

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor  
ivacaftor**KAFTRIO 60 mg/40 mg/80  
mg et 75 mg/50 mg/100 mg,  
KALYDECO 59,5 mg et 75  
mg,****granulés en sachet****Extension d'indication****Adopté par la Commission de la transparence le 10 avril 2024**

- Mucoviscidose
- Enfant (≥ 2 ans < 6 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

**Synthèse de l'avis**

**Avis favorable au remboursement dans « KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) granulés est indiqué en association avec KALYDECO (ivacaftor) granulés dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans à moins de 6 ans et porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). »**

**Place dans la  
stratégie thé-  
rapeutique**

Comme chez les patients âgés de 6 ans et plus, KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, atteints de mucoviscidose et porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène CFTR.

Dans le traitement des patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale ou à fonction résiduelle, en l'absence d'alternative thérapeutique, KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) constitue le traitement de référence.

Dans le traitement des patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs d'une mutation dite *gating*, on ne dispose pas d'étude comparative versus un comparateur cliniquement pertinent dans la tranche d'âge 2 ans à moins de 6 ans permettant de hiérarchiser les traitements. Il est à noter qu'un bénéfice clinique et biologique a été démontré chez les patients

|   |  |
|---|--|
|   | <p>âgés de plus de 12 ans par rapport à KALYDECO (ivacaftor) pour les patients porteurs d'une mutation dite <i>gating</i>.</p> <p>Au total, KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) constitue le traitement de première intention. La durée optimale de ce traitement n'est pas connue, mais il s'agit probablement d'un traitement à vie.</p>   |
| <b>Service médical rendu (SMR)</b>                  | <b>IMPORTANT</b>   |
| <b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>              | Ces spécialités sont susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.  |
| <b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b> | <p><b>Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.</b></p> <p><b>Compte-tenu :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– des résultats exploratoires d'une étude de phase III non comparative et de son extension dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association à KALYDECO (ivacaftor) chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale, suggérant une efficacité sur l'indice de clairance pulmonaire et la concentration de chlore sudoral, marqueur biologique de la fonction CFTR, avec toutefois un recul limité,</li> <li>– du profil de tolérance acceptable chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans, qui apparaît similaire à celui observé chez les patients plus âgés,</li> <li>– du besoin de disposer de traitements efficaces et bien tolérés dans cette tranche d'âge,</li> </ul> <p><b>et malgré :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– des résultats sur les épisodes d'exacerbation respiratoire aiguë évalués uniquement après l'administration de la trithérapie mais pas préalablement à son administration,</li> <li>– les données d'efficacité au niveau pancréatique hétérogènes et incomplètes suggérées par l'évolution de l'élastase fécale,</li> <li>– l'hétérogénéité de réponse au niveau sudoral observée entre les patients homozygotes et hétérozygotes,</li> <li>– l'absence de résultat en termes de qualité de vie,</li> <li>– l'absence de donnée comparative chez les patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR et porteurs d'une mutation dite <i>gating</i>, indications pour lesquelles il existe des comparateurs cliniquement pertinents,</li> <li>– la nécessité d'une évaluation de la tolérance dans cette tranche d'âge avec un recul plus important,</li> </ul> <p>la Commission considère comme chez les patients âgés de 6 ans et plus, que KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, 60 mg/40 mg/80 mg (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) granulés en sachet en association à KALYDECO 59,5 mg, 75 mg (ivacaftor) granulés en sachet apporte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose des patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale.</li> </ul> |

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
|                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>– une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose des patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR et porteurs d'une mutation à fonction résiduelle ou d'une mutation dite <i>gating</i>.</li> </ul>  |
| <b>Population cible</b>              | La population cible est estimée à 529 patients.  |
| <b>Demande de données</b>            | <p>Dans son avis d'inscription du 18 novembre 2020, 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), 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) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– l'effet à long terme (sur au moins 1 an de traitement) sur la variation du VEMS depuis la mise sous trithérapie et toutes les 24 semaines sous traitement ;</li> <li>– le nombre d'exacerbations pulmonaires avant la mise sous trithérapie puis tout au long du traitement ;</li> <li>– le nombre d'exacerbations pulmonaires ayant donné lieu à un traitement antibiotique (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous trithérapie) ;</li> <li>– le nombre de surinfections pulmonaires ayant donné lieu à une hospitalisation à domicile ou en établissement (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous trithérapie) ;</li> <li>– le suivi de l'évolution clinique digestive ;</li> <li>– les données en termes d'inscription/de 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>La Commission avait précisé que cette étude pourrait notamment s'appuyer sur les données du registre français des patients atteints de mucoviscidose. Cette étude est actuellement en cours, adossée au registre français des patients atteints de mucoviscidose, et porte sur les patients âgés de 6 ans et plus (suite à l'avis de la Commission du 11 mai 2022 portant sur l'extension d'indication aux patients âgés de 6 à 11 ans) ; et le laboratoire s'est engagé à déposer les résultats au 4<sup>ème</sup> trimestre 2024.</p> <p>La Commission souhaite que les populations pédiatriques concernées par le présent avis, à savoir les patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, soient intégrées dans l'étude post-inscription ; et que le laboratoire fournisse les résultats disponibles dans cette tranche d'âge en même temps que les résultats portant sur les patients âgés de 6 ans et plus.</p> <p>Suite au dépôt des résultats prévus au 4<sup>ème</sup> trimestre 2024, la Commission réévaluera la trithérapie dans l'indication de son AMM, à la lumière de l'ensemble des données disponibles.</p> |
| <b>Recommandations particulières</b> | Sans objet.  |

# Sommaire

---

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Contexte</b>  | <b>5</b>  |
| <b>2. Environnement médical</b>                                   | <b>7</b>  |
| 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée           | 7         |
| 2.2 Prise en charge actuelle                                      | 8         |
| 2.3 Couverture du besoin médical                                  | 9         |
| <b>3. Synthèse des données</b>                                    | <b>10</b> |
| 3.1 Données disponibles   | 10        |
| 3.2 Synthèse des données d'efficacité                             | 10        |
| 3.2.1 Etude non comparative (étude 111)                           | 10        |
| 3.3 Profil de tolérance   | 13        |
| 3.4 Données d'utilisation   | 15        |
| 3.5 Modification du parcours de soins                             | 15        |
| 3.6 Programme d'études  | 15        |
| 3.6.1 Dans l'indication évaluée                                   | 15        |
| 3.6.2 Dans d'autres indications                                   | 16        |
| <b>4. Discussion</b>  | <b>16</b> |
| <b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>         | <b>18</b> |
| 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique           | 18        |
| 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu | 19        |
| 5.3 Service Médical Rendu   | 19        |
| 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu                         | 20        |
| 5.5 Population cible  | 21        |
| 5.6 Demande de données  | 21        |
| 5.7 Autres recommandations de la Commission                       | 22        |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Avril 2024

# 1. Contexte

|   |   |
|---|---|
| <b>Résumé du motif d'évaluation</b>             | <b>Extension d'indication</b>   |
| <b>Précisions</b>                               | Il s'agit de l'inscription de nouvelles présentations et dosages adaptés à l'extension d'indication pédiatrique chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans. L'indication précédemment évaluée par la Commission concernait les patients âgés de 6 ans et plus pour KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en comprimés en association avec KALYDECO (ivacaftor).   |
| <b>Indication concernée par l'évaluation</b>    | <b>Indication de l'AMM</b> : « KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) granulés est indiqué en association avec KALYDECO (ivacaftor) granulés dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 2 à moins de 6 ans et porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> du gène CFTR ( <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i> ). »   |
| <b>DCI (code ATC)</b>                           | Ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor (R07AX32)<br>Ivacaftor (R07AX02)   |
| <b>Présentations concernées</b>                 | <b>KAFTRIO 60 mg/40 mg/80 mg, granulés en sachet</b><br>– 28 (4 x7) sachet(s) BoPET : polyéthylène téréphtalate biaxialement orienté polyéthylène aluminium (CIP : 34009 302 803 4 8)<br><b>KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, granulés en sachet</b><br>– 28 (4 x7) sachet(s) BoPET : polyéthylène téréphtalate biaxialement orienté polyéthylène aluminium (CIP : 34009 302 803 5 5)<br><b>KALYDECO 59,5 mg, granulés en sachet</b><br>– 28 (4 x 7) sachets BoPET : polyéthylène téréphtalate biaxialement orienté polyéthylène aluminium (CIP : 34009 302 807 6 8)<br><b>KALYDECO 75 mg, granulés en sachet</b><br>– 28 (4 x 7) sachets BoPET : polyéthylène téréphtalate biaxialement orienté polyéthylène aluminium (CIP : 34009 302 807 5 1) |
| <b>Listes concernées</b>                        | Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)<br>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)   |
| <b>Laboratoire</b>                              | VERTEX PHARMACEUTICALS  |
| <b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b> | Date initiale (procédure centralisée) <sup>1</sup> :<br>– KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg et 60 mg/40 mg/80 mg, granulés en sachet : 22/11/2023<br>– KALYDECO 75 mg, granulés en sachet : 16/11/2015<br>– KALYDECO 59,5 mg, granulés en sachet : 20/11/2023<br><br>Date des rectificatifs et teneur : 22/11/2023 (extension aux patients âgés de plus de 2 ans à moins de 6 ans pour KALYDECO)<br><br>Plan de gestion des risques.<br><br>Obligations du laboratoire : étude de sécurité post-autorisation (PASS) et étude d'efficacité post-autorisation chez les patients âgés de 2 à moins de 6 ans hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR.   |
| <b>Conditions et statuts</b>                    | – <b>Conditions de prescription et de délivrance</b><br>• Liste I   |

<sup>1</sup> L'AMM initiale de KAFTRIO en comprimés date du 21 août 2020 et celle de KALYDECO en comprimés du 10 octobre 2018.

|  |   |
|--|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Médicament à prescription initiale hospitalière semestrielle, renouvellement non restreint</li> </ul> <p>– <b>Statuts particuliers</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Médicament orphelin (25/02/2019 KAFTRIO, 8/07/2008 KALYDECO)</li> <li>• Médicament d'exception</li> <li>• Accès précoce pré-AMM (7/09/2023)<sup>2</sup></li> </ul>   |
| <b>Posologie dans l'indication évaluée</b> | Pour plus de précision, se référer au RCP.  |
| <b>Classe pharmacothérapeutique</b>        | Il s'agit de médicaments de l'appareil respiratoire.  |
| <b>Information au niveau international</b> | <p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>Une AMM a été octroyée le 26/04/2023 aux Etats-Unis dans une indication plus large : « <i>TRIKAFTA is a combination of ivacaftor, a CFTR potentiator, tezacaftor, and elexacaftor indicated for the treatment of cystic fibrosis (CF) in patients aged 2 years and older who have at least one F508del mutation in the CFTR gene or a mutation in the CFTR gene that is responsive based on in vitro data. If the patient's genotype is unknown, an FDA-cleared CF mutation test should be used to confirm the presence of at least one F508del mutation or a mutation that is responsive based on in vitro data.</i> »</p> <p>KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) granulés en association avec KALYDECO (ivacaftor) granulés est pris en charge en Allemagne et au Royaume Uni dans l'indication de l'AMM.</p>   |
| <b>Autres indications de l'AMM</b>         | <p>KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est également indiqué dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> du gène CFTR.</p> <p>KALYDECO (ivacaftor) est également indiqué en monothérapie dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus, et pesant 25 kg et plus atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation <i>R117H</i> du gène CFTR ou de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : <i>G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N</i> ou <i>S549R</i>.</p> <p>KALYDECO (ivacaftor) est également indiqué en association avec tezacaftor/ivacaftor comprimés, dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR : <i>P67L, 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>.</p> <p>(Cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).</p> |
| <b>Rappel des évaluations précédentes</b>  | Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 7/09/2023 <sup>2</sup> dans l'indication : KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) granulés est indiqué en association avec KALYDECO (ivacaftor) granulés dans le traitement des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans à moins de 6 ans et  |

<sup>2</sup> HAS. Décision n°2023.0312/DC/SEM du 7 septembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de l'association des spécialités KAFTRIO et KALYDECO.

|  |  |
|--|--|
|  | <p>porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> du gène CFTR (<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>).</p> <p>Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 7/09/2023<sup>3</sup> dans l'indication : en association dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, non porteurs d'une mutation <i>F508del</i> du gène CFTR (<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>) et porteurs d'une mutation répondeuse à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sur la base de données in vitro disponibles.</p> <p>La CT a déjà évalué KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– « âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR II (Avis du 18/11/2020).</li> <li>– « âgés de 12 ans et plus porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> du gène CFTR » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV (Avis du 27/10/2021).</li> <li>– « âgés de 6 ans et plus porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> du gène CFTR » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR II/IV (Avis du 11/05/2022).</li> </ul> |
| <p><b>Evaluation par la Commission</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen et d'adoption : 10 avril 2024.</li> </ul> </li> <li>– Contribution de parties prenantes : Vaincre la Mucoviscidose (contribution écrite)</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>   |

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

La mucoviscidose est une maladie héréditaire rare à transmission autosomique récessive liée à une mutation du gène de la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). Plus de 2 000 mutations ont été identifiées à ce jour, qui peuvent être regroupées en 6 classes principales selon la nature des dysfonctionnements de la protéine CFTR qu'elles occasionnent. La mutation la plus fréquente est la mutation *F508del*, une mutation de classe II retrouvée chez 83,2% des patients du registre français de la mucoviscidose<sup>4</sup>. Chez les patients 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 de protéines CFTR défectueuses, conduisant à une fonction CFTR minimale, correspondant généralement aux dysfonctions associées aux mutations de classe I, II ou III,
- une synthèse de protéines partiellement fonctionnelles ou de protéines fonctionnelles en quantité réduite, en présence d'une mutation à fonction résiduelle correspondant généralement à une mutation de classe IV, V ou VI.

<sup>3</sup> Décision n°2023.0311/DC/SEM du 7 septembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de l'association des spécialités KAFTRIO et KALYDECO.

<sup>4</sup> Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données 2022, Vaincre la Mucoviscidose, Paris, septembre 2023.

## Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

L'anomalie de fonctionnement de CFTR s'exprime principalement au niveau des voies respiratoires, du tube digestif, du foie, des glandes sudoripares et du tractus génital<sup>4</sup>. D'un patient à l'autre, on observe une grande diversité d'expression clinique, tant pour l'âge d'apparition des premiers symptômes que pour la sévérité de l'évolution ; la sévérité de l'atteinte respiratoire conditionne le pronostic vital dans la majorité des cas<sup>4</sup>. Au niveau gastro-intestinal, 80 % des patients touchés par la mucoviscidose ont une fonction pancréatique exocrine anormale. Ces atteintes gastro-intestinales ont pour conséquence des troubles de la croissance staturopondérale (notamment retard de croissance) en particulier chez les jeunes enfants. La colonisation bactérienne pulmonaire survient très tôt dans l'histoire naturelle de la maladie et évolue avec le temps. Elle est responsable de l'altération de la fonction pulmonaire. Habituellement progressive, la maladie s'exprime souvent tôt dans la petite enfance, parfois dès la naissance. La forme la plus commune associe atteinte respiratoire et atteinte pancréatique exocrine (défaut d'absorption des graisses avec stéatorrhée et/ou constipation, retard de croissance). Bien que la maladie entraîne une atteinte multi-organes, l'atteinte broncho-pulmonaire est responsable de l'essentiel de la mortalité et de la morbidité. Le nombre de patients ayant eu recours à une greffe pulmonaire est en forte baisse avec 15 patients en 2022 versus 87 en 2019<sup>4</sup>. L'âge médian au décès était de 40,8 ans en 2022, soit un gain de plus de 10 ans sur 10 ans<sup>4</sup>.

### Épidémiologie

En 2022, le registre français de la mucoviscidose comptabilisait 7 743 patients atteints de mucoviscidose. Un total de 6 297 patients étaient porteurs d'au moins une mutation *F508del*, dont 458 enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans (non porteurs d'un transplant). En tenant compte de l'exhaustivité du registre (estimée à 90%) et de l'augmentation annuelle de la prévalence de la mucoviscidose (de 2%), le nombre d'enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans porteurs d'au moins une mutation *F508del* peut être estimé à 529 en 2024.

## 2.2 Prise en charge actuelle

Les patients atteints de mucoviscidose nécessitent l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire (médecin traitant, centres spécialisés, équipe paramédicale avec kinésithérapeute et infirmière), exerçant dans ou en lien avec un centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose<sup>5</sup>. La prise en charge symptomatique repose sur 4 types d'interventions complémentaires à visée symptomatique :

- la prise en charge respiratoire : kinésithérapie, dornase alfa inhalé chez les patients 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. Dès le diagnostic posé, il est préconisé d'évaluer la fonction pancréatique par l'élastase-1 fécale. En cas d'insuffisance, un traitement substitutif à base d'enzymes pancréatiques ainsi qu'une supplémentation en vitamines liposolubles et en chlorure de sodium sont instaurées dès le plus jeune âge. Comme pour l'ensemble des patients, les infections respiratoires doivent être prises en charge et traitées sans tarder selon des protocoles spécifiquement établis pour les patients atteints de mucoviscidose. La kinésithérapie respiratoire est instaurée dès les premiers mois, de façon régulière. La transplantation pulmonaire, voire

<sup>5</sup> Filière MUCO CFTR. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Mucoviscidose. Centre de Référence Mucoviscidose de Lyon / Juillet 2017.

hépatique, qui peut être proposée en recours ultime dans les formes avancées, est extrêmement rare chez les patients âgés de 2 à 5 ans.

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

### → Traitements médicamenteux

Dans le traitement des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans à moins de 6 ans porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène CFTR, il existe des médicaments ciblant des anomalies spécifiques :

- ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) chez les patients homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR.
- KALYDECO (ivacaftor) en monothérapie chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs d'une mutation dite *gating*.

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

| NOM (DCI)<br>Laboratoire   | Indication de l'AMM  | Date de l'avis                  | SMR             | ASMR                             |
|--|--|---------------------------------|-----------------|----------------------------------|
| <b>Patients hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs d'une mutation dite <i>gating</i></b>  |  |                                 |                 |                                  |
| KALYDECO 50 mg et 75 mg, granulés en sachet<br>(ivacaftor)<br>Vertex Pharmaceuticals                         | Traitement des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : <i>G551D</i> , <i>G1244E</i> , <i>G1349D</i> , <i>G178R</i> , <i>G551S</i> , <i>S1251N</i> , <i>S1255P</i> , <i>S549N</i> ou <i>S549R</i> . | 02/03/2016<br>Extension         | Important (ISP) | ASMR II dans la prise en charge. |
| <b>Patients homozygotes pour la mutation <i>F508del</i></b>  |  |                                 |                 |                                  |
| ORKAMBI 100 mg/125 mg, 150 mg/188 mg, granulés en sachet<br>(lumacaftor/ivacaftor)<br>Vertex Pharmaceuticals | Traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 2 ans et plus, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR.  | 18/09/2019<br>Extension 2-5 ans | Important       | ASMR IV dans la prise en charge. |

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent, chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs d'une mutation à fonction minimale ou d'une mutation à fonction résiduelle.

## 2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles, à savoir ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) chez les patients homozygotes pour la mutation *F508del* et KALYDECO (ivacaftor) chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation de type *gating*. Néanmoins, il persiste un besoin médical non couvert de disposer de médicament efficace, bien toléré et favorisant l'observance dans la population pédiatrique, notamment chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation à fonction minimale ou d'une mutation à fonction résiduelle.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'évaluation de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) repose sur une étude clinique (étude VX20-445-111 [NCT04537793], étude 111) réalisée chez des enfants âgés de 2 à 5 ans atteints de mucoviscidose, 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>6</sup>. Cette étude, non comparative, multicentrique, en deux parties, avait pour objectifs d'évaluer :

- les paramètres pharmacocinétiques dans la première partie (partie A) (15 jours de traitement, 18 patients inclus),
- la sécurité sur une durée de 24 semaines dans la seconde partie (partie B) (75 patients inclus).

Compte tenu de la méthodologie de l'étude, les résultats d'efficacité (sur la fonction respiratoire, le taux de chlore sudoral, la taille, le poids, l'IMC) issus d'analyses descriptives des critères de jugement secondaires, sont présentés à titre exploratoire.

Les patients ayant complété le traitement de la seconde partie de l'étude pouvaient poursuivre le traitement par KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans le cadre d'une étude d'extension d'une durée de 192 semaines de traitement (étude VX-20-445-112, NCT05153317). Cette étude est en cours et devrait se terminer au 1<sup>er</sup> semestre 2026. Le laboratoire a fourni des résultats d'une analyse intermédiaire réalisée après que tous les patients ont complété la visite de la semaine 48 (non examinés par le CHMP).

### 3.2 Synthèse des données d'efficacité

#### 3.2.1 Etude non comparative (étude 111)

##### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, multicentrique, non comparative, en deux parties, dont l'objectif est d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques et la sécurité d'emploi de l'association ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor chez les patients âgés de 2 à 5 ans atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs d'une mutation à fonction minimale.

##### Traitements reçus

La dose du traitement de l'étude, sous forme de granulés, était la suivante, en fonction du poids :

Partie A (poids  $\geq$  14 kg uniquement) : ivacaftor 75 mg / tezacaftor 50 mg / elexacaftor 100 mg le matin et ivacaftor 75 mg le soir.

Partie B :

- Patients pesant de 10 à < 14 kg à la visite de pré-inclusion : ivacaftor 60 mg / tezacaftor 40 mg / elexacaftor 80 mg le matin et ivacaftor 59,5 mg le soir.
- Patients pesant  $\geq$  14 kg à la visite de pré-inclusion : ivacaftor 75 mg / tezacaftor 50 mg / elexacaftor 100 mg le matin et ivacaftor 75 mg le soir.

<sup>6</sup> Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA et col. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2 Through 5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. Am J Respir Crit Care Med 2023;208(1):59-67.

## Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal a été :

- Partie A : paramètres pharmacocinétiques de l'association ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.
- Partie B : sécurité de l'association ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

Les critères de jugement secondaires sans gestion du risque alpha comportaient des critères cliniques dans la partie B.

## Population de l'étude

### Partie A

Dix-huit patients ont été inclus, qui ont tous reçu au moins une dose du traitement de l'étude et ont tous complété le traitement de l'étude. La majorité des patients étaient de sexe féminin (11 patients, 61,1%). Ils étaient âgés en moyenne de 4,3 ans et pesaient en moyenne 16,6 kg. Sept patients étaient homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et 11 patients étaient hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs d'une mutation à fonction minimale.

### Partie B

Un total de 75 patients a été inclus qui ont tous reçu au moins une dose du traitement et 74 (98,7%) ont complété le traitement et l'étude. Un patient a arrêté prématurément le traitement de l'étude en raison d'un événement indésirable grave (comportement anormal du patient). Les patients étaient âgés en moyenne de 4,1 ans et un peu plus de la moitié étaient des filles (54,7%). La majorité des patients (52, 69,3%) étaient hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs d'une mutation à fonction minimale. Les patients pesaient en moyenne 16,5 kg et le z-score moyen du poids était de -0,07 ; l'IMC était en moyenne de 15,8 kg/m<sup>2</sup> et son z-score moyen de 0,09.

L'indice de clairance pulmonaire a été mesuré chez 51 des 75 patients. A l'inclusion, il était en moyenne de 8,41. La concentration moyenne en chlore dans la sueur était de 101 mmol/L. Les comorbidités les plus fréquentes étaient une insuffisance pancréatique (98,7%), une maladie pulmonaire liée à la mucoviscidose (85,3%), une constipation (30,7%), une allergie saisonnière (20,0%) et un reflux gastro-œsophagien (17,3%).

## Résultats sur le critère de jugement principal

La partie A de l'étude a permis de définir des paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant similaires à ceux observés chez l'adulte et de déterminer la dose adaptée à l'enfant pesant au moins 10 kg.

## Résultats sur les critères de jugement secondaires sans gestion du risque alpha à 24 semaines de la partie B de l'étude 111

Les principaux résultats cliniques exploratoires à 24 semaines sont présentés à titre indicatif. On observe dans une analyse *post hoc* que le taux de normalisation du chlore sudoral (valeur sous traitement < 30 mmol/L) à 24 semaines était plus important chez les patients homozygotes (63,6%, n=14/22) que chez les patients hétérozygotes (12,8%, n=6/47).

A l'inclusion, seulement 2 patients avaient un taux d'élastase 1 fécale  $\geq 200$  mg/kg<sup>7</sup>, chez ces 2 patients le taux d'élastase-1 fécale est resté  $\geq 200$  mg/kg à la semaine 24. De plus, 4 patients avec un taux d'élastase-1 fécale < 200 mg/kg à l'inclusion ont présenté un taux d'élastase-1 fécale  $\geq 200$  mg/kg à la semaine 24 (donnée non documentée chez 19 patients).

<sup>7</sup> Absence d'insuffisance pancréatique exocrine.

Jusqu'à la semaine 24, 12 patients (16,0%) ont présenté une exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose ; l'exacerbation a nécessité une hospitalisation et un traitement antibiotique par voie intra-veineuse chez 1 patient.

### Résultats de l'étude d'extension à la semaine 48 (étude 112)

Un total de 71 (95,9%) des 74 patients ayant complété le traitement et la partie B de l'étude 111 ont été inclus dans l'étude d'extension, dont 70 patients ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude. A la date de l'analyse intermédiaire à la semaine 48, 66 patients (94,3%) poursuivaient le traitement et 4 (5,7%) l'avaient arrêté prématurément (2 patients en raison de la commercialisation du traitement et 2 en raison d'événements indésirables).

La durée moyenne d'exposition au traitement à la date d'analyse était de 58 semaines (médiane : 57 semaines).

Six patients avaient un taux d'élastase-1 fécale  $\geq 200$  mg/kg<sup>7</sup> à la semaine 24 de l'étude 111. A l'issue des 48 semaines de traitement supplémentaires pendant l'étude 112, un total de 13 patients avaient un taux d'élastase-1 fécale  $\geq 200$  mg/kg (donnée non documentée chez 14 patients). A noter que les résultats sur le taux d'élastase-1 fécale recouvrent une hétérogénéité de résultats, avec quelques patients pour lesquels on n'observe pas d'amélioration de ce marqueur pancréatique.

Pendant la période totale d'exposition au traitement (pendant l'étude 111 et pendant l'étude 112), soit un total de 122,5 années-patients, 27 des 75 patients (36,0%) ont eu 68 exacerbations pulmonaires infectieuses de la mucoviscidose ; l'exacerbation a nécessité une hospitalisation chez 8 patients (10 hospitalisations).

Les principaux résultats cliniques exploratoires à 48 semaines figurent dans le tableau ci-après.

Tableau 2 : Principaux résultats cliniques aux semaines 24 et 48 de la partie A de l'étude 112 (population FAS)

|   | Population FAS<br>N = 71 |
|---|--------------------------|
| <b>Taux de chlorures dans la sueur, mmol/L</b>                        |                          |
| Valeur initiale à l'inclusion dans l'étude 111*, moyenne (écart-type) | 100,7 (11,2)             |
| Variation absolue jusqu'à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)     | -59,1 (2,2)              |
| IC95%   | [-63,6 ; -54,7]          |
| Variation absolue jusqu'à la semaine 48, moyenne MC (erreur type)     | -59,1 (2,1)              |
| IC95%   | [-63,3 ; -54,8]          |
| <b>ICP2,5</b>   |                          |
| Valeur initiale*, moyenne (écart type)                                | 8,41 (1,48)              |
| Variation absolue jusqu'à la semaine 24, moyenne MC (erreur type)     | -0,91 (0,11)             |
| IC95%   | [-1,13 ; -0,69]          |
| Variation absolue jusqu'à la semaine 48, moyenne MC (erreur type)     | -0,97 (0,16)             |
| IC95%   | [-1,29 ; -0,65]          |
| <b>Marqueurs de la fonction et inflammation pancréatique</b>          |                          |
| <b>Elastase-1 fécale, mg/kg</b>                                       |                          |
| Valeur initiale, moyenne (ET)   | 29,4 (67,6)              |
| Variation absolue à la semaine 24, moyenne (ET)                       | 51,6 (111,2)             |
| Variation absolue à la semaine 48, moyenne (ET)                       | 89,8 (139,0)             |
| <b>z-score de l'IMC</b>   |                          |

|   | Population FAS<br>N = 71 |
|---|--------------------------|
| Valeur initiale*, moyenne (écart type)                      | 0,09 (0,85)              |
| Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type) | 0,01 (0,05)              |
| IC95%   | [-0,09 ; 0,10]           |
| Variation absolue à la semaine 48, moyenne MC (erreur type) | 0,09 (0,05)              |
| IC95%   | [-0,02 ; 0,20]           |
| <b>z-score du poids</b>                                     |                          |
| Valeur initiale*, moyenne (écart type)                      | -0,07 (0,89)             |
| Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type) | -0,03 (0,04)             |
| IC95%   | [-0,10 ; 0,05]           |
| Variation absolue à la semaine 48, moyenne MC (erreur type) | -0,01 (0,05)             |
| IC95%   | [-0,11 ; 0,08]           |
| <b>z-score de la taille</b>                                 |                          |
| Valeur initiale*, moyenne (écart type)                      | -0,09 (1,10)             |
| Variation absolue à la semaine 24, moyenne MC (erreur type) | -0,03 (0,03)             |
| IC95%   | [-0,09 ; 0,03]           |
| Variation absolue à la semaine 48, moyenne MC (erreur type) | -0,12 (0,04)             |
| IC95%   | [-0,19 ; -0,04]          |

\* : population FAS de l'étude 111, MC : moindres carrés

## Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue.

## 3.3 Profil de tolérance

### Données issues de l'étude 111

Les 18 patients de la partie A de l'étude ont été traités en moyenne pendant 15 jours par l'association. Les 75 patients de la partie B de l'étude ont été traités en moyenne pendant 23,8 semaines par l'association. Les événements indésirables (EI) décrits ci-après sont les EI observés pendant le traitement et jusqu'à 28 jours après son arrêt ou la visite de fin d'étude selon l'événement survenant le premier.

#### Partie A

Quinze patients (83,3%) ont rapporté au moins 1 EI, le traitement de l'étude a été interrompu chez 1 patient en raison d'un EI. Aucun EI grave n'a été observé, aucun patient n'est décédé. Les EI les plus fréquents observés chez au moins 2 patients ont été une toux observée chez 4/18 patients, une augmentation des ALAT et une rhinorrhée observées chez 3/18 patients chacun et une augmentation des ASAT et un rash observés chez 2/18 patients chacun. Pendant la partie A de l'étude, un EI a été jugé lié ou possiblement lié au traitement chez 5/18 patients, les seuls observés chez plus de 1 patient étaient une augmentation des ALAT et une augmentation des ASAT (2/18 patients chacun).

#### Partie B

Soixante-quatorze patients (98,7%) ont rapporté au moins 1 EI, jugé lié ou possiblement lié au traitement chez 32/75 patients (42,7%). Un EI grave a été observé chez 2/75 patients (2,7%). Un seul de ces deux cas d'EI grave a été jugé comme relié au traitement (comportement anormal), l'autre EI grave

était une exacerbation pulmonaire donc liée à la maladie et non au traitement. Un EI a entraîné une interruption du traitement chez 5/75 patients (6,7%) et son arrêt définitif chez 1/75 patients (1,3%). Aucun patient n'est décédé pendant l'étude. Les EI les plus fréquents étaient une toux (46/75 patients, 61,3%), une pyrexie (26/75 patients, 34,7%), une rhinorrhée (25/75 patients, 33,3%) et des vomissements (21/75 patients, 28,0%). La majorité des EI étaient légers (62,7%) ou modérés (36,0%). Aucun EI sévère n'a été observé. Un EI a été jugé possiblement lié au traitement chez 32 patients (42,7%), les plus fréquents (observés chez au moins 5% des patients) étaient une toux (8 patients, 10,7%), une augmentation des ALAT (7 patients, 9,3%) et un rash (4 patients, 5,3%).

### **Données de l'analyse intermédiaire à 48 semaines de l'étude d'extension (112)**

A la date de l'analyse intermédiaire, 69 des 70 patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude (98,7%) ont eu au moins un EI, jugé lié ou possiblement lié au traitement chez 17 patients (24,3%). Un EI grave a été observé chez 13 patients (18,6%), l'EI grave a été jugé lié au traitement chez 1 patient. Un EI a entraîné une interruption du traitement chez 3 patients (4,3%) et son arrêt définitif chez 2 patients (2,9%). Aucun patient n'est décédé pendant l'étude.

Les EI les plus fréquents et observés chez au moins 20% des patients étaient une toux (55 patients, 78,6%), une pyrexie (37 patients, 52,9%), une rhinorrhée (28 patients, 40,0%), des vomissements (25 patients, 35,7%), une congestion nasale (22 patients, 31,4%), une infection des voies respiratoires supérieures (17 patients, 24,3%), une toux productive (16 patients, 22,9%) et une exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose (14 patients, 20,0%).

Treize patients (18,6%) ont eu un EI grave pendant la poursuite du traitement dans le cadre de l'étude 112 ; le seul EI grave observé chez plus de 1 patient était une exacerbation pulmonaire infectieuse de la mucoviscidose (7 patients, 10,0%). L'EI grave a été jugé lié au traitement chez 1 patient (1,4%).

Sept patients (10,0%) ont eu une augmentation des enzymes hépatiques, tous ces EI étaient de sévérité légère à modérée et aucun n'a été grave ; aucun événement de ce type n'a entraîné l'interruption du traitement. Une augmentation des enzymes hépatiques a entraîné l'arrêt du traitement de l'étude chez 1 patient.

Huit patients (11,4%) ont eu un EI de type rash. Tous ces EI étaient légers à modérés. Aucun EI de type rash n'a entraîné l'arrêt du traitement ; un EI de ce type a entraîné une interruption du traitement chez 1 patient.

### **Données issues du RCP**

Le RCP en vigueur (22/11/2023) mentionne que les données de sécurité de l'IVA/TEZ/ELX administré en association avec l'IVA dans les études 102, 103, 104, 106 et 111 ont été évaluées chez 228 patients âgés de 2 à moins de 18 ans. En général, le profil de sécurité chez les enfants et adolescents est similaire à celui observé chez les patients adultes.

Au cours de l'étude 445-111 menée chez des patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, l'incidence de l'augmentation maximale des taux de transaminases (ALAT ou ASAT)  $> 8$ ,  $> 5$  ou  $> 3 \times$  LSN était respectivement de 1,3 %, 2,7 % et 8,0 %. Aucun des patients traités par l'IVA/TEZ/ELX n'a eu d'augmentation des transaminases  $> 3 \times$  LSN associée à une augmentation de la bilirubine totale  $> 2 \times$  LSN et aucun n'a arrêté le traitement en raison d'une élévation des transaminases.

Au cours de l'étude 445-111 menée chez des patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, 15 patients (20,0 %) ont eu au moins un événement à type de rash (4 patientes [9,8 %] et 11 patients de sexe masculin [32,4 %]).

Le résumé des risques du PGR de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) (version 8.1 du 8 septembre 2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| <b>Risques importants identifiés</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Sensibilité aux infections par le virus de la grippe</li><li>- Toxicité hépatique</li></ul>  |
| <b>Risques importants potentiels</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Cataracte</li></ul>  |
| <b>Informations manquantes</b>       | <ul style="list-style-type: none"><li>- Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante</li><li>- Sécurité à long terme</li><li>- Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère</li><li>- Utilisation chez les patients âgés de 2 à 11 ans</li></ul> |

Le résumé des risques du PGR de KALYDECO (ivacaftor) (version 15.1 du 18 novembre 2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| <b>Risques importants identifiés</b> | -  |
| <b>Risques importants potentiels</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Toxicité hépatique</li><li>- Cataracte</li></ul>   |
| <b>Informations manquantes</b>       | <ul style="list-style-type: none"><li>- Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante</li><li>- Utilisation chez les enfants âgés de moins de 6 ans</li></ul> |

### 3.4 Données d'utilisation

L'accès précoce a commencé de manière effective le 6 novembre 2023. Au 14 décembre 2023, 308 demandes d'accès au traitement chez des enfants âgés de 2 à moins de 6 ans ont été reçues (1 seul refus pour âge  $\geq$  6 ans). Aucun rapport d'analyse n'est disponible.

### 3.5 Modification du parcours de soins

#### Commodité d'emploi

KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) s'administre par voie orale en 2 prises par jour. Le contenu de chaque sachet de granulés doit être mélangé avec 5 mL d'aliment semi-liquide ou de liquide adapté à l'âge et ingéré en totalité.

### 3.6 Programme d'études

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

#### 3.6.1 Dans l'indication évaluée

##### → Études cliniques interventionnelles

Une étude d'extension (étude VX-20-445-112, NCT05153317) est en cours pour les patients ayant complété le traitement de la partie B de l'étude 111 (fin prévue au 1<sup>er</sup> semestre 2026).

##### → Études non interventionnelles

Il est prévu d'inclure les patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans dans l'étude PASS (*Post-authorisation safety study*) actuellement en cours, dont l'objectif est d'évaluer la sécurité, la progression de la

maladie, les grossesses ainsi que l'utilisation d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor dans les conditions réelles d'utilisation.

Une étude d'efficacité à long terme, post-autorisation, sera mise en place à la demande du CHMP. Cette étude aura pour objectif de caractériser de façon plus approfondie l'efficacité de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) chez les patients atteints de mucoviscidose, âgés de 2 à 5 ans, hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. Il est prévu de comparer, à partir des registres disponibles, la progression de la maladie chez les patients âgés de 2 à 5 ans traités par KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) à celle d'une cohorte contemporaine et appariée de patients âgés de 2 à 5 ans n'ayant jamais été traités par KAFTRIO ainsi qu'à celle d'une cohorte historique (fin des inclusions prévues en décembre 2024, rapport final attendu avant le 31 décembre 2029).

### 3.6.2 Dans d'autres indications

#### → Études cliniques interventionnelles

| Nom de l'étude  | Schéma de l'étude  | Disponibilité des données |
|---|--|---------------------------|
| <b>Chez l'enfant âgé de 6 à 11 ans (indication actuelle)</b>  |  |                           |
| Etude 107   | Etude d'extension en ouvert jusqu'à 96 semaines de traitement chez les patients âgés de 6 à 11 ans, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR et hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR et porteurs d'une mutation à fonction minimale, ayant terminé l'étude 106 | Q3 2024                   |
| <b>Chez des patients âgés de 6 ans et plus, non porteurs d'une mutation <i>F508del</i> et porteurs d'une mutation répondeuse à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sur la base des données in vitro</b>  |  |                           |
| Etude 125   | Etude d'extension en ouvert jusqu'à 96 semaines, chez les patients âgés de 6 ans et plus, ayant participé à l'étude de phase III 124.  | Q3 2025                   |
| <b>Chez des patients âgés de 12 à moins de 24 mois, porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> ou non porteurs d'une mutation <i>F508del</i> et porteurs d'une mutation répondeuse à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sur la base des données in vitro</b> |  |                           |
| Etude 122   | Etude de phase III, non comparative, d'une durée de 24 semaines, dont l'objectif est d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques, la sécurité et l'efficacité de l'association ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor chez les enfants âgés de 12 à moins de 24 mois.                                      | Q4 2025                   |

#### → Études non interventionnelles

Une étude PASS (*post-authorisation safety study*) dont l'objectif est d'évaluer la sécurité, la progression de la maladie, les grossesses ainsi que l'utilisation d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor dans les conditions réelles d'utilisation chez les patients âgés de 6 ans et plus est en cours.

Une étude post-inscription afin de décrire l'utilisation et les résultats en vraie vie de KAFTRIO en France chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 11 ans et de 12 ans et plus porteurs d'au moins une mutation *F508del* est en cours.

## 4. Discussion

Chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans, les données cliniques reposent uniquement sur une étude de phase III non comparative qui avait pour objectif d'évaluer la tolérance et la cinétique de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor). Les données d'efficacité (sur la fonction respiratoire, le taux de chlore sudoral, la taille, le poids, l'IMC) sont issues d'analyses descriptives reposant sur des critères de jugement secondaires exploratoires avec un recul

limité à 24 semaines de traitement. La trithérapie a permis une diminution rapide et importante du taux de chlore sudoral, marqueur biologique de la fonction CFTR, de  $100,7 \pm 11,2$  à  $42,7 \pm 20,2$  mmol/L à la semaine 24. A l'inclusion, l'indice de clairance pulmonaire, mesuré chez 51 des 75 patients, était en moyenne de  $8,41 \pm 1,48$  suggérant que les enfants avaient un poumon pathologique. Après 24 semaines de trithérapie, la valeur moyenne de ICP<sub>2,5</sub> avait diminué de  $-0,83U$  par rapport à l'inclusion suggérant une amélioration de la fonction respiratoire.

L'analyse des résultats intermédiaires à la semaine 48 de l'étude d'extension suggérait le maintien de l'amélioration observée jusqu'à la semaine 24 sur ces paramètres. Les paramètres de croissance et de l'état nutritionnel (z-score du poids, de la taille et de l'IMC) sont globalement restés stables.

La trithérapie était généralement bien tolérée, en dehors d'une élévation biologique des transaminases rapportée chez 10 % des patients, de rashes cutanés rapportés chez 11% des patients, sans relation prouvée avec la trithérapie et régressant spontanément à l'arrêt de celle-ci.

Au total, dans la tranche d'âge des patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, la démonstration d'efficacité de la trithérapie repose uniquement sur les résultats exploratoires d'une étude non comparative sur 24 semaines et les résultats intermédiaires à 48 semaines de la phase d'extension, portant sur un effectif réduit de patients ; alors que dans les tranches d'âges supérieurs on dispose de résultats d'études comparatives. L'étude incluait une majorité de patients (69%) hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale, mais aucun patient hétérozygote porteur de mutation à fonction résiduelle ou dite *gating*. Pour la population des patients homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR qui étaient minoritaires (31% de l'effectif de l'étude), on ne dispose pas de données versus le comparateur cliniquement pertinent, ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) dans la tranche d'âge concernée.

On ne dispose d'aucun résultat de qualité de vie dans cette tranche d'âge ; alors que pour les tranches d'âges supérieurs des données, robustes ou exploratoires selon les études, avaient été fournies. Or, la mucoviscidose est connue pour son fort impact sur la qualité de vie quel que soit l'âge, comme souligné par la contribution de l'association de patients.

On ne dispose de résultats sur les épisodes d'exacerbations respiratoires aiguës uniquement après l'administration de la trithérapie, or il aurait été pertinent de connaître les résultats avant l'introduction de la trithérapie.

Les résultats exploratoires d'efficacité chez l'enfant âgé de 2 ans à moins de 6 ans, bien que prometteurs, manquent de robustesse et de recul pour pouvoir affirmer le bénéfice de la trithérapie modulatrice CFTR sur l'évolution de la maladie lorsque celle-ci est administrée au plus tôt après le diagnostic.

Pour rappel, dans les indications de l'AMM de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor), chez les patients âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale, la Commission avait relevé la démonstration robuste de l'efficacité de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) sur des critères de jugement cliniquement pertinents avec une quantité d'effet particulièrement importante notamment en termes de variation absolue du VEMS dès la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement et jusqu'à 24 semaines de traitement par rapport au placebo chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale et par rapport à la bithérapie tezacaftor/ivacaftor, comparateur cliniquement pertinent, chez les patients homozygotes pour la mutation *F508del*. Il avait également été relevé une démonstration robuste d'une amélioration importante de la qualité de vie des patients.

Chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR porteurs d'une mutation de défaut de régulation dite *gating* ou porteurs d'une mutation à fonction résiduelle, la Commission avait relevé 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 et d'un bénéfice biologique en termes de taux de chlore sudoral, 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.

Chez les enfants âgés de 6 à 11 ans, compte tenu des particularités des études pédiatriques (avec des effectifs plus réduits que pour les adultes, prioritairement à visée pharmacocinétique et de tolérance, fréquemment non comparatives et réalisées en ouvert), la Commission avait souligné l'intérêt de l'étude réalisée en double aveugle contre placebo chez 120 enfants âgés de 6 à 11 ans hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale, qui met en évidence un bénéfice clinique important qui apparaît du même ordre de grandeur que chez les patients âgés de plus de 12 ans, que ce soit au niveau des critères de substitution respiratoires ou du critère biologique (chlore sudoral), voire des exacerbations respiratoires. Les résultats de l'étude non comparative et son extension suggèrent un bénéfice qui se maintient dans le temps dans une autre population de l'AMM, à savoir les patients homozygotes pour la mutation *F508del*.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles reposant sur une étude non comparative sur 24 semaines et de résultats intermédiaires d'une phase d'extension sur 48 semaines supplémentaires, de l'absence de données de qualité de vie, malgré les limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans. On ne dispose pas de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :**

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Comme chez les patients âgés de 6 ans et plus, KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) est un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, atteints de mucoviscidose et porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène CFTR.

Dans le traitement des patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale ou à fonction résiduelle, en l'absence d'alternative thérapeutique, KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) constitue le traitement de référence.

Dans le traitement des patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs d'une mutation dite *gating*, on ne dispose pas d'étude comparative versus un comparateur cliniquement pertinent dans la tranche d'âge 2 ans à moins de 6 ans permettant de hiérarchiser les traitements. Il est à noter qu'un bénéfice clinique et biologique a été démontré chez les patients âgés de plus de 12 ans par rapport à KALYDECO (ivacaftor) pour les patients porteurs d'une mutation dite *gating*.

Au total, KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) constitue le traitement de première intention. La durée optimale de ce traitement n'est pas connue, mais il s'agit probablement d'un traitement à vie.

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

## 5.3 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, comme le souligne 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 est important.
- KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) constitue le traitement de référence qui doit être prescrit d'emblée aux patients atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans à moins de 6 ans, porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène CFTR.

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans à 6 ans, homozygotes pour la mutation *F508del*, ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation du gène CFTR dite *gating*, et du besoin médical non couvert dans le traitement des patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale ou à fonction résiduelle,
- de la réponse apportée par KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) au besoin médical partiellement ou non couvert selon le type de mutation, prenant en compte :
- l'impact supplémentaire attendu sur la morbidité, sans impact à ce jour démontré sur la mortalité,
- l'impact supplémentaire attendu mais non démontré, en l'absence de données fournies, sur la qualité de vie et sur le parcours de soins (avec notamment une diminution des hospitalisations) et de vie des patients,

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, 60 mg/40 mg/80 mg (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) granulés en sachet en association avec KALYDECO 59,5 mg, 75 mg (ivacaftor) granulés en sachet est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, 60 mg/40 mg/80 mg (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) granulés en sachet et de KALYDECO 59,5 mg, 75 mg (ivacaftor) granulés en sachet sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- des résultats exploratoires d'une étude de phase III non comparative et de son extension dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association à KALYDECO (ivacaftor) chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale, suggérant une efficacité sur l'indice de clairance pulmonaire et le taux de chlore sudoral, marqueur biologique de la fonction CFTR, avec toutefois un recul limité,
- du profil de tolérance acceptable chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans, qui apparaît similaire à celui observé chez les patients plus âgés,
- du besoin de disposer de traitements efficaces et bien tolérés dans cette tranche d'âge,

et malgré :

- des résultats sur les épisodes d'exacerbations respiratoires aiguës évalués uniquement après l'administration de la trithérapie mais pas préalablement à son administration,
- les données d'efficacité au niveau pancréatique hétérogènes et incomplètes suggérées par l'évolution de l'élastase fécale,
- l'hétérogénéité de réponse au niveau sudoral observée entre les patients homozygotes et hétérozygotes,
- l'absence de résultat en termes de qualité de vie,
- l'absence de donnée comparative chez les patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs d'une mutation dite *gating*, indications pour lesquelles il existe des comparateurs cliniquement pertinents,
- la nécessité d'une évaluation de la tolérance dans cette tranche d'âge avec un recul plus important,

la Commission considère comme chez les patients âgés de 6 ans et plus, que KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, 60 mg/40 mg/80 mg (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) granulés en sachet en association à KALYDECO 59,5 mg, 75 mg (ivacaftor) granulés en sachet apporte :

- une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose des patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans 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.
- une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose des patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs d'une mutation à fonction résiduelle ou d'une mutation dite *gating*.

## 5.5 Population cible

La population cible de KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) correspond aux patients atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans à moins de 6 ans porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène CFTR.

En 2022, le registre français de la mucoviscidose comptabilisait 7 743 patients atteints de mucoviscidose. Un total de 6 297 patients étaient porteurs d'au moins une mutation *F508del*, dont 458 enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans (non porteurs d'un transplant). En tenant compte de l'exhaustivité du registre (estimée à 90%) et de l'augmentation annuelle de la prévalence de la mucoviscidose (de 2%), le nombre d'enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans porteurs d'au moins une mutation *F508del* peut être estimé à 529 en 2024.

**La population cible est estimée à 529 patients.**

## 5.6 Demande de données

Dans son avis d'inscription du 18 novembre 2020, 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), afin de recueillir les caractéristiques de l'ensemble des patients traités et de renseigner l'impact en termes de morbi-mortalité, en pratique réelle, de cette association. Seront notamment recueillis, pour l'ensemble des patients traités par KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) (trithérapie) :

- l'effet à long terme (sur au moins 1 an de traitement) sur la variation du VEMS depuis la mise sous trithérapie et toutes les 24 semaines sous traitement ;
- le nombre d'exacerbations pulmonaires avant la mise sous trithérapie puis tout au long du traitement ;
- le nombre d'exacerbations pulmonaires ayant donné lieu à un traitement antibiotique (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous trithérapie) ;
- le nombre de surinfections pulmonaires ayant donné lieu à une hospitalisation à domicile ou en établissement (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous trithérapie) ;
- le suivi de l'évolution clinique digestive ;

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

La Commission avait précisé que cette étude pourrait notamment s'appuyer sur les données du registre français des patients atteints de mucoviscidose.

Cette étude est actuellement en cours, adossée au registre français des patients atteints de mucoviscidose, et porte sur les patients âgés de 6 ans et plus (suite à l'avis de la Commission du 11 mai 2022 portant sur l'extension d'indication aux patients âgés de 6 à 11 ans) ; et le laboratoire s'est engagé à déposer les résultats au 4<sup>ème</sup> trimestre 2024.

La Commission souhaite que les populations pédiatriques concernées par le présent avis, à savoir les patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans soient intégrées dans l'étude post-inscription ; et que le laboratoire fournisse les résultats disponibles dans cette tranche d'âge en même temps que les résultats portant sur les patients âgés de 6 ans et plus.

Suite au dépôt des résultats prévus au 4<sup>ème</sup> trimestre 2024, la Commission réévaluera la trithérapie dans l'indication de son AMM, à la lumière de l'ensemble des données disponibles.

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.