- La qualité de vie était analysée de façon exploratoire dans cette étude réalisée en double aveugle. De ce fait aucun résultat robuste ne peut être retenu sur ce critère, ce qui est regrettable, compte tenu de l'impact important de cette maladie sur la qualité de vie.
- Les données de tolérance ne mettent pas en évidence de signal particulier par rapport au profil de tolérance connu de la trithérapie.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance de l'étude 104 mettant en évidence un bénéfice clinique modéré de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) par rapport à des comparateurs cliniquement pertinents, à savoir ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor, avec un profil de tolérance qui apparaît favorable, il est attendu un impact supplémentaire de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) sur la morbi-mortalité. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.**

**En conséquence, KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.**

**On ne dispose pas de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor).**

## 08.7 Programme d'études

### 8.7.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

#### Etudes cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude 105	Etude d'extension en ouvert chez les patients F/MF et F/F ayant participé aux études de phase III - Résultats à 96 semaines	Q4 2022

Etude 110	Etude d'extension en ouvert chez les patients F/RF <sup>21</sup> et F/G <sup>22</sup> ayant participé aux études de phase III - Résultats à 96 semaines	Q2 2023
-----------	---	---------

## ▮ Etudes en vie réelle

Etude PASS (*Post-authorisation safety study*) planifiée afin d'évaluer la sécurité, la progression de la maladie, les grossesses ainsi que l'utilisation d'ELX/TEZ/IVA dans les conditions de vie réelle.

### 8.7.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude 111	Phase III chez les patients âgés de 2 à 5 ans homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs d'une mutation à fonction minimale.	Q3 2022
Etude 115	Etude d'extension en ouvert jusqu'à 96 semaines de traitement chez les patients homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> ayant terminé l'étude 109	Q3 2022

## 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), pour les patients âgés de plus de 5 ans, 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.
  - 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.

<sup>21</sup> patients porteurs d'une seconde mutation à fonction résiduelle

<sup>22</sup> patients porteurs sur le second allèle de l'une des mutations de défaut de régulation dites « *gating* »

Il existe deux thérapies médicamenteuses ciblant la mutation *F508del* du gène CFTR et l'une des mutations de défaut de régulation telles que la mutation dite « *gating* » ou la mutation à fonction résiduelle :

- KALYDECO (ivacaftor) indiqué en monothérapie uniquement pour les patients porteurs d'une mutation dite « *gating* », à savoir dans les adultes, adolescents et enfants âgés de 4 mois et plus, et pesant plus de 5 kg atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation *R117H*<sup>#</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*.
- KALYDECO (ivacaftor) en association avec SYMKEVI 100 mg/150 mg (tezacaftor/ivacaftor), comprimé est le traitement de référence des patients âgés de 6 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations à fonction résiduelle 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*.

La durée de traitement optimale de ces traitements n'est pas connue.

Pour rappel, chez les 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, KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée.

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.

### **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 hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation telles qu'une mutation dite « *gating* » ou une mutation à fonction résiduelle.

Compte tenu du bénéfice clinique et biologique démontré par rapport à SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) pour les patients porteurs d'une mutation à fonction résiduelle ou à KALYDECO (ivacaftor) pour les patients porteurs d'une mutation dite « *gating* », KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) constitue le traitement de première intention dans le traitement de la mucoviscidose pour les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation telles qu'une mutation dite « *gating* » ou une mutation à fonction résiduelle.

La durée optimale de ce traitement n'est pas connue à ce jour.

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

► 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 la spécialité KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses disposant d'une AMM dans les populations de l'extension d'indication, à savoir KALYDECO (ivacaftor) en monothérapie et SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor).

► Compte tenu du bénéfice clinique et biologique démontré par rapport à des comparateurs cliniquement pertinents, KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) constitue le traitement de première intention dans le traitement de la mucoviscidose pour les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation telles qu'une mutation dite « *gating* » ou une mutation à fonction résiduelle.

### Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse apportée par KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) au besoin identifié en termes d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité compte tenu du bénéfice clinique modeste de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) démontré par rapport à des comparateurs actifs : ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor, avec un profil de tolérance qui apparaît favorable. Néanmoins, aucun impact sur la qualité de vie n'a été démontré par rapport au groupe contrôle. Toutefois, un impact sur la qualité de vie de la trithérapie est attendu compte tenu du bénéfice clinique supplémentaire démontré.
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) avec néanmoins un impact supplémentaire attendu compte tenu du bénéfice clinique supplémentaire apporté par la trithérapie, 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 l'extension d'indication de l'AMM.**

**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 l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.**

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

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration d'un bénéfice cliniquement pertinent de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans une étude randomisée en double aveugle, contrôlée par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents (ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor) en termes d'amélioration du VEMS à la semaine 8 (différence moyenne intra-groupe de +3,7 points, IC95% [2,8 ; 4,6],  $p < 0,0001$  par rapport à la valeur initiale),
- de la démonstration d'un bénéfice biologique en termes de taux de chlorure sudoral (critère de jugement secondaire hiérarchisé), avec une quantité d'effet supplémentaire démontrée par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents qui avaient eux-mêmes apporté un progrès thérapeutique notable dans la prise en charge de la mucoviscidose,
- du profil de tolérance de la trithérapie qui apparaît favorable,
- du besoin médical partiellement couvert dans l'indication évaluée,

Ce malgré :

- l'absence de démonstration robuste d'un impact de la trithérapie sur la qualité de vie,
- la Commission de la Transparence considère que KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/ elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) apporte une amélioration du service médical mineure (ASMR IV) par rapport aux comparateurs actifs, à savoir l'ivacaftor pour les patients porteurs d'une mutation de défaut de régulation dite *gating* et l'association tezacaftor/ivacaftor pour les patients porteurs d'une mutation à fonction résiduelle des patients âgés de 12 ans et plus hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR.

## 010.3 Population cible

La population de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans l'extension d'indication correspond aux patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène CFTR, à savoir les patients âgés de 12 ans et plus atteints de mucoviscidose hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs notamment de l'une des mutations de défaut de régulation dites « *gating* » ou d'une mutation à fonction résiduelle.

Selon le registre français de la mucoviscidose, en 2018 on comptait 7 072 patients atteints de mucoviscidose et génotypés dont 5 865 avait au moins une mutation *F508del*, parmi eux :

- 68 patients étaient âgés de 12 ans et plus et non transplantés étaient porteurs sur le second allèle de l'une des mutations de défaut de régulation classifiée comme « *gating* »,
- 358 patients âgés de 12 ans et plus et non transplantés étaient porteurs d'une mutation du gène CFTR classifiée à fonction résiduelle.

En tenant compte de l'exhaustivité du registre (estimée à 90%) et de l'augmentation de la prévalence de la mucoviscidose (3,09% par an), la population cible de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans cette extension d'indication peut être estimée à 85 patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation dites « *gating* » et 449 patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs d'une mutation à fonction résiduelle.

**En conclusion, la population cible concernée par cette extension d'indication est estimée à 530 patients.**

### ► 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 souhaite que les populations concernées par l'extension d'indication soient intégrées dans la demande d'étude post-inscription qu'elle a formulé dans son avis d'inscription du 18 novembre 2020. En effet, la Commission avait demandé 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/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.

De plus, la Commission souhaite que les résultats de cette étude ne soient pas présentés uniquement sous forme agrégée mais également par année, pour permettre une analyse précise de l'évolution du critère au cours du temps.

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 28/07/2021 Date d'examen et d'adoption : 27/10/2021
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Oui
<b>Expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<u>KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimé pelliculé</u> Boite de 56 comprimés (CIP : 34009 302 113 8 0)  <u>KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé</u> Boite de 28 comprimés (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 75 mg/50 mg/100 mg Date initiale (procédure centralisée) : 21 août 2020 Extension d'indication : 26 avril 2021  KALYDECO 150 mg Date initiale (procédure centralisée) : 10 octobre 2018 Extension d'indication : 26 avril 2021  Plan de gestion des risques
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicaments orphelins (25/02/2019 pour KAFTRIO, 08/07/2008 pour KALYDECO) Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) semestrielle, renouvellement non restreint Médicament d'exception
<b>Code ATC</b>	R : Système respiratoire R07 : Autres médicaments de l'appareil respiratoire R07A : Autres médicaments de l'appareil respiratoire R07AX : Autres médicaments de l'appareil respiratoire  KAFTRIO : R07AX32 R07AX32 : Ivacaftor, tezacaftor et elexacaftor  KALYDECO : R07AX02 R07AX02 : Ivacaftor

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